

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ColistiFlex®
2 Millionen I. E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-, Infusions- oder Inhalationslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 2 Millionen I. E. Colistimethat-Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-, Infusions- oder Inhalationslösung
Weißes oder fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Intravenöse Anwendung**

ColistiFlex ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachter Infektionen indiziert, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Inhalative Anwendung

ColistiFlex ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht realisierbar sind, steht eine andere Stärke des Arzneimittels zur Verfügung (1 Million I. E.).

Intravenöse Anwendung

Bei der Wahl der anzuwendenden Dosis und der Therapiedauer sind Faktoren wie der Schweregrad der Infektion sowie das klinische Ansprechen zu berücksichtigen. Einschlägige Therapierichtlinien sind einzuhalten.

Die Dosis von Colistimethat-Natrium (CMS) ist in Internationalen Einheiten (I. E.) angegeben. Eine Tabelle zur Umrechnung von CMS (I. E.) zu CMS (mg) sowie zu mg der Colistinbasen-Aktivität (CBA) befindet sich am Ende dieses Abschnitts.

Dosierung

Die folgenden Dosierungsempfehlungen basieren auf begrenzten Daten zur Populationspharmakokinetik bei schwer erkrankten Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

Erwachsene und Jugendliche

Erhaltungsdosis 9 Mio. I. E./Tag, aufgeteilt in 2–3 Dosen

Bei schwer erkrankten Patienten sollte eine Aufsättigungsdosis von 9 Mio. I. E. angewendet werden. Der am besten geeignete Zeitraum bis zur ersten Erhaltungsdosis ist nicht ermittelt worden.

Die Modellierungen deuten darauf hin, dass bei Patienten mit guter Nierenfunktion in

manchen Fällen Aufsättigungs- und Erhaltungsdosen von bis zu 12 Mio. I. E. erforderlich sein können. Die klinischen Erfahrungen mit derartigen Dosen sind jedoch äußerst begrenzt, und die Sicherheit wurde nicht nachgewiesen.

Die Aufsättigungsdosis gilt für Patienten mit normaler bzw. eingeschränkter Nierenfunktion. Dies schließt auch Patienten unter Nierenersatztherapie ein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich; es sind jedoch nur sehr begrenzte pharmakokinetische Daten zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar.

Die im Folgenden angegebenen Dosisanpassungen sollen zur Orientierung dienen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min wird eine Dosisreduktion empfohlen:

Empfohlen wird eine zweimal tägliche Dosierung.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Tagesdosis
< 50–30	5,5–7,5 Mio. I. E.
< 30–10	4,5–5,5 Mio. I. E.
< 10	3,5 Mio. I. E.

Hämodialyse und kontinuierliche Hämo(dia)filtration

Colistin scheint über herkömmliche Hämodialyse und kontinuierliche veno-venöse Hämo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF) dialysierbar zu sein. Aus Populations-PK-Studien mit einer sehr geringen Anzahl von Patienten unter Nierenersatztherapie liegen äußerst begrenzte Daten vor. Solide Dosierungsempfehlungen können daher nicht gegeben werden. Die folgenden Schemata könnten in Betracht gezogen werden:

Hämodialyse

An Tagen ohne HD: 2,25 Mio. I. E./Tag (2,2–2,3 Mio. I. E./Tag).

An Tagen mit HD: 3 Mio. I. E./Tag an Tagen mit Hämodialyse, Anwendung nach der HD-Sitzung.

Empfohlen wird eine zweimal tägliche Dosierung.

CVVHF/CVVHDF

Wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Empfohlen wird eine dreimal tägliche Dosierung.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Bei der Anwendung von Colistimethat-Natrium ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion werden keine Dosisanpassungen für notwendig gehalten.

Kinder und Jugendliche

Zur Unterstützung eines Dosierungsschemas für Kinder und Jugendliche liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Bei der Wahl der Dosis ist die Nierenreife zu berücksichtigen. Die Dosis ist auf Grundlage der Körpermagermasse zu berechnen.

Kinder ≤ 40 kg
75.000–150.000 I. E./kg/Tag, aufgeteilt in 3 Dosen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg sollte die Dosisberechnung für Erwachsene zugrunde gelegt werden.

Bei Kindern mit zystischer Fibrose sind Dosierungen von > 150.000 I. E./kg/Tag berichtet worden.

Hinsichtlich der Anwendung und Größenordnung einer Aufsättigungsdosis bei schwer erkrankten Kindern liegen keine Daten vor.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine Dosierungsempfehlungen festgelegt worden.

Art der Anwendung

ColistiFlex wird intravenös als langsame Infusion über 30–60 Minuten gegeben.

Patienten mit einem vollständig implantierbaren venösen Portsystem (TIVAD) können Injektionen von bis zu 2 Mio. I. E. in 10 ml über eine Zeitdauer von mindestens 5 Minuten tolerieren.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

In wässriger Lösung wird Colistimethat-Natrium zu dem Wirkstoff Colistin hydrolysiert. Bei der Zubereitung der Dosis ist auf die strikte Einhaltung der aseptischen Technik zu achten, besonders wenn bei der Rekonstitution der erforderlichen Dosis mehrere Durchstechflaschen benötigt werden (siehe Abschnitte 6.3 und 6.6).

Tabelle zur Dosisumrechnung

In der EU darf die verordnete und angewendete Dosis von Colistimethat-Natrium (CMS) ausschließlich in Internationalen Einheiten (I. E.) angegeben werden. Auf dem Produktetikett ist die Anzahl I. E. pro Durchstechflasche angegeben.

Aufgrund der in Bezug auf die Wirkstärke unterschiedlich angegebenen Dosierungen ist es zu Verwechslungen und Medikationsfehlern gekommen. In den USA und anderen Ländern wird die Dosis in Milligramm der Colistinbasen-Aktivität (mg CBA) angegeben.

Die folgende Umrechnungstabelle dient zur Information. Die darin enthaltenen Angaben sind nur ungefähre Nominalwerte.

CMS-Umrechnungstabelle

Wirkstärke		≈ CMS-Masse (mg)*
I. E.	≈ mg CBA	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Nominale Wirkstärke des Arzneimittels = 12.500 I. E./mg

Inhalative Anwendung

Es wird empfohlen, Colistimethat-Natrium (CMS) unter der Aufsicht von Ärzten anzuwenden, die über angemessene Erfahrung mit seiner Anwendung verfügen.

Dosierung

Die Dosierung sollte an den Schweregrad der Erkrankung und das klinische Ansprechen angepasst werden.

Empfohlener Dosierungsbereich:

Anwendung per Inhalation**Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 2 Jahre**

1–2 Mio. I. E. zwei- bis dreimal täglich (max. 6 Mio. I. E./Tag)

Kinder unter 2 Jahren

0,5–1 Mio. I. E. zweimal täglich (max. 2 Mio. I. E./Tag)

Die einschlägigen klinischen Richtlinien zu Therapieschemata einschließlich der Behandlungsdauer, der Häufigkeit der Anwendung sowie der gleichzeitigen Anwendung anderer Antibiotika sind einzuhalten.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für notwendig erachtet, jedoch ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Kenndaten der Wirkstoffabgabe für ColistiFlex (1 Mio. I. E. gelöst in 3 ml Wasser). Mittelwerte von *in-vitro* Untersuchungen mit verschiedenen Verneblersystemen:

Siehe Tabelle oben

In wässriger Lösung wird Colistimethat-Natrium zu dem Wirkstoff Colistin hydrolysiert.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beiseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung rekonstituierter Lösungen siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

Weitere Therapien sollten gegebenenfalls in der vom Arzt verordneten Reihenfolge angewendet werden.

Die Dosis von Colistimethat-Natrium (CMS) ist in Internationalen Einheiten (I. E.) angegeben. Eine Tabelle zur Umrechnung von CMS (I. E.) zu CMS (mg) sowie zu mg der Colistinbasen-Aktivität (CBA) befindet sich am Ende des Abschnitts zur intravenösen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Colistimethat-Natrium, Colistin oder andere Polymyxine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wann immer dies möglich ist, sollte die gleichzeitige intravenöse Anwendung von Colistimethat-Natrium und einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen und dabei die Restsensibilität des (der) behandelten Erreger(s) berücksichtigt werden. Da insbesondere bei der Anwendung als Monotherapie über die Entstehung von Resisten-

	Verneblersystem		
	PARI LC SPRINT mit blauem Aufsatz (Atemmanöver von Erwachsenen)	PARI LC SPRINT mit gelbem Aufsatz (Atemmanöver von Kindern)	eFlow rapid (Atemmanöver von Erwachsenen)
Wirkstoffabgabe gesamt	239 T I. E.	183 T I. E.	288 T I. E.
Wirkstoffabgabe pro Minute	37 T I. E./min	19 T I. E./min	99 T I. E./min
Respirable Dosis (≤ 5 µm)	130 T I. E.	128 T I. E.	187 T I. E.
Medianer Volumendurchmesser (VMD)	4,7 µm	3,6 µm	4,2 µm
Geometrische Standardabweichung	1,9	1,9	1,6

T I. E. = Tausend Internationale Einheiten

- Der Vernebler muss unter Beachtung der Gebrauchsanweisung des benutzten Verneblers nach Gebrauch gereinigt und desinfiziert werden.

zen gegen Colistin intravenös berichtet wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung mit einem anderen Antibiotikum auch zur Verhinderung einer Resistenzentwicklung in Betracht gezogen werden.

Über die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös angewendetem Colistimethat-Natrium liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Die empfohlenen Dosierungen für alle Subpopulationen beruhen gleichermaßen auf begrenzten Daten (klinische und pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten). Insbesondere in Bezug auf die Anwendung von hohen Dosierungen (> 6 Mio. I. E./Tag) und die Anwendung einer Aufsättigungsdosis sowie die Anwendung bei speziellen Populationen (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kinder und Jugendliche) liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor. Colistimethat-Natrium darf nur verwendet werden, wenn andere, häufiger verordnete Antibiotika nicht wirksam oder ungeeignet sind.

Bei allen Patienten ist die Nierenfunktion zu Beginn und während der Therapie regelmäßig zu überwachen. Die Dosierung von Colistimethat-Natrium muss der Kreatinin-Clearance entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei hypovolämischen Patienten oder Patienten, die andere potenziell nephrotoxische Arzneimittel erhalten, besteht ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko durch Colistin (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Den Berichten aus einigen Studien zufolge scheint die Nephrotoxizität mit kumulierten Dosen und der Behandlungsdauer assoziiert zu sein. Die Vorteile einer verlängerten Therapiedauer sollten gegen das potenziell erhöhte Risiko für renale Toxizität abgewägt werden.

Bei einer allergischen Reaktion muss die Therapie mit Colistimethat-Natrium abgebrochen werden, und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Es wurde berichtet, dass hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium, die mit einer Überdosierung oder einer nicht erfolgten Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Zusammenhang stehen können, zu neurotoxischen Wirkungen wie Parästhesie des Gesichts, Muskelschwäche, Schwindel, inartikulierte Sprache, vasomotorische Insta-

bilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose, Krampfanfälle und Apnoe geführt haben. Die Patienten sind auf periorale Parästhesien und Parästhesien der Extremitäten als Anzeichen einer Überdosis (siehe Abschnitt 4.9) zu überwachen.

Es ist bekannt, dass Colistimethat-Natrium die Menge des an der präsynaptischen motorischen Endplatte freigesetzten Acetylcholins reduziert. Daher sollte es bei Patienten mit Myasthenia gravis nur mit größter Vorsicht und nur bei klarer Indikation angewendet werden.

Nach intramuskulärer Anwendung von Colistimethat-Natrium wurde über Fälle von Atemstillstand berichtet. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko des Auftretens von Apnoe und neuromuskulären Blockaden nach der Anwendung von Colistimethat-Natrium.

Bei Patienten mit Porphyrie darf Colistimethat-Natrium nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Fälle von antibiotika-assoziierten Colitis und pseudomembranöser Colitis sind bei der Anwendung von nahezu allen Antibiotika berichtet worden und können auch unter Colistimethat-Natrium auftreten. Der Schweregrad kann von leichten bis hin zu lebensbedrohlichen Ereignissen reichen. Die Therapie mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Dickdarmflora und führt zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile*. Diese Diagnosen sind daher unbedingt in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten während oder nach der Anwendung von Colistimethat-Natrium Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Colistimethat-Natrium und die Anwendung einer spezifischen Therapie für *Clostridium difficile* sollte dabei in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht gegeben werden.

Kinder

Bei der Anwendung von Colistimethat-Natrium bei Kindern < 1 Jahr ist Vorsicht geboten, da die Nierenfunktion in dieser Altersgruppe noch nicht vollständig ausge-reift ist. Zudem ist nicht bekannt, welche Auswirkung eine unausgereifte Nieren- und

Stoffwechselfunktion auf die Umwandlung von Colistimethat-Natrium zu Colistin hat.

Ältere Patienten

Da es mit zunehmendem Alter zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen kann, ist bei älteren Patienten besondere Vorsicht erforderlich.

Bei Inhalation von Antibiotika können Husten und Bronchospasmus auftreten. Zur Prävention oder Behandlung kann ein geeignetes Broncholytikum (Beta-2-Agonist) angewendet werden. Bei Problemen sollte die Anwendung beendet werden.

Die Gabe der ersten Dosis sollte unter Aufsicht von medizinisch erfahrenerm Personal erfolgen. Es wird empfohlen, vor der Inhalation möglichst routinemäßig ein Broncholytikum anzuwenden, insbesondere, wenn dies zum Regime des betreffenden Patienten gehört. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) sollte vor und nach der Inhalation gemessen werden. Wenn bei einem Patienten ohne vorheriges Broncholytikum Hinweise auf Colistimethat-Natrium-induzierte Bronchialobstruktionen auftreten, sollte der Test mit einem Broncholytikum bei einer anderen Anwendung wiederholt werden. Eine bronchiale Hyperreaktivität in Anwesenheit eines Broncholytikum kann auf eine allergische Reaktion hinweisen. In diesem Falle sollte die Anwendung von ColistiFlex beendet werden. Auftretende Bronchospasmen sollten wie medizinisch angezeigt behandelt werden.

Bei fortgesetzter Anwendung von Colistimethat-Natrium kann sich eine bronchiale Hyperreaktivität entwickeln, daher sollte die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) vor und nach der Inhalation regelmäßig bei klinischen Untersuchungen gemessen werden.

Im Falle einer Überempfindlichkeit auf die empfohlenen Dosen und Volumina sollten durch Hinzufügen von 1–3 ml isotonischer Kochsalzlösung zu den empfohlenen Dosisstärken und Volumina verdünntere Lösungen verwendet werden.

ColistiFlex enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zusammen mit anderen Arzneimitteln, die potenziell nephrotoxisch oder neurotoxisch wirken, darf Colistimethat-Natrium intravenös nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Hierzu zählen Aminoglykosid-Antibiotika wie Gentamicin, Amikacin, Netilmicin und Tobramycin sowie Cephalotin-Natrium, Vancomycin, Ciclosporin und nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien.

Wegen der geringen Erfahrungen und des potenziellen Risikos einer kumulativen Toxizität ist bei der begleitenden Anwendung von Colistimethat-Natrium in anderen Darreichungsformen Vorsicht geboten.

Das Potenzial von Colistimethat-Natrium, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen, wurde noch nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Colistimethat-Natrium mit Arzneimitteln mit einer

engen therapeutischen Breite kombiniert wird.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien *in vivo* durchgeführt. Der Mechanismus zur Umwandlung von Colistimethat-Natrium in den Wirkstoff Colistin ist nicht beschrieben worden. Der Mechanismus der Colistin-Clearance einschließlich der renalen Verarbeitung ist ebenfalls nicht bekannt. In den *in vitro*-Studien mit menschlichen Leberzellen wurde keines der getesteten P450-Enzymsysteme (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4/5) durch Colistimethat-Natrium oder Colistin aktiviert.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von ColistiFlex und Arzneimitteln, deren hemmende oder induzierende Wirkung auf Enzyme zur Verstoffwechslung von Arzneimitteln bekannt ist, oder Arzneimitteln, die als Substrate für renale Transportmechanismen fungieren, sollte die potenzielle Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen im Blick behalten werden.

Aufgrund der Wirkung, die Colistin auf die Freisetzung von Acetylcholin ausübt, müssen nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien bei Patienten, die gleichzeitig Colistimethat-Natrium erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da deren Wirkung verlängert werden könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Myasthenia gravis muss eine gleichzeitige Behandlung mit Colistimethat-Natrium und Makrolidantibiotika wie Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin oder mit Fluorchinolonen wie Oxflacin, Norfloxacin und Ciprofloxacin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Werden Inhalationsnarkotika (z. B. Ether, Halothan), Muskelrelaxanzien und Aminoglykoside zusammen mit ColistiFlex angewendet, sollte aufgrund prolongierter Effekte durch Inhalationsnarkotika sorgfältig auf neurotoxische Reaktionen geachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Colistimethat-Natrium bei schwangeren Frauen vor. Studien mit Einmalgaben bei Schwangeren zeigen jedoch, dass Colistimethat die Plazenta passiert, daher besteht bei wiederholter Gabe bei Schwangeren das Risiko einer fetalen Toxizität. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Wirkung von Colistimethat-Natrium auf die Reproduktionsfähigkeit und Entwicklung unzureichend (siehe Abschnitt 5.3).

Colistimethat-Natrium sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Colistimethat-Natrium geht in die Muttermilch über. Es wird daher empfohlen, während der Behandlung auf das Stillen zu verzichten.

Fertilität

Daten zum möglichen Einfluss von Colistimethat-Natrium auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit Colistimethat-Natrium können neurotoxische Effekte wie Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen auftreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Auftreten dieser Nebenwirkungen das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei der intravenösen Anwendung am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Nierenfunktionsstörungen und etwas seltener Nierenversagen, üblicherweise nach höheren Dosierungen als empfohlen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. nach nicht erfolgter Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe anderer nephrotoxischer Antibiotika. Diese Wirkungen sind normalerweise nach Therapieabbruch reversibel, nur in seltenen Fällen ist eine Intervention erforderlich (Nierenersatztherapie).

Die bei inhalativer Anwendung am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Husten oder Bronchospasmus. Entzündungen im Bereich von Rachen und Mund sind berichtet worden und können Folge einer *Candida albicans*-Infektion oder einer Überempfindlichkeitsreaktion sein. Exantheme können ebenfalls Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sein. In diesem Fall sollte die Behandlung beendet werden.

Zu den neurotoxischen Wirkungen von Colistimethat-Natrium siehe Abschnitt 4.4.

Die gleichzeitige Gabe von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien oder Antibiotika mit ähnlichen neurotoxischen Wirkungen kann ebenfalls neurotoxische Effekte hervorrufen. Die Reduktion der Colistimethat-Natrium-Dosis kann die Symptome abschwächen.

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Angioödem können auftreten. Falls solche Reaktionen auftreten, sollte die Behandlung mit Colistimethat-Natrium abgebrochen werden.

Die möglichen Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeitsangaben sind überwiegend aus Erfahrungen mit der parenteralen Applikation (i. v.) abgeleitet, mit Ausnahme der Atemwegsreaktionen.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Systemorganklasse	Sehr häufig: ≥ 1/10	Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen			Psychose
Erkrankungen des Nervensystems	Neurotoxizität wie Parästhesien im Bereich von Gesicht und Mund sowie perioral, Kopfschmerzen und Muskelschwäche		Benommenheit, Ataxie, Schwindel, undeutliche Sprache, vasomotorische Instabilität, Verwirrtheit, Krampfanfälle
Augenerkrankungen			Sehstörungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx und Mund*, oropharyngeale Entzündungen, z. B. durch <i>Candida albicans</i> *, Bronchospasmus*, Husten*, Dyspnoe*, Pfeifatmung*, Kurzatmigkeit*, verringerte forcierte Einsekundenkapazität*, Apnoe*		Apnoe (Häufigkeit bei intravenöser Anwendung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörung, die sich durch erhöhten Kreatinin- und/oder Harnstoffwert im Blut und/oder verminderte renale Kreatinin-Clearance äußert	Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Reaktionen an der Injektionsstelle

* Diese Nebenwirkungen wurden bei inhalativer Gabe beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann eine neuromuskuläre Blockade zur Folge haben und mit Muskelschwäche, Apnoe und eventuell Atemstillstand einhergehen. Schwindel, vorübergehende Parästhesie im Bereich des Gesichts, undeutliche Sprache, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit und Psychose wurden ebenfalls beobachtet.

Daneben kann eine Überdosierung zu akutem Nierenversagen führen, welches sich durch eine verminderte Harnleistung und erhöhte Konzentrationen von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin äußert.

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar.

Einer Überdosierung sollte mit Hilfe von unterstützender Behandlung und Maßnahmen zur Erhöhung der Clearance von Colistimethat-Natrium, wie Einleitung einer osmotischen Diurese mit Mannitol, einer Peritonealdialyse oder längerer Hämodialyse begegnet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, Polymyxine.
ATC-Code: J01XB01

Wirkmechanismus

Colistin ist ein zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das zur Polymyxin-Gruppe gehört. Polymyxine wirken über eine Schädigung der Zellmembran und die resultierenden physiologischen Wirkungen sind für das Bakterium letal. Polymyxine sind für gramnegative Bakterien mit hydrophober Außenmembran selektiv.

Resistenz

Resistente Bakterien sind durch eine Modifikation der Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids gekennzeichnet, die durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt werden. Bei natürlich resistenten gramnegativen Bakterien wie *Proteus mirabilis* und *Burkholderia cepacia* ist das Lipidphosphat vollständig durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt.

Zwischen Colistin (Polymyxin E) und Polymyxin B wäre eine Kreuzresistenz zu erwarten. Da sich der Wirkmechanismus der Polymyxine von dem anderer Antibiotika unterscheidet, wäre nicht zu erwarten, dass eine Resistenz gegen Colistin und Polymyxin allein durch den oben genannten Mechanismus zu einer Resistenz gegen andere Arzneimittelklassen führt.

PK/PD-Verhältnis

Es ist berichtet worden, dass Polymyxine eine konzentrationsabhängige bakterizide

Wirkung auf sensible Bakterien haben. Der Quotient aus fAUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve der ungebundenen Konzentrationen) und MIC (minimale Hemmkonzentration) korreliert vermutlich mit der klinischen Wirksamkeit.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Sensibilität

Für ausgewählte Spezies kann die Vorkommenshäufigkeit einer erworbenen Resistenz geografisch und zeitlich variieren. Insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen sind daher Daten über die örtlichen Resistenzverhältnisse wünschenswert. Bei Bedarf sollte fachlicher Rat eingeholt werden, wenn die Nützlichkeit des Wirkstoffs, zumindest bei einigen Infektionsarten, durch die örtliche Vorkommenshäufigkeit von Resistenzen in Frage gestellt ist.

Häufig sensible Spezies
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (früher <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inhärent resistente Organismen
<i>Burkholderia cepacia</i> und verwandte Spezies
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

EUCAST-Breakpoints

	Sensibel (S)	Resistent (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 4	R > 4 mg/l

^a Die Breakpoints gelten für Dosierungen von 2–3 Mio. I. E. × 3. Eine Aufsättigungsdosis (9 Mio. I. E.) kann erforderlich sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zur Pharmakokinetik von Colistimethat-Natrium (CMS) und Colistin liegen nur begrenzte Informationen vor. Es gibt Hinweise darauf, dass die pharmakokinetischen Werte schwer erkrankter Patienten sich von den Werten von Patienten mit weniger schweren physiologischen Störungen sowie denen von gesunden Probanden unterscheiden. Die folgenden Daten basieren auf Studien, in denen HPLC zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von CMS/Colistin eingesetzt worden ist.

Nach der Infusion von Colistimethat-Natrium wird das inaktive Prodrug in den aktiven Wirkstoff Colistin umgewandelt. Es zeigte sich, dass bei schwer erkrankten Patienten die Spitzenwerte der Plasmakonzentration von Colistin mit einer Verzögerung von bis zu 7 Stunden nach der Anwendung von Colistimethat-Natrium auftreten.

Resorption

Bei gesunden Personen findet keine nennenswerte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt statt.

Bei Inhalation zeigte sich eine unterschiedliche Resorption, die von der Aerosoltröpfchengröße, dem Verneblersystem und dem Lungenstatus abhängt. Studien mit gesunden Probanden und Patienten mit verschiedenen Infektionen ergaben Serumspiegel von 0 mg/l bis zu potentiell therapeutischen Konzentrationen von 4 mg/l und höher. Eine mögliche systemische Resorption sollte daher stets berücksichtigt werden, wenn Patienten eine Inhalationsbehandlung erhalten.

Verteilung

Bei gesunden Probanden ist das Verteilungsvolumen von Colistin gering und entspricht etwa der Extrazellulärlüssigkeit (EZF). Bei schwer erkrankten Probanden ist das Verteilungsvolumen erheblich vergrößert. Die Proteinbindung ist mäßig und nimmt bei höheren Konzentrationen ab. Sofern keine Entzündung der Meningen vorliegt, ist der Wirkstoff kaum liquorgängig, bei Vorliegen einer Meningitis tritt er jedoch vermehrt in den zerebrospinalen Liquor (CSF) über.

Im klinisch relevanten Dosierungsbereich weisen sowohl CMS als auch Colistin eine lineare PK auf.

Bei Mukoviszidose-Patienten, die 7,5 mg/kg/Tag in mehreren Einzeldosen als 30-minütige intravenöse Infusion bis zum Steady-state erhalten haben, betrug die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) 23 (± 6) mg/l und die minimale Plasmakonzentration (C_{min}) nach 8 Stunden 4,5 (± 4) mg/l. In einer anderen Studie mit Mukoviszidose-Patienten, die 12 Tage lang alle 8 Stunden 2 Mio. I. E. erhielten, betrug C_{max} 12,9 mg/l

(5,7–29,6 mg/l) und C_{min} lag bei 2,76 mg/l (1,0–6,2 mg/l). Bei gesunden Probanden, die eine Bolusinjektion von 150 mg (ca. 2 Mio. I. E.) erhielten, wurden 10 Minuten nach der Injektion maximale Serumspiegel von 18 mg/l beobachtet.

Polymyxine persistieren in der Leber, in Nieren, Gehirn, Herz und Muskeln.

Das Verteilungsvolumen von Colistin nach der intravenösen Verabreichung von Colistimethat-Natrium bei gesunden Probanden und Patienten mit zystischer Fibrose beträgt 12,4 l bzw. 20,4 l. Im Vergleich dazu beträgt das Verteilungsvolumen von Colistin nach der intravenösen Verabreichung von Colistimethat-Natrium bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten zwischen 90,6 l und 139,9 l. Der Anstieg des Verteilungsvolumens bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten kann zu Verzögerungen beim Erreichen der wirksamen Plasmakonzentrationen führen. Daher empfiehlt sich, vor allem bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten, eine initiale Aufsättigungsdosis von bis zu 9 Mio. I. E. (vgl. Abschnitt 4.2).

Bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten, die intravenös dreimal täglich 2 Mio. I. E. bzw. 3 Mio. I. E. Colistimethat-Natrium erhielten, wurden maximale Colistin-Plasmakonzentrationen von 2,21 mg/l bzw. 2,93 mg/l gemessen.

Elimination

Bei gesunden Probanden werden schätzungsweise etwa 30 % des Colistimethat-Natriums zu Colistin umgewandelt. Dabei hängt die Clearance von der Kreatinin-Clearance ab, und bei abnehmender Nierenfunktion wird ein größerer Anteil des CMS zu Colistin verstoffwechselt. Bei Patienten mit sehr stark beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) können bis zu 60 bis 70 % umgewandelt werden. CMS wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Bei gesunden Probanden werden 60 % bis 70 % des CMS innerhalb von 24 Stunden unverändert über den Urin ausgeschieden. Da Colistimethat-Natrium überwiegend renal ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisreduktion erforderlich, um eine Kumulation zu vermeiden (s. Tabelle in Abschnitt 4.2).

Die Elimination des aktiven Colistins ist nur unvollständig beschrieben. Colistin wird in den Nieren umfangreich tubulär rückresorbiert und kann entweder nicht-renal eliminiert oder in den Nieren verstoffwechselt werden und sich dabei möglicherweise in den Nieren ansammeln. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Colistin-Clearance verringert, möglicherweise aufgrund der vermehrten Umwandlung von CMS.

Die Halbwertszeit von Colistin bei gesunden Probanden und bei Patienten mit zystischer Fibrose liegt Berichten zufolge bei etwa 3 bzw. 4 Stunden, bei einer Gesamt-Clearance von etwa 3 l/h. Bei schwer erkrankten Patienten wurden verlängerte Halbwertszeiten von etwa 9–18 h beobachtet.

Die Eliminations-Halbwertszeit von Colistimethat-Natrium beträgt nach einer intravenösen Verabreichung bei gesunden Erwachsenen etwa 1,5 Stunden. In einer Studie mit Mukoviszidose-Patienten, die eine einzige intravenöse Infusion über eine Zeitdauer von 30 Minuten erhielten, betrug die Halbwertszeit 3,4 ± 1,4 Stunden.

Die Elimination von Colistimethat-Natrium nach Inhalation wurde nicht untersucht. In einer Studie mit Patienten mit zystischer Fibrose war bei zweimal täglicher Inhalation von 1 Mio. I. E. über 3 Monate kein Colistimethat-Natrium im Urin nachweisbar.

Die Pharmakokinetik von Colistimethat scheint bei Kindern und Erwachsenen (einschließlich älterer Menschen) vergleichbar zu sein, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist. Zur Anwendung bei Neugeborenen liegen nur in beschränktem Umfang Informationen vor. Diese lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik mit der von Kindern und Erwachsenen vergleichbar ist, jedoch sollte die Möglichkeit höherer maximaler Serumspiegel und einer verlängerten Halbwertszeit bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen nur wenige Informationen zur potenziellen Genotoxizität vor. Angaben zur Karzinogenität von Colistimethat-Natrium fehlen. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Colistimethat-Natrium Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten induziert. Dieser Effekt kann mit Zytotoxizität zusammenhängen, da auch ein Rückgang des Mitoseindex beobachtet wurde.

In Studien mit Ratten und Mäusen zur Reproduktion wurden keine teratogenen Effekte gesehen. Die intramuskuläre Gabe von 4,15 mg/kg und 9,3 mg/kg Colistimethat-Natrium führte jedoch bei Kaninchen während der Organogenese zur Bildung eines Klumpfußes bei 2,6 % bzw. 2,9 % der Feten. Diese Dosen entsprechen dem 0,5- bzw. 1,2-fachen der maximalen Tagesdosis für den Menschen. Daneben kam es bei Behandlung mit 9,3 mg/kg zu einer erhöhten Resorptionsrate von Embryonen.

Die Fertilität von Ratten und Mäusen war nach intravenösen Dosen bis zu 25 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.

Es liegen keine weiteren präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den verschreibenden Arzt von Bedeutung sind, und die nicht bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Hydrolyse von Colistimethat wird erheblich beschleunigt, wenn es nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung unterhalb seiner kritischen Mizellkonzentration von circa 80.000 I. E./ml verdünnt wird.

Lösungen unterhalb dieser Konzentration sind unverzüglich anzuwenden.

Lösungen zur Bolusinjektion oder Verneblung mit einer Konzentration von minimal 80.000 I. E./ml sind in der Durchstechflasche bei 2–8°C über 24 Stunden chemisch und physikalisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, sofern sich das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht durch die zur Öffnung, Rekonstitution und Verdünnung verwendeten Methoden ausschließen lässt.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Infusionslösungen, die über das Volumen der Durchstechflasche hinaus verdünnt wurden, bzw. Lösungen mit einer Konzentration < 80.000 I. E./ml sind sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution bzw. Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Durchstechflasche aus Glas des Glastyps I oder III mit Gummistopfen und Bördelkappe.

Packungen mit 1, 10 oder 60 Durchstechflaschen.

Klinikpackung: 10 Durchstechflaschen
Bündelpackung: 10 (10 × 1) oder 60 (6 × 10) Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um eine Aufsättigungsdosis von 9 Mio. I. E. zu erhalten, können vier Durchstechflaschen zu 2 Mio. I. E. und eine Durchstechflasche zu 1 Mio. I. E. verwendet und wie unten beschrieben zubereitet werden. Die zubereiteten Lösungen sind zur Bolusinjektion oder Infusion in einem geeigneten Dosisbehältnis zu vereinigen.

Die Rekonstitution sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Für die Infusion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in 10 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) gelöst. Die erhaltene Lösung kann verdünnt werden, gewöhnlich mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) auf ein Endvolumen von 50 ml.

Wenn der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen zu 2 Mio. I. E. benötigt wird, wird der Inhalt jeder dieser Durchstechflaschen mit jeweils 10 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) gelöst. Anschließend können diese Lösungen (Stammlösungen) in ein geeignetes Infusionsbehältnis überführt werden, in dem ein gewünschtes Volumen des Lösungsmittels vorgelegt wurde. Bei Verwendung von insgesamt 50 ml Lösungsmittel pro Durchstechflasche resultiert eine Konzentration von 0,04 Mio. I. E./ml. In diesem Fall sind 40 ml Lösungsmittel pro Durchstechflasche vorzulegen.

Zur Herstellung einer Aufsättigungsdosis von 9 Mio. I. E. kann der Inhalt von vier Durchstechflaschen zu 2 Mio. I. E. und einer Durchstechflasche zu 1 Mio. I. E. in jeweils 10 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) gelöst werden. Pro Durchstechflasche können 40 ml Lösungsmittel in einem geeigneten Infusionsbehältnis vorgelegt und mit den Stammlösungen vereinigt werden. Hierbei resultiert eine Konzentration von 0,036 Mio. I. E./ml. Je nach klinischer Situation können aber auch kleinere Gesamtvolumina von z. B. 100–150 ml verabreicht werden. Im Falle einer Aufsättigungsdosis von 9 Mio. I. E. resultieren hierbei Konzentrationen von 0,09–0,06 Mio. I. E./ml.

Für die Bolusinjektion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in 5–10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) gelöst.

Bei Verwendung von 10 ml Lösungsmittel resultiert eine Konzentration von 0,2 Mio. I. E./ml.

Vor der Verabreichung sollte die Lösung auf sichtbare Partikel oder Trübungen inspiziert werden. Nur klare und partikelfreie Lösungen sind für die intravenöse Anwendung zu verwenden.

Zur Rekonstitution und Verdünnung dürfen nur Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

Zur Inhalation mit einem Vernebler:

Zur Rekonstitution des Pulvers wird entweder Wasser für Injektionszwecke (ergibt eine hypotone Lösung), eine Mischung aus Wasser für Injektionszwecke und Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) im Verhältnis von 1:1 (ergibt eine isotone Lösung) oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) (ergibt eine hypertone Lösung) verwendet.

Das Lösungsvolumen richtet sich nach den Gebrauchsanweisungen des verwendeten Verneblers und beträgt in der Regel nicht mehr als 4 ml. Der Inhalt der Durchstechflasche mit 2 Mio. I. E. wird in 4 ml Lösungsmittel gelöst.

Die Lösung ist klar bis leicht getrübt.

Die Herstellerangaben zum vorschriftsmäßigen Gebrauch des verwendeten Verneblers sollten beachtet werden.

Durch Entlüftungssysteme oder Filter sollte überschüssiges Aerosol möglichst aus der Umgebungsluft entfernt werden. Die Inhalation sollte in einem gut belüfteten Raum erfolgen.

Die Flasche beim Lösen des Pulvers vorsichtig schwenken um Schaumbildung zu vermeiden.

Die Außenfläche der Durchstechflasche ist nicht steril.

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel und
Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Deutschland
Tel.: + 49 (0) 62 52/95 70 00
Fax: + 49 (0) 62 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

98050.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.09.2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt