

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			
Overig	Effect	Opmerkingen	
SPC Tadim 29-4-2015 → Zie bij Opmerkingen voor V&A fabrikant.	Naar schatting wordt bij gezonde proefpersonen ong. 30% van colistimethaatnatrium omgezet naar colistine. De klaring is afhankelijk van de creatinineklaring en naarmate de nierfunctie vermindert, wordt een grotere hoeveelheid colistimethaatnatrium omgezet naar colistine. Bij patiënten met Clcr <30 ml/min kan de mate van omzetting zelfs 60-70% bedragen. Colistimethaatnatrium wordt voornamelijk door de nieren geëlimineerd via glomerulusfiltratie. De eliminatie van actief colistine is niet volledig bekend. Colistine ondergaat een uitgebreide tubulaire reabsorptie via de nieren en kan ofwel via niet-renale weg geklaard ofwel via renale weg gemetaboliseerd worden met de kans op accumulatie in de nieren. Bij een verminderde nierfunctie is de klaring van colistine verlaagd, mogelijk vanwege een toegenomen omzetting van colistimethaatnatrium.	Initiële oplaaddosis 1 g, onderhoudsdosering: bij Clcr <50-30 ml/min: 5,5-7,5 MIE/dag bij <30-10 ml/min: 4,5-5,5 MIE/dag bij <10 ml/min: 3,5 MIE./dag. Bij ernstige infecties eenheidsdosis met 50% verhogen of frequentie verhogen	
Turkoglu M ea. Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. Int J Antimicrob Agents 2012;39:142-5.	case-control studie naar effectiviteit van colistine bij patiënten met chronisch verminderde nierfunctie (n=39) vergeleken met patiënten met normale nierfunctie (n=55). Therapie met colistine was effectief, ondanks de lagere doseringen die werden gebruikt bij patiënten met verminderde nierfunctie.	Regime colistine: bij Clcr ≥ 80 ml/min 2-3 milj IE elke 8 uur, bij Clcr 30-79 ml/min: 2 milj IE elke 12 uur, bij Clcr < 30 ml/min 2 milj IE elke 24-36 uur. Clcr werd geschat met Cockcroft & Gault. Auteurs: the ideal dose of colistin, even in patients without renal failure, has not yet been well established.	
Risicogroep			

Opmerkingen:

- Werkgroep 16-2-2016: het verschil met het oude advies is groot, maar het nieuwe advies is gebaseerd op onderzoek, het oude advies was dat niet.
- december 2015 vraag aan fabrikant Tadim: het advies in het SmPC is aanzienlijk gewijzigd, Waarop is het nieuwe advies gebaseerd, zijn er nieuwe gegevens beschikbaar?
Antwoord 18-12-2015 van de medisch adviseur van de licentiehouders in de UK (Profile Pharma Ltd): As background I have attached the documents from the EMA Article 31 review (in Dutch where available) which resulted in the dosage now in the SmPC. The review was very thorough, looking at all available data. As MAH legally we must use the dosage recommended by this review, we cannot change our SmPC to match a national guideline. There are no plans to make further changes. Monitoring levels is not recommended as there is no good data on what they need to be. The link to the EMA review is: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Polymyxin-containing_medicines/human_referral_000383.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
- augustus 2012 vraag aan fabrikant Tadim: blijkaar is colistine onderzocht bij patiënten met verminderde nierfunctie. Is er informatie beschikbaar over: aantal patiënten dat is onderzocht, mate van verminderde nierfunctie bij deze patiënten, mate waarin de uitscheiding van colistinmethaatnatrium daalde?
Antwoord 8-8-2012: "It should be explained that Profile Pharma Ltd have not conducted any studies in patients with renal impairment. Our licence is based upon a bibliographic submission for well established use, rather than a new chemical entity, and as such it was not necessary to perform such a study. The suggested dose adjustments given in the SmPC are based upon recommendations made by Goodwin

& Friedman 1968. Although the recommendations made by Goodwin and Friedman were based upon their own study findings in renally impaired patients, their study used IM dosing of colistimethate sodium and a biological assay which did not distinguish between colistimethate sodium and colistin, and therefore it is not really a relevant study to answer the enquirer's questions related to experiences with IV colistimethate sodium.

As the enquirer already seems to have discovered, there is a lack of pharmacokinetic data for intravenously administered colistimethate sodium in patients with varying degrees of renal impairment in the literature. Monitoring of plasma level of colistimethate sodium is difficult, due mainly to its continuous hydrolysis, and older methods used have since been shown to be inaccurate.

There is limited data which may be helpful to you, from Li et al from a single critically ill patient receiving renal replacement therapy. A summary of their findings is below:

The patient received IV colistimethate sodium 150 mg (2.46 mg/kg) every 24 hours for 14 days, then decreased to 150 mg (2.46 mg/kg) every 48 hours for 6 days. After the last administration, serum colistin T_{max} was 30 minutes, t_{1/2} for colistimethate sodium and colistin were 6.83 and 7.52 hours, respectively. Colistimethate sodium CL was 48.7 mL/minute and VD was 10.9 L. From 0 to 8 hours after dosing, 20.3% of the dose was recovered in the dialysate as colistimethate sodium and 6.88% as colistin. Continuous venovenous haemodiafiltration clearances were similar for colistimethate sodium and colistin (11.2 and 11.9 mL/minute, respectively)."

Clcr < 10 ml/min:

—

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	16 februari 2016