

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistin Xellia 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 Million Internationale Einheiten (I.E.), was etwa 80 mg Colistimethat-Natrium entspricht.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Keine  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Das Pulver ist weiß bis cremefarben.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Colistin Xellia 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 Colistimethatnatrium (CMS) ist in Internationalen Einheiten (IE) angegeben. Eine Tabelle zur Umrechnung von CMS (IE) 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. IE/Tag, aufgeteilt in 2-3 Dosen.

Bei schwer erkrankten Patienten sollte eine Aufsättigungsdosis von 9 Mio. IE 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. IE 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 Dosierung zweimal täglich.

<b>Kreatinin-Clearance (ml/min)</b>	<b>Tagesdosis</b>
< 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. IE = Millionen IE

#### 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. IE/Tag (2,2-2,3 Mio. IE/Tag).

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

Empfohlen wird eine Dosierung zweimal täglich.

#### CVVHF/ CVVHDF

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Es liegen keine Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Bei der Anwendung von Colistimethatnatrium 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 IE/kg/Tag, aufgeteilt in 3 Dosierungen.

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

Bei Kindern mit zystischer Fibrose sind Dosierungen von  $>150.000$  IE/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 Anwendung*

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

Intraventrikuläre Anwendung

125.000 IE/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

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

In wässriger Lösung wird Colistimethatnatrium 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).

#### **Tabelle zur Dosisumrechnung:**

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

<b>Wirkstärke</b>		<b><math>\approx</math> CMS-Masse (mg)*</b>
<b>I.E.</b>	<b><math>\approx</math> mg CBA</b>	
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 IE/mg

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Colistimethat-Natrium oder andere Polymyxine.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wann immer dies möglich ist, sollte die gleichzeitige intravenöse Anwendung von Colistimethatnatrium und einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen und dabei die Restsensibilität des (der) behandelten Erreger 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 Colistimethatnatrium 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. IE/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. Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium 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 der Anwendung von Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium zu Colistin hat.

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

Es wurde berichtet, dass hohe Serumkonzentrationen von Colistimethatnatrium, 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium wurde über Fälle von Atemstillstand berichtet. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko des Auftretens von Apnoe und neuromuskulären Blockaden nach der Anwendung von Colistimethatnatrium.

Bei Patienten mit Porphyrie darf Colistimethatnatrium nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Fälle von antibiotika-assoziiert Colitis und pseudomembranöser Colitis sind bei der Anwendung von nahezu allen Antibiotika berichtet worden und können auch unter Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Colistimethatnatrium und die Anwendung einer spezifischen Therapie für *Clostridium difficile* sollte dabei in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht gegeben werden.

Intravenös angewendetes Colistimethatnatrium passiert die Blut-Hirn-Schranke in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Die intrathekale oder intraventrikuläre Anwendung von Colistimethatnatrium 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).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Zusammen mit anderen Arzneimitteln, die potenziell nephrotoxisch oder neurotoxisch wirken, darf Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium in anderen Darreichungsformen Vorsicht geboten.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien *in vivo* durchgeführt. Der Mechanismus zur Umwandlung von Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium oder Colistin aktiviert.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Colistin Xellia 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium 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**

Zu den Auswirkungen von Colistimethat-Natrium auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

##### **Schwangerschaft**

Die Sicherheit während der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf die Reproduktion und Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Hinweise darauf, dass Colistimethat-Natrium die Plazentaschranke passiert. Folglich besteht bei der Anwendung während der Schwangerschaft die Möglichkeit einer fetotoxischen Wirkung. Colistin Xellia sollte daher während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. **Stillzeit**

Colistimethat-Natrium geht in die Muttermilch über. Daher wird während der Therapie vom Stillen abgeraten.

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

Nach parenteraler Gabe von Colistimethat-Natrium wurde über Neurotoxizität, gekennzeichnet durch Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen, berichtet. Bei Auftreten dieser Wirkungen sind Patienten davor zu warnen, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist eine Einschränkung der Nierenfunktion und seltener Nierenversagen, in der Regel nach Anwendung von höheren als den empfohlenen Dosen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder bei Anwendung einer nicht reduzierten Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen nephrotoxischen Antibiotika. Die Wirkung ist nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel, selten kann jedoch eine Intervention (Nierenersatztherapie) erforderlich sein.

Es wurde berichtet, dass hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium, möglicherweise in Zusammenhang mit einer Überdosierung oder einer nicht erfolgten Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zu neurotoxischen Wirkungen wie Parästhesien im Gesicht, Muskelschwäche, Vertigo, verwaschener Sprache, vasomotorischer Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose und Apnoe führen können. Auch die gleichzeitige Anwendung mit nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien oder Antibiotika mit ähnlichen neurotoxischen Wirkungen kann zu Neurotoxizität führen. Eine Reduktion der Colistimethat-Natrium-Dosis kann die Symptome gegebenenfalls mildern.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Angioödem berichtet. Im Falle solcher Reaktionen sollte die Behandlung mit Colistimethat-Natrium abgebrochen werden.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit tabellarisch dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Körpersystem	Häufigkeit	Berichtete Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Neurotoxizität wie Gesichts-, Mund- und periorale Parästhesien, Kopfschmerzen und Muskelschwäche
	nicht bekannt	Schwindel Ataxie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr häufig	Nierenfunktionsstörung, die sich als Anstieg der Kreatinin- und/oder Harnstoffkonzentration im Blut und/oder Abnahme der renalen Kreatinin-Clearance äußert
	selten	Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	nicht bekannt	Reaktion an der Injektionsstelle

### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

### Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung kann es zu Niereninsuffizienz, Nierenversagen, Apnoe, Muskelschwäche, Vertigo, verwaschener Sprache, vasomotorischer Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit und Psychose kommen.

Es steht kein Antidot zur Verfügung.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, Polymyxine.

ATC-Code: J01XB01

Wirkmechanismus

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

Resistenz

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

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

PK/PD-Verhältnis

Es ist berichtet worden, dass Polymyxine eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung auf sensible Bakterien haben. Der Quotient aus fAUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve der ungebundenen Konzentrationen) und MIC (minimale Hemmkonzentration) korreliert vermutlich mit der klinischen Wirksamkeit.

### EUCAST-Breakpoints

	Sensibel (S)	Resistent (R) <sup>a</sup>
<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

<sup>a</sup> Die Breakpoints gelten für Dosierungen von 2-3 Mio. IE x 3. Eine Aufsättigungsdosis (9 Mio. IE) kann erforderlich sein.

### Sensibilität

Für ausgewählte Species 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.

<b>Häufig sensible Species</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Species, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (früher <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Inhärent resistente Organismen</b>
<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 Colistimethatnatrium (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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium auftreten.

### 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 Colistimethatnatriums 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

Die Daten zur potenziellen Genotoxizität sind begrenzt, und zur Kanzerogenität von Colistimethat-Natrium liegen keine Daten vor. Es wurde gezeigt, dass Colistimethat-Natrium *in vitro* Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten induziert. Dieser Effekt steht möglicherweise in Zusammenhang mit einer ebenfalls beobachteten Reduktion des mitotischen Index.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf eine mögliche Teratogenität. Bei Kaninchen, denen Colistimethat-Natrium in einer Dosis von 4,15 und 9,3 mg/kg während der Organogenese intramuskulär verabreicht wurde, kam es jedoch bei 2,6 % bzw. 2,9 % der Föten zu einem Pes adductus. Diese Dosen sind 0,5- bzw. 1,2-mal höher als die maximale Tagesdosis beim Menschen. Darüber hinaus kam es bei 9,3 mg/kg zu einer verstärkten Resorption.

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

Neben den Sicherheitsdaten, die aus der Exposition von Patienten gewonnen wurden und bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation enthalten sind, liegen keine weiteren präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den verordnenden Arzt von Relevanz wären.

## **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:**

2 Jahre

#### **Nach Rekonstitution:**

Die Hydrolyse von Colistimethatnatrium ist erheblich verstärkt, wenn die Substanz rekonstituiert und dadurch unterhalb ihre kritische Mizellenkonzentration von ungefähr 80.000 IE/ml verdünnt wird. Lösungen unterhalb dieser Konzentration sind unverzüglich zu verwenden.

Für Lösungen zur Bolusinjektion wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Original-Durchstechflasche mit einer Konzentration von  $\geq 80.000$  IE/ml bei 2–8 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, wenn nicht durch die Vorgehensweise beim Öffnen/Rekonstituieren/Verdünnen eine mikrobielle Kontamination ausgeschlossen wurde.

Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Verwendung verantwortlich.

Infusionslösungen, die über das Volumen der Original-Durchstechflasche hinaus verdünnt wurden und/oder eine Konzentration von  $< 80.000$  IE/ml aufweisen, sind sofort zu verwenden.

Bei intrathekaler oder intraventrikulärer Verabreichung ist das rekonstituierte Arzneimittel unverzüglich zu verwenden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Arzneimittel ist in Durchstechflaschen von 10 ml aus klarem Glas vom Typ I erhältlich, die mit einem silikonisierten Chlorobutyl-Gummistopfen vom Typ I verschlossen und durch einen 20 mm großen Aluminium-Schnappdeckel mit rotem Kunststoff-Klappoberteil in der Mitte geschützt sind. Das Arzneimittel ist in Packungsgrößen zu je 10 Durchstechflaschen erhältlich.

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

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Colistin Xellia muss unter aseptischen Bedingungen mit nicht mehr als 10 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Wasser für Injektionszwecke zu einer klaren, farblosen bis blassgelben Lösung rekonstituiert werden. Während der Rekonstitution vorsichtig schwenken, um Schaumbildung zu vermeiden.

Bei Verwendung als Infusionslösung muss die Lösung nach der Rekonstitution mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auf ein geeignetes Volumen für eine 30-minütige Infusion verdünnt werden (üblicherweise 50 ml Natriumchlorid 0,9 %).

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Schwebstoffen ist.

Bei intrathekalen oder intraventrikulären Anwendungen darf das verabreichte Volumen nicht mehr als 1 ml (rekonstituierte Konzentration 125.000 IE/ml) betragen. Das rekonstituierte Arzneimittel ist unverzüglich zu verwenden.

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

Informationen zur Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendete Lösung entsorgen. Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11  
2300 Kopenhagen S  
Dänemark

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-31926

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

### **10. STAND DER INFORMATION**

29/10/2015

#### **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten