

INFECTOPHARM Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio. I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 1 Million I.E. Colistimethat-Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Cremefarbenes lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colistimethat-Natrium Infectopharm 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).

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 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.

Mio. I.E. = Millionen 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 Dosierungsberechnung 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

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

Patienten mit einem vollständig implantierbaren venösen Portsystem (TIVAD) können Injektionen von bis zu 2 Millionen 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

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

Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio. I.E. **INFECTOPHARM**

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 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 Instabilität, 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-assoziiertes 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 ausgereift 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.

Colistimethat-Natrium Infectopharm enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) 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 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 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 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 Ofloxacin, Norfloxacin und Ciprofloxacin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Colistimethat-Natrium bei schwangeren Frauen vor. Studien mit Einzelmgaben 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 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).

INFECTOPHARM Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio. I.E.

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

Während der parenteralen 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 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).

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.

Siehe Tabelle

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 Aminoarabiose ersetzt werden. Bei natürlich resistenten gramnegativen Bakterien wie *Proteus mirabilis* und *Burkholderia cepacia* ist das Lipidphosphat vollständig durch Ethanolamin oder Aminoarabiose 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

Organklasse	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			Apnoe
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

Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio. I.E. **INFECTOPHARM**

Konzentrationen) und MIC (minimale Hemmkonzentration) korreliert vermutlich mit der klinischen Wirksamkeit.

EUCAST-Breakpoints

	Sensibel (S)	Resistent (R) ^α
<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

^α Die Breakpoints gelten für Dosierungen von 2–3 Mio. I.E. × 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> (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

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.

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 liquorfähig, 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 h 4,5 (± 4) mg/l. In einer anderen Studie mit Mukoviszidose-Patienten, die 12 Tage lang alle 8 Stunden 2 Millionen Internationale Einheiten 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 Millionen Einheiten) 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 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 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 Millionen I.E. (vgl. Abschnitt 4.2). Bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten, die intravenös dreimal täglich 2 Millionen I.E. bzw. 3 Millionen 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 ausgeschie-

den. Bei gesunden Probanden werden 60 % bis 70 % des CMS innerhalb von 24 Stunden unverändert über den Urin ausgeschieden. Da Colistimethat 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 Gesamtclearance 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 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.

INFECTOPHARM Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio. I.E.

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 mit einer Konzentration von minimal 80.000 I.E./ml sind im Originalbehältnis 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 Originaldurchstechflasche 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. Jeder Karton enthält 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Klinikpackung: 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Rekonstitution und Verdünnung dürfen nur 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung oder Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

Für die Bolusinjektion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in maximal 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung gelöst.

Für die Infusion:

Der rekonstituierte Inhalt einer Durchstechflasche kann verdünnt werden, gewöhnlich mit 50 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung.

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

Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare Lösung.

Die Außenfläche der Durchstechflasche ist nicht steril.

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsmittel.

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
www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

84394.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.05.2012/07.01.2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt