

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistimethat-Natrium Hikma 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 Millionen Internationale Einheiten (I.E.) Colistimethat-Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung für einen Vernebler. Weißes Pulver in farblosen Durchstechflaschen aus Glas.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colistimethat-Natrium Hikma zur intravenösen Anwendung ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe Gram-negative 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).

Colistimethat-Natrium Hikma zur Inhalation ist bei Erwachsenen 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

Zur Injektion oder Infusion

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 \leq 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.

Intrathekale und intraventrikuläre Verabreichung

Für Erwachsene wird auf der Basis begrenzter Daten die folgende Dosis empfohlen:

Intraventrikuläre Anwendung

125.000 I.E./Tag

Intrathekal angewendete Dosen dürfen die für die intraventrikuläre Anwendung empfohlenen Dosen nicht überschreiten.

Für die intrathekale und die intraventrikuläre Anwendung können keine speziellen Dosierungsempfehlungen für Kinder gegeben werden.

Art der Anwendung

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

Patienten mit einem venösen Dauerzugang (Port-a-Cath System) können eine Injektion von bis zu 2 Mio. I.E. in 10 ml, die über mindestens 5 Minuten verabreicht wird, vertragen (siehe Abschnitt 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 Abschnitt 6.6).

Lösung für einen Vernebler

Es wird empfohlen, Colistimethat-Natrium (CMS) unter 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 Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

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

Der Inhalt einer Durchstechflasche von Colistimethat-Natrium Hikma 2 Millionen I.E. sollte in 4 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder Kochsalzlösung (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung) oder einer 50:50 Mischung aus Wasser für Injektionszwecke und Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung aufgelöst werden.

Für besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und Handhabung von rekonstituierten Lösungen siehe Abschnitt 6.6.

Wenn andere Arzneimittel eingenommen werden, sollten sie in der vom Arzt empfohlenen Reihenfolge eingenommen werden.

Vorhergesagte Kenndaten der Wirkstoffabgabe aus *in vitro* Untersuchungen unter Verwendung von spezifischen Atemmustern von Erwachsenen mit dem folgendem Verneblersystem für Colistimethat-Natrium Hikma 2 Millionen I.E. gelöst in 4 ml isotonischer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung,

Wasser für Injektionszwecke oder einer 50:50 Mischung aus Wasser für Injektionszwecke und Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung,

	PARI LC-SPRINT (ausgestattet mit einem Mundstück mit Ausatemungsventil) mit PARI Turbo Boy Kompressor		
	Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung	Wasser für Injektionszwecke	50:50 Mischung aus Wasser für Injektionszwecke und Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung
Wirkstoffabgabe gesamt	48,68 mg (43,11 mg - 54,25 mg)	44,63 mg (40,11 mg - 49,15 mg)	44,41 mg (42,32 mg - 46,50 mg)
Feinteilchenmasse < 5µm	31,64 mg (28,02 mg - 35,26 mg)	29,01 mg (26,07 mg - 31,95 mg)	28,87 mg (27,51 mg - 30,23 mg)
Wirkstoffabgaberate	5,59 mg/min (5,07 mg/min - 6,12 mg/min)	6,11 mg/min (5,64 mg/min - 6,58 mg/min)	5,52 mg/min (5,06 mg/min - 5,98 mg/min)
Medianer aerodynamischer Massendurchmesser	3,35 µm (2,91 - 4,5)	2,91 µm*	3,69 µm (3,31 - 4,07)
Geometrische Standardabweichung	2,46 (2,20 - 2,51)	3,08*	2,48 (2,42 - 2,54)

Der vom PARI Turbo Boy Kompressor abgegebene Luftstrom beträgt 21,9 l/min.

*Einzelmessung

Der Patient sollte während der Inhalation aufrecht sitzen. Während der Inhalation sollte das normale Atemmuster ohne Unterbrechung beibehalten werden.

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

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 Arzneimittel etikett 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 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 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, 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 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 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 *Clostridioides difficile* sollte dabei in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht gegeben werden.

Intravenös angewendetes Colistimethat-Natrium passiert die Blut-Hirn-Schranke in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Die intrathekale oder intraventrikuläre Anwendung von Colistimethat-Natrium in der Behandlung von Meningitis wurde in klinischen Studien nicht systematisch untersucht und wird lediglich durch Fallberichte gestützt. Zur Unterstützung eines Dosierungsschemas liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung einer CMS-Anwendung war aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).

Bronchospasmen können bei der Inhalation von Antibiotika auftreten. Dies kann durch Anwendung geeigneter Beta2-Agonisten verhindert oder behandelt werden. Wenn es stört, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

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

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.

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

Es wurden keine *in vivo* Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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 Hikma 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 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 und Clarithromycin oder mit Fluorchinolonen wie Norfloxacin und Ciprofloxacin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Colistimethat-Natrium mit anderen Arzneimitteln mit neurotoxischem und/oder nephrotoxischem Potenzial, einschließlich Aminoglykosid-Antibiotika wie Gentamicin, Amikacin, Netilmicin und Tobramycin, ist zu vermeiden. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität, bei gleichzeitiger Gabe mit Cephalosporin-Antibiotika.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzt Daten zur Anwendung von Colistimethat-Natrium zur Inhalation bei schwangeren Frauen vor. Studien an Tieren mit parenteraler Verabreichung zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Allerdings wurde in Einzel-Dosis Studien während der Schwangerschaft nachgewiesen, dass Colistimethat-Natrium die Plazenta passiert und somit bei einer Anwendung bei Schwangeren das Risiko einer fetalen Toxizität besteht. Die Anwendung von Colistimethat-Natrium in der Schwangerschaft oder bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmaßnahmen anwenden, ist nicht empfohlen.

Stillzeit

Physikochemische Daten weisen darauf hin, dass Colistimethat-Natrium in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen abgebrochen oder die Therapie mit Colistimethat-Natrium einzustellen ist bzw. nicht begonnen wird. Dabei muss der Vorteil des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Colistimethat-Natrium hat keine bedeutenden Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei männlichen oder weiblichen Ratten oder Mäusen.

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

Während der parenteralen Anwendung von Colistimethat-Natrium können neurotoxische Effekte in Form von Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen auftreten. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen muss den Patienten davon abgeraten werden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Systemische Behandlung

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen kann vom Alter, der Nierenfunktion und dem allgemeinen Zustand des Patienten abhängen.

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

Neurotoxizität kann mit einer Überdosierung, fehlender Dosisreduktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Anwendung von neuromuskulären Blocker, oder anderen Arzneimitteln mit ähnlichen neurologischen Wirkungen, zusammenhängen. Die Dosisreduktion kann Symptome lindern. Es können Apnoe, transiente sensorische Störungen (wie Gesichts-Parästhesien und Schwindel) und selten vasomotorische Instabilität, verwaschene Sprache, Sehstörungen, Verwirrtheit oder Psychosen auftreten.

Nebenwirkungen die Nierenfunktion betreffend wurden meist nach der Anwendung von höheren, als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion empfohlenen Dosen, oder nach fehlender Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer nephrotoxischer Arzneimittel berichtet. Die Nebenwirkungen sind bei Abbruch der Therapie meist reversibel.

Bei Patienten mit zystischer Fibrose, die innerhalb der empfohlenen Dosierungsgrenzen behandelt wurden, scheint die Nephrotoxizität selten zu sein (weniger als 1 %). Bei schwer erkrankten stationären Nicht-CF-Patienten wurden bei etwa 20 % der Patienten Anzeichen einer Nephrotoxizität berichtet.

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

An der Injektionsstelle kann eine lokale Reizung auftreten.

Das Pseudo-Bartter-Syndrom wurde nach intravenöser Anwendung von Colistimethatnatrium mit unbekannter Häufigkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung durch Inhalation

Die Inhalation kann Husten oder Bronchospasmen hervorrufen.

Von Halsschmerzen oder Schmerzen im Mund, verursacht durch *Candida albicans* Infektion oder Überempfindlichkeit, wurde berichtet. Ein Hautausschlag kann auch auf eine Überempfindlichkeit hinweisen. Wenn dieser auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann eine neuromuskuläre Blockade zur Folge haben und mit Muskelschwäche, Apnoe und eventuell Atemstillstand einhergehen. 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 Mannitol-Diurese, längerer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse begegnet werden, die Wirksamkeit ist jedoch unbekannt.

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 und MIC korreliert vermutlich mit der klinischen Wirksamkeit.

EUCAST-Grenzwerte

	Sensibel (S)	Resistent (R) ^a
<i>Acinetobacter</i> ¹	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Enterobacterales</i> ¹	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i> ¹	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$

^a Die Grenzwerte gelten für Dosierungen von 2-3 Mio. I.E. x 3. Eine Aufsättigungsdosis (9 Mio. I.E.) kann erforderlich sein.

¹ Die Bestimmung der MIC von Colistin sollte mit Hilfe einer Mikroverdünnungsreihe in Nährmedium vorgenommen werden. Qualitätskontrollen müssen sowohl mit einem sensiblen QC Stamm (*E. coli* ATCC 25922 oder *P. aeruginosa* ATCC 27853) als auch mit dem Colistin resistenten *E. coli* NCTC 13846 (mcr-1 positiv) durchgeführt werden.

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

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.

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

Die Resorption nach Inhalation über die Lunge hängt von der Größe der Aerosoltröpfchen, dem jeweiligen Verneblersystem und vom Krankheitszustand der Lungen ab. Bei Studien an gesunden Probanden und Patienten mit verschiedenen Infektionen wurde von Serumspiegeln von null bis zu potentiell therapeutischen Konzentrationen von 4 mg/l oder mehr berichtet. Daher ist bei der Behandlung von Patienten durch Inhalation stets die Möglichkeit einer systemischen Absorption zu berücksichtigen.

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 klinisch 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

Nichtklinische Daten zeigen keine besondere Gefährdung für den Menschen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Genotoxizität. Tierstudien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung oder Reproduktionstoxizität, unter Verwendung von Verabreichungswegen, die eine systemische Exposition sicherstellen, zeigten keine besondere Gefährdung. Es gab keine nennenswerten Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit bei männlichen oder weiblichen Ratten oder Mäusen. In embryo-fetalen Entwicklungsstudien an Mäusen wurden Resorptionen und reduzierte Verknöcherungen beobachtet, bei Ratten wurden reduzierte fetale Gewichte, reduzierte Ossifikation und bei der hohen Dosis, von 10 mg Colistin-Base pro Tag, reduziertes postnatales Überleben beobachtet. Eine embryo-fetale Studie an Kaninchen zeigte keine Effekte bei intravenösen Dosen bis zu 80 mg/kg Colistimethat-Natrium (32 mg Colistin-Base/ kg).

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

Vor dem Öffnen:

2 Jahre.

Nach der 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 unterhalb dieser Konzentration sind unverzüglich anzuwenden.

Lösungen zur Bolusinjektion oder für den Vernebler, mit einer Konzentration von ≥ 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.

Für Lösungen zur intrathekalen und intraventrikulären Anwendung sollte das rekonstituierte Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 Millionen I.E./Durchstechflasche

Typ-I Glas Durchstechflasche mit 10 ml Nominalvolumen und mit einer Flipp-off Kappe, in Packungen zu 1 oder 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die Bolusinjektion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in maximal 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung rekonstituiert.

Für die Infusion:

Der rekonstituierte Inhalt einer Durchstechflasche kann verdünnt werden, gewöhnlich mit 50 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung.

Wenn die intrathekale und intraventrikuläre Art der Anwendung verwendet werden, darf das gegebene Volumen 1 ml nicht übersteigen (rekonstituierte Konzentration 125.000 I.E./ml)

Für die Inhalation mit einem Vernebler:

1. Entfernen Sie die Kunststoffkappe.
2. Mit einer Spritze ziehen Sie die benötigte Menge an Lösungsmittel aus dem Lösungsmittelbehältnis auf (Wasser für Injektionszwecke zur Herstellung einer hypotonen Lösung, oder eine 50:50 Mischung aus Wasser für Injektionszwecke und steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung) zur Herstellung einer isotonen Lösung oder 0,9%ige Kochsalzlösung zur Herstellung einer hypertonen Lösung: 2 Millionen I.E. Durchstechflasche: 4 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder 4 ml sterile 0,9%ige Kochsalzlösung oder 2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke und 2 ml sterile 0,9%ige Kochsalzlösung).
3. Durchstechen Sie den Gummistopfen in der Mitte mit der Spritze und spritzen Sie das Lösungsmittel langsam in die Durchstechflasche.
4. Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig zweimal mit der Oberseite nach unten.
5. Rollen Sie die Durchstechflasche leicht zwischen Ihren Händen, um das am Boden und an den Seiten der Durchstechflasche sichtbare Colistimethat-Natrium Hikma-Pulver vollständig aufzulösen. Die Durchstechflasche nicht zu stark schütteln, da die Lösung sonst Schaum bilden könnte.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche um und ziehen Sie die fertige Lösung mit der Spritze auf.
7. Entfernen Sie die Kanüle von der Spritze und füllen Sie die Lösung in den Vernebler. Anschließend inhalieren Sie wie gewohnt. Verwenden Sie den Vernebler entsprechend der Bedienungsanweisung des Herstellers.

Die Lösung ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Unverbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Jede Antibiotika-Restlösung sowie alle für die Anwendung verwendeten Materialien sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb
Hikma Pharma GmbH
Lochhamerstr. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203917.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

05/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig