

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Colistimethat-Natrium INFECTOPHARM  
3 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer  
Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 3 Millionen  
I.E. Colistimethat-Natrium.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Weißes bis cremefarbenes Pulver.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Colistimethat-Natrium INFECTOPHARM ist  
bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich  
Neugeborener, zur Behandlung schwerer,  
durch bestimmte aerobe Gramnegative Erre-  
ger verursachter Infektionen indiziert, sofern  
für die Patienten nur begrenzte Therapieoptio-  
nen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte  
4.2, 4.4, 4.8 und 5.1.).

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

**4.2 Dosierung und Art der 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 einzu-  
halten.

Die Dosis von Colistimethatnatrium (CMS)  
ist in Internationalen Einheiten (I.E.) angege-  
ben. Eine Tabelle zur Umrechnung von CMS  
(I.E.) zu CMS (mg) sowie zu mg der Colistin-  
basen-Aktivität (CBA) befindet sich am Ende  
dieses Abschnitts.

**Dosierung**

Die folgenden Dosierungsempfehlungen  
basieren auf begrenzten Daten zur Popula-  
tionspharmakokinetik bei schwer erkrankten  
Patienten (siehe auch 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. angewen-  
det 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 Erhal-  
tungsdosen von bis zu 12 Mio. I.E. erforder-  
lich 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 Nierenfunk-  
tion. Dies schließt auch Patienten unter Nie-  
renersatztherapie ein.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine  
Dosisanpassung erforderlich; es sind jedoch  
nur sehr begrenzte pharmakokinetische Da-  
ten zu Patienten mit eingeschränkter Nieren-  
funktion verfügbar.

Die im Folgenden angegebenen Dosisanpas-  
sungen sollen zur Orientierung dienen.

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

Empfohlen wird eine Dosierung zweimal täg-  
lich.

Kreatinin-Clea- rance (ml/min)	Tagesdosis (in zwei Dosen unterteilt)
< 50–30	5,5–7,5 Mio. I.E.
< 30–10	4,5–5,5 Mio. I.E.
< 10	3,5 Mio. I.E.

Mio. I.E. = Millionen I.E.

Hämodialyse und kontinuierliche Hämo(dia)  
filtration

Colistin scheint über herkömmliche Hämo-  
dialyse und kontinuierliche veno-venöse  
Hämo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF) dialy-  
sierbar zu sein. Aus Populations-PK-Studien  
mit einer sehr geringen Anzahl von Patienten  
unter Nierenersatztherapie liegen äußerst  
begrenzte Daten vor. Feste Dosierungsemp-  
fehlungen 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 Dosierung  
zweimal täglich.

**CVVHF/ CVVHDF**

Wie bei Patienten mit normaler Nierenfunkti-  
on. Empfohlen wird eine Dosierung dreimal  
täglich.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

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

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten mit normaler Nieren-  
funktion 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 Do-  
sis ist die Nierenreife zu berücksichtigen. Die  
Dosis ist auf Grundlage der Körpermager-  
masse zu berechnen.

**Kinder ≤ 40 kg**

75.000–150.000 I.E./kg/Tag, aufgeteilt in  
3 Dosierungen.

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

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

Hinsichtlich der Anwendung und Größen-  
ordnung einer Aufsättigungsdosis bei schwer  
erkrankten Kindern liegen keine Daten vor.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunk-  
tion sind keine Dosierungsempfehlungen  
festgelegt worden.

Bei Erkrankungen, bei denen eine Dosisver-  
ringerung erforderlich ist (z. B. mäßige bis  
schwere Nierenfunktionsstörung, Kinder  
≤ 40 kg) sollte Colistimethat-Natrium 1 oder  
2 Mio. I.E. als eine geeignetere Stärke für die  
Dosierung bei einem einzelnen Patienten  
verwendet werden.

**Art der Anwendung**

Colistimethat-Natrium INFECTOPHARM wird  
intravenös als langsame Infusion über 30–60  
Minuten gegeben.

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

Bei der Zubereitung der Dosis ist auf die  
strikte Einhaltung der aseptischen Technik  
zu achten, besonders, wenn bei der Rekon-  
stitution der erforderlichen Dosis mehrere  
Durchstechflaschen benötigt werden (siehe  
Abschnitt 6.6).

**Tabelle zur Dosisumrechnung:**

In der EU darf die verordnete und angewen-  
dete Dosis von Colistimethat-Natrium (CMS)  
ausschließlich in Internationalen Einheiten  
(I.E.) angegeben werden. Auf dem Produkt-  
etikett ist die Anzahl I.E. pro Durchstechfla-  
sche angegeben.

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

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

# COLISTIMETHAT-NATRIUM

## INFECTOPHARM 3 Millionen I.E.

# INFECTOPHARM

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

### 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 Resistenzen gegen Colistin i.v. 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 verlän-

gerten Therapiedauer sollten gegen das potenziell erhöhte Risiko für renale Toxizität abgewogen werden.

Bei der Anwendung von Colistimethat-Natrium bei Kindern < 1 Jahr ist Vorsicht geboten, da die Nierenfunktion in dieser Altersgruppe noch nicht vollständig ausgereift ist. Zudem ist nicht bekannt, welche Auswirkung eine unausgereifte Nieren- und Stoffwechselfunktion auf die Umwandlung von Colistimethat-Natrium zu Colistin hat.

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 Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose 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-assoziiertem Kolitis und pseudomembranöser Kolitis 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. Diese Diagnose ist 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.

Es wurden nur wenige Fälle des Pseudo-Bartter-Syndroms bei Kindern und Erwachsenen bei intravenöser Anwendung von Colistimethat-Natrium berichtet. In Verdachtsfällen sollte mit der Überwachung der Serumelektrolyte begonnen und eine angemessene Behandlung durchgeführt werden. Eine Normalisierung des Elektrolytgleichgewichts kann jedoch möglicherweise nicht ohne Absetzen von Colistimethat-Natrium erreicht werden.

Colistimethat-Natrium INFECTOPHARM enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zusammen mit anderen Arzneimitteln, die potenziell nephrotoxisch oder neurotoxisch wirken, darf Colistimethat-Natrium i.v. nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Hierzu gehören Amino-glykosidantibiotika wie Gentamicin, Amikacin, Netilmicin und Tobramycin. Es kann ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko vorliegen, wenn es gleichzeitig mit Cephalosporin-Antibiotika angewendet wird.

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

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 Colistimethat-Natrium INFECTOPHARM 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 Colistimethat-Natrium erhaltenden Patienten 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 und Clarithromycin oder

mit Fluorchinolonen wie Norfloxacin und Ciprofloxacin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Colistimethat-Natrium auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Effekte im Hinblick auf Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich möglicher Effekte auf die Fortpflanzung und Entwicklung unzureichend. Einzeldosenstudien bei Schwangeren haben gezeigt, dass Colistimethat-Natrium die Plazentaschranke passiert, und es besteht möglicherweise das Risiko einer fetalen Toxizität, wenn schwangeren Patientinnen wiederholte Dosen verabreicht werden. Daher sollte Colistimethat-Natrium INFECTOPHARM während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn die Vorteile das potenzielle Risiko übersteigen.

Stillzeit

Colistimethat-Natrium geht in die Muttermilch über. Colistimethat-Natrium sollte stillenden Müttern nicht gegeben werden.

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

Nach einer parenteralen Anwendung von Colistimethat-Natrium wurden Fälle von Neurotoxizität in Form von Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen berichtet. Falls derartige Wirkungen auftreten, sollte Patienten davon abgeraten werden, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen kann mit dem Alter, der Nierenfunktion und der Erkrankung des Patienten in Verbindung stehen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Nierenfunktionsstörungen und seltener Nierenversagen, in der Regel nach Anwendung von höheren als den empfohlenen Dosierungen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. nach nicht erfolgter Dosisverringering bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer nephrotoxischer Antibiotika. Diese Wirkung ist in der Regel reversibel bei Absetzen der Therapie, in seltenen Fällen kann allerdings eine Intervention (Nierenersatztherapie) erforderlich sein.

Bei Patienten mit zystischer Fibrose, die innerhalb der empfohlenen Dosierungsgrenzen behandelt werden, scheint eine Nephrotoxi-

zität nur selten aufzutreten (weniger als 1%). Bei schwer kranken, in ein Krankenhaus eingewiesenen Patienten, die nicht an zystischer Fibrose leiden, wurden Anzeichen von Nephrotoxizität bei ca. 20% der Patienten berichtet.

Es wurde berichtet, dass hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium, die möglicherweise mit einer Überdosierung oder einer nicht erfolgten Dosisverringering bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Verbindung stehen, zu neurotoxischen Wirkungen wie Parästhesie des Gesichts, Muskelschwäche, Schwindel, inartikulierte Sprache, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose und Apnoe geführt haben. Die gleichzeitige Anwendung zusammen mit entweder nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien oder Antibiotika mit ähnlichen neurotoxischen Wirkungen kann ebenfalls zu Neurotoxizität führen. Durch eine Dosisverringering von Colistimethat-Natrium können Symptome möglicherweise gemildert werden.

Bei Patienten mit zystischer Fibrose wurden neurologische Ereignisse bei bis zu 27% der Patienten berichtet. Diese sind in der Regel mild und klingen während oder kurz nach der Behandlung ab.

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, von Medikamenten ausgelöstes Fieber und Angioödem können auftreten. Sollten derartige Reaktionen auftreten, sollte die Behandlung mit Colistimethat-Natrium abgebrochen werden.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ): gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ): selten

( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung kann zu einer neuromuskulären Blockade führen, die Muskelschwäche, Apnoe und möglicherweise Atemstillstand zufolge haben kann. Schwindel, inartikulierte Sprache, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit und Psychose wurden ebenfalls beobachtet. Daneben kann eine Überdosierung auch Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen verursachen, welches durch eine verminderte Urinproduktion und erhöhte Serumkonzentration von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin gekennzeichnet ist.

Es ist kein Gegenmittel verfügbar.

Die Kontrolle einer Überdosierung erfolgt durch unterstützende Behandlung und Maßnahmen, die darauf ausgerichtet sind, die Clearance von Colistimethat-Natrium zu erhöhen, wie z.B. Einleiten einer Diurese mit Mannitol, einer Peritonealdialyse oder längerer Hämodialyse; die Wirksamkeit ist allerdings nicht bekannt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Berichtete Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, von Medikamenten ausgelöstes Fieber und Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Pseudo-Bartter-Syndrom*
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Neurotoxizität wie Gesichts-, Mund- und periorale Parästhesie, Kopfschmerzen und Muskelschwäche
	Nicht bekannt	Schwindel Ataxie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Nierenfunktionsstörung, die sich durch einen erhöhten Blutkreatinin- und/oder Harnstoffspiegel und/oder verringerte renale Kreatinin-Clearance äußert
	Selten	Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Reaktion an der Injektionsstelle

\* siehe Abschnitt 4.4

## 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 Gram-negative 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 Gram-negativen 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 MHK (minimale Hemmkonzentration) korreliert vermutlich mit der klinischen Wirksamkeit.

#### EUCAST-Grenzwerte

	Sensibel (S)	Resistent (R) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 2	R > 2 mg/l
Enterobacterales	S ≤ 2	R > 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 2	R > 2 mg/l

<sup>a</sup> Die Grenzwerte gelten für Dosierungen von 2–3 Mio. I.E. x 3. Eine Aufsättigungsdosis (9 Mio. I.E.) kann erforderlich sein.

#### 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> (ehemals <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.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

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.

Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt findet bei gesunden Personen nicht in einem nennenswerten Ausmaß statt.

#### Verteilung

Bei gesunden Probanden ist das Verteilungsvolumen von Colistin gering und entspricht etwa der Extrazellulärflüssigkeit (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 klinischen relevanten Dosierungsbereich weisen sowohl CMS als auch Colistin eine lineare PK auf.

#### 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.

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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur potenziellen Genotoxizität liegen nur begrenzte Daten vor. Es liegen keine Karzinogenizitätsdaten für Colistimethat-Natrium vor. Colistimethat-Natrium induzierte in vitro Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten. Diese Wirkung kann mit einer Verringerung des Mitoseindex in Verbindung stehen, der ebenfalls beobachtet wurde.

Tierstudien sind hinsichtlich möglicher Effekte auf die Fortpflanzung und Entwicklung unzureichend.

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität von Mäusen und Ratten bei intravenösen Dosen von bis zu 25 mg/kg/Tag beobachtet.

Es liegen keine weiteren präklinischen Sicherheitsdaten vor, die für den verschreibenden Arzt zusätzlich zu den Sicherheitsdaten, die aus der Patientensexposition abgeleitet wurden und die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation enthalten sind, relevant sind.

**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**Ungeöffnet

3 Jahre

Nach Rekonstitution

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 mit einer Konzentration von minimal 80.000 I. E./ml sind im Originalbehältnis bei 2–8 °C über 24 Stunden chemisch und physikalisch stabil. Lösungen, die über das Volumen der Originaldurchstechflasche hinaus verdünnt wurden, bzw. Lösungen mit einer Konzentration <80.000 I. E./ml sind sofort zu verwenden.

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.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung erforderlich.

Informationen zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Produkt wird in Durchstechflaschen aus Klarglas, Typ I, 10 ml, die mit einem silikonisierten Chlorobutyl-Gummistopfen, Typ I, versiegelt und mit einem 20 mm langen Aufreißverschluss aus Aluminium mit weißer, hochklappbarer Kunststoffkappe geschützt sind, geliefert. Das Produkt wird in Packungsgrößen von 1, 10 und 30 Durchstechflaschen geliefert.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zum Einmalgebrauch.

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung untersucht werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und frei von Partikeln ist.

Colistimethat-Natrium INFECTOPHARM muss unter aseptischen Bedingungen mit maximal 10 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Wasser für Injektionszwecke pro Durchstechflasche rekonstituiert werden, um eine klare farblose bis blassgelbe Lösung herzustellen.

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

Nach der Rekonstitution sollte die Lösung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) weiter auf eine geeignete Menge für eine Infusion über 30–60 Minuten verdünnt werden (gewöhnlich mit 50 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung).

Lösungen sollten unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Informationen zur Stabilität des rekonstituierten Produkts finden Sie in Abschnitt 6.3.

Reste von Antibiotikallösung sowie alle Materialien, die zur Verabreichung verwendet wurden, sind gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11  
2300 Kopenhagen S  
Dänemark

Mitvertrieb:  
INFECTOPHARM Arzneimittel  
und Consilium GmbH  
Von Humboldt-Str. 1  
64646 Heppenheim  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

2201570.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

18. März 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.