

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistin ratiopharm - Trockenstechampullen mit Lösungsmittel

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Trockenstechampulle enthält 78,74 mg (1.000.000 I.E.) Colistimethat-Natrium entsprechend 33,3 mg Colistin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Lösungsmittelampulle enthält 27 mg Natriumchlorid (entsprechend 0,46 mmol Na<sup>+</sup>) in 3 ml Lösung (Wasser für Injektionszwecke).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusions- und Injektionslösung/Lösung für einen Vernebler. Weißes bis leicht gelbliches Pulver. Nach Rekonstitution erscheint die Lösung klar und farblos.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Systemisch

Colistin ratiopharm parenteral angewendet ist bei Erwachsenen, Jugendlichen 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).

##### Aerosoltherapie

Colistin ratiopharm als Aerosoltherapie ist bei Erwachsenen, Jugendlichen 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

##### Systemisch

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 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. I.E. = Millionen I.E.

#### Hämodialyse (HD) 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, 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 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 Dosierungen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht über 40 kg ist die Dosierungsberechnung für Erwachsene zugrunde zu legen.

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 Anwendung**

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.

### **Aerosoltherapie**

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

### **Dosierung (Aerosoltherapie)**

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

### **Empfohlener Dosierungsbereich:**

#### ***Anwendung per Inhalation***

#### Erwachsene, Jugendliche und Kinder $\geq 2$ Jahre

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

#### Kinder unter 2 Jahren

0,5–1 Mio. IE zweimal täglich (max. 2 Mio. IE/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 intravenösen Anwendung nach Verdünnen (Infusion)**
- **Zur intrathekalen Anwendung**
- **Zur intraventrikulären Anwendung**
- **Zur Inhalation**

#### **Intravenöse Infusion**

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

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).

#### **Intrathekale Applikation**

Die Liquorgängigkeit von Colistin ist auch bei entzündeten Hirnhäuten gering und unsicher. Bei Meningitiden ist daher eine intrathekale Applikationen unumgänglich. Hierbei muss besonders vorsichtig dosiert werden, um schwere toxische Reaktionen (Cauda-equina-Syndrom) zu vermeiden.

#### **Aerosoltherapie**

Zur Inhalation

In wässriger Lösung wird Colistimethatnatrium zu dem Wirkstoff Colistin hydrolysiert.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung rekonstituierter Lösungen siehe Abschnitt 6.6.

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

Die Lösung von Colistimethat-Natrium kann mittels handelsüblicher Vernebler zur Inhalation angewendet werden. Die Lösung von Colistimethat-Natrium für einen Vernebler sollte vor der Inhalation frisch zubereitet 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 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:**

<b>Wirkstärke</b>		<b>≈ CMS-Masse</b>
<b>I.E.</b>	<b>≈ mg CBA</b>	<b>(mg)*</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 I.E./mg

### 4.3 Gegenanzeigen

Colistin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Colistin, andere Polmyxine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Frühgeborene

Zusätzliche Gegenanzeigen bei systemischer Anwendung:

- Schwere kardiogene Ödeme;
- die intravenöse Injektion ist kontraindiziert, da Konzentrationsspitzen eine neuromuskuläre Blockade mit Atemlähmung auslösen können.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Resistenz

Wie bei anderen Antibiotika kann es unter der Therapie mit Colistin zum Auftreten nichtempfindlicher Keime kommen. In diesen Fällen ist eine entsprechende Therapieänderung einzuleiten.

Nach Absetzen und/oder Änderung der Therapie ist mit einer Wiederherstellung der Wirksamkeit zu rechnen.

#### Porphyria

Colistin kann zur Exazerbation von Porphyria führen. Bei Patienten mit Porphyrie darf Colistimethat-Natrium nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

#### Myasthenia gravis

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.

#### Systemische Therapie

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 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, möglichst zweimal wöchentlich, zu überwachen.

Dabei ist eine kürzest mögliche Therapiedauer anzustreben, die eine klinische Erfolgsbeurteilung zulässt.

Die Dosierung von Colistimethat-Natrium muss der Kreatinin-Clearance entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin > 1,3 mg/100 ml) darf Colistin lediglich bei lebensbedrohlichen Zuständen unter Beachtung der Dosisreduktion angewendet 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).

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.

Den Berichten aus einigen Studien zufolge scheint die Nephrotoxizität mit kumulierten Dosen und der Behandlungsdauer assoziiert zu sein. Die Vorteile einer verlängerten Therapiedauer sind gegen das potenziell erhöhte Risiko für renale Toxizität abzuwägen.

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

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

Es wurde berichtet, dass hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium, die mit einer Überdosierung oder einer nicht erfolgten Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Zusammenhang stehen können, zu neurotoxischen Wirkungen wie Parästhesie des Gesichts, Muskelschwäche, Schwindel, inartikulierte Sprache, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose und Apnoe geführt haben. Die Patienten sind auf periorale Parästhesien und Parästhesien der Extremitäten als Anzeichen einer Überdosis (siehe Abschnitt 4.9) zu überwachen.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko des Auftretens von Apnoe und neuromuskulären Blockaden nach der Anwendung von Colistimethat-Natrium.

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. Diese Diagnose ist daher unbedingt in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten während oder nach der Anwendung von Colistimethat-Natrium Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Colistimethat-Natrium und die Anwendung einer spezifischen Therapie für *Clostridium difficile* sollte dabei in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht gegeben werden.

### **Intrathekale /Intraventrikuläre Anwendung**

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).

Die intrathekale Applikation von Colistin (insbesondere bei höheren Dosierung) kann Krampfanfälle auslösen. Außerdem besteht die Gefahr eines Cauda-equina-Syndroms (siehe Abschnitt 4.2).

### **Aerosoltherapie**

Inhalatives Colistin als alleinige Therapie ist zur Behandlung akuter Exazerbationen chronischer Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* nicht geeignet.

#### Bronchospasmus:

Inhalative Arzneimittel wie Colistin können bei empfindlichen Patienten zu akuten Bronchokonstriktionen führen, weshalb die erste Anwendung von Colistin unter Aufsicht von medizinisch erfahrenerm Personal erfolgen sollte. Vor der Inhalation kann ein Broncholytikum eingesetzt werden, falls dies zum gegenwärtigen Regime des betreffenden Patienten gehört. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) sollte vor und nach der Inhalation gemessen werden. Wenn bei einem Patienten, der nicht mit einem Broncholytikum behandelt wurde, Hinweise auf therapieinduzierte Bronchialobstruktionen auftreten, sollte der Test bei der nächsten Colistin-Verabreichung mit einem Broncholytikum wiederholt werden.

#### Hämoptysis:

Die Inhalation von Colistin kann einen Hustenreflex auslösen. Deshalb sollte der Einsatz von Colistin bei Patienten mit aktiver Hämoptysis nur unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

#### Nephrotoxizität und Neurotoxizität:

Bei Patienten, die gleichzeitig potenziell nephrotoxische oder neurotoxische Präparate erhalten, sollte die Behandlung mit Colistin mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Nierenfunktionsstörungen:

Die Pharmakokinetik von Colistimethat nach inhalativer Verabreichung an niereninsuffizienten Patienten ist nicht bekannt. Das Risiko einer Kumulation von Colistin bei Niereninsuffizienz nach inhalativer Gabe ist aufgrund der geringen systemischen Bioverfügbarkeit bei inhalativer Verabreichung als gering anzusehen.

Weiters ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sorgfältig auf neurologische Nebenwirkungen zu achten und die Nierenfunktion regelmäßig zu kontrollieren.

#### Kinder:

Erfahrungen in der Behandlung von Kindern unter 6 Jahren liegen nur in sehr eingeschränktem Umfang vor. Insbesondere liegen keine wissenschaftlich begründeten Dosierungsempfehlungen vor. Deshalb ist Colistin für die Verwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

### Sonstiger Bestandteil

#### Natrium

Die zubereitete Lösung enthält pro Dosis 0,69 mmol Na<sup>+</sup>.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 3 ml Natriumchlorid-Lösung, d. h., es ist nahezu natriumfrei.

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

### **Systemische und Aerosoltherapie**

Bei gemeinsamer Anwendung von Colistin und Aminoglykosiden, Cephalosporinen, Furosemid, Ciclosporin, Etacrynsäure kann ohne empfohlene Dosisanpassungen einzelner Kombinationspartner ein vermehrtes Nephrotoxizitätsrisiko auftreten.

Bei Gabe von Inhalationsnarkotika, Muskelrelaxanzien, curareartigen Arzneimitteln, Aminoglykosiden in Kombination mit Colistin besteht die Gefahr einer neuromuskulären Blockade.

## **Systemische Therapie**

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

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

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

## **Aerosoltherapie**

Bei vorheriger Inhalation mit Dornase alfa sollte die Inhalation von Colistin zeitlich versetzt erfolgen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit einer Anwendung von Colistin an Schwangeren vor. Colistin passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien mit Colistin zeigten eine Reproduktionstoxizität. Aufgrund der möglichen Resorption und des dadurch vorhandenen Risikos nephro- bzw. neurotoxischer Reaktionen beim Ungeborenen, darf die Anwendung von Colistin während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation erfolgen (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

#### Stillzeit

Colistin geht in die Muttermilch über. Falls die Mutter während der Stillperiode parenteral mit Colistin behandelt werden muss, soll die Milch während dieser Zeit abgepumpt und verworfen werden, um eine Schädigung der Darmflora des Kindes zu vermeiden. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Kindes sollte gedacht werden.

Embryotoxische Effekte (verzögerte Ossifikationen, erhöhte Resorptionsraten) wurden bei i. v. Applikation in höheren Dosierungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch z. B. durch Auftreten von Schwindel, Sehstörungen (siehe Abschnitt 4.8) das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der parenteralen Anwendung von Colistin sind nephrotoxische Reaktionen (v. a. Anstieg von Harnstickstoff und Kreatinin im Serum) und neurotoxische Reaktionen (v. a. Parästhesie, Schwindel) die häufigsten Nebenwirkungen, (bis hin zu ca. 30 %).

Bei der inhalativen Anwendung von Colistin sind Bronchospasmus, Dyspnoe, vermehrter Husten, vermehrte Sputumproduktion, Schleimhautentzündungen und Pharyngitis die häufigsten (über 10 %) Nebenwirkungen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### **Systemisch**

Die folgenden Nebenwirkungen können unter parenteraler Therapie auftreten:

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Pseudomembranöse Kolitis

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Leukopenie, Thrombozytopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz

Nicht bekannt: Arzneimittelfieber, Angioödem, Urtikaria

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Pseudo-Bartter-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Parästhesie (perioral, lingual, periorbital, digital)

Häufig: Schwindel, Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen

Nicht bekannt: Atemstillstand, neuromuskuläre Blockade, Myasthenia gravis ähnliche Symptome, Krampfanfälle, Ataxie, reversible Sprachstörungen, Kopfschmerzen

#### Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Halluzinationen

#### Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Reversible Sehstörungen

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Nicht bekannt: Hörverlust

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Juckreiz

Nicht bekannt: Exantheme

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelschwäche

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Anstieg von Harnstickstoff und Kreatinin im Serum, Verminderung der glomerulären Filtration

Häufig: Albuminurie, Hämaturie, Zylindrurie

Nicht bekannt: Akutes Nierenversagen

Diese Erscheinungen sind nach Absetzen der Therapie reversibel

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Bei i. m. Gabe Schmerzen an der Injektionsstelle

Nicht bekannt: Bei intrathekalen Applikationen können Krampfanfälle auftreten. Außerdem besteht die Gefahr eines Cauda-equina-Syndroms

### **Aerosoltherapie**

Die folgenden Nebenwirkungen können unter inhalativer Therapie auftreten:

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Orale Candidiasis. Bei Langzeitanwendung kann es zu Überwucherung mit resistenten Keimen kommen

### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz, Angioödem

### Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Schwindel, Parästhesien

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Bronchospasmus, Dyspnoe, vermehrter Husten, vermehrte Sputumproduktion, Schleimhautentzündungen, Pharyngitis

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Übelkeit, Zungenbrennen, schlechter Geschmack

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Akutes Nierenversagen

### **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:

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**

### **Systemisch**

Bei parenteraler Gabe können nach Überdosierung nephrotoxische (Albuminurie, Hämaturie, Zylindrurie, Anstieg von Harnstoffstickstoff und Kreatinin im Serum, Verminderung der glomerulären Filtration bis zum akuten Nierenversagen) und neurotoxische Reaktionen (Kribbeln im Mund, verwaschene Sprache, ataktischer Gang) auftreten. Als besonders schwere Reaktion kann es dabei zur neuromuskulären Blockade mit Atemstillstand kommen.

Die Gefahr einer neuromuskulären Blockade wird durch die gleichzeitige Gabe von Inhalationsnarkotika, Muskelrelaxanzien bzw. curareartigen Arzneimitteln (z. B. Tubocurarin, Succinylcholin) gesteigert.

#### Therapie bei der Überdosierung:

Es existiert kein Antidot gegen Colistin. Bei der Überdosierung sollen Colistin und andere nephrotoxische bzw. neurotoxische Arzneimittel umgehend abgesetzt werden. Die Ausscheidung von Colistin kann durch osmotische Diurese mit Mannitol beschleunigt werden. Durch Häm- und Peritonealdialyse werden nur geringfügige Mengen Colistin entfernt. Daher soll Häm- und Peritonealdialyse nur beim gleichzeitigen Nierenversagen angewendet werden.

Bei der neuromuskulären Blockade mit Atemstillstand ist eine künstliche Beatmung erforderlich.

#### **Aerosoltherapie**

Die systemische Verfügbarkeit von Colistimethat nach inhalativer Verabreichung ist gering. Das Risiko von Intoxikationen nach inhalativer Verabreichung von Colistimethat ist als sehr gering anzusehen. Entsprechende Beobachtungen sind bislang nicht bekannt geworden.

Bei versehentlicher Einnahme von Colistin sind toxische Wirkungen unwahrscheinlich, da Colistimethat aus dem intakten Gastrointestinaltrakt kaum resorbiert wird.

## **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 und von *Bacillus polymyxa* subsp. *colistinus* produziert wird. 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.

Colistimethat ist das Methansulfonsäure-Derivat des Colistins.

#### 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

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

a Die Breakpoints gelten für Dosierungen von 2-3 Mio. I.E. x 3. Eine Aufsättigungsdosis (9 Mio. I.E.) 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 Species
<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.

### **Resorption**

#### Bei Infusion

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 Aerosoltherapie

Die Resorption von Colistimethat-Natrium nach Inhalation kann von Patient zu Patient stark schwanken. Die bisher ermittelten maximalen Konzentrationen im Serum liegen nach Inhalation von 2 Mio. I.E. Colistimethat-Natrium zwischen „nicht messbar“ und 0,53 mg/l.

Vergleicht man diese Werte mit den Serumkonzentrationen nach parenteraler Gabe gleicher Dosen, die zwischen 16–23 mg/l liegen, kann man schlussfolgern, dass die Resorption mit weniger als 2 %

sehr gering ist. Dafür spricht auch der Befund, dass im Urin nach Inhalation von 2 Mio. I.E. Colistimethat-Natrium die mittlere kumulative Ausscheidung bei 4 % liegt.

Eine bzw. vier Stunden nach Ende der Inhalation von 1–2 Mio. I.E. Colistimethat-Natrium wurden im Sputum Konzentrationen von 16–180 mg/l gefunden. Die pulmonale Deposition liegt bei ca. 15 % der verabreichten Dosis.

#### 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. Das Diffusionsvermögen von Colistin in Gewebe und Körperflüssigkeiten ist begrenzt. 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. Der Übertritt in den fetalen Kreislauf ist möglich. Sehr hohe Konzentrationen werden ausscheidungsbedingt im Urin gefunden, sie liegen 20–40-fach höher als die entsprechenden Serumwerte.

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

#### Elimination

Bei gesunden Probanden werden schätzungsweise etwa 30 % des Colistimethat-Natriums zu Colistin umgewandelt. Dabei hängt die Clearance von der Kreatinin-Clearance ab, und bei abnehmender Nierenfunktion wird ein größerer Anteil des CMS zu Colistin verstoffwechselt. Bei Patienten mit sehr stark beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) können bis zu 60 bis 70 % umgewandelt werden. CMS wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Bei gesunden Probanden werden 60 % bis 70 % des CMS innerhalb von 24 Stunden unverändert über den Urin ausgeschieden. Dort werden 2–4 Stunden nach der Applikation die höchsten Konzentrationen (ca. 50 µg/ml nach i. m. Applikation von 1 Mega) erreicht. Dies dürfte grundsätzlich auch für den resorbierten Teil der inhalativ verabreichten Dosis zutreffen. Colistimethat-Natrium, das nach inhalativer Gabe nicht resorbiert wird, wird vermutlich primär über expektoriertes Sputum 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.

#### Kinetik spezieller Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Colistimethat nach inhalativer Verabreichung an niereninsuffizienten Patienten ist nicht bekannt. Ob Colistin bei Niereninsuffizienz nach inhalativer Gabe kumuliert, ist nicht bekannt. Diese Gefahr ist aufgrund der geringen systemischen Bioverfügbarkeit nach inhalativer Verabreichung als gering anzusehen. (siehe Abschnitt 4.4)

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Colistin war bei längerfristiger Verabreichung mittels unterschiedlicher Applikationsformen in hohen Dosierungen bei Ratte und Hund nephrotoxisch.

*In vitro* und *in vivo* Untersuchungen zur Mutagenität haben keine Hinweise hinsichtlich eines klinisch relevanten genotoxischen Potentials von Colistin ergeben.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential liegen nicht vor.

Unzureichend dokumentierte reproduktionstoxikologische Untersuchungen, in denen Colistin bei Mäusen, Ratten und Kaninchen mittels unterschiedlicher Applikationsformen verabreicht wurde, erbrachten keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Embryotoxische Effekte (verzögerte Ossifikationen, erhöhte Resorptionsraten) wurden bei i. v.-Applikation in höheren Dosierungen bei allen getesteten Spezies beobachtet. Die Fertilität männlicher und weiblicher Nager war nicht beeinträchtigt. Bei Ratten wurde ein negativer Einfluss auf die Geburtenrate und das Säugen festgestellt, die postnatale Entwicklung war nicht beeinträchtigt. Bei Mäusen führte die i. v. Gabe von Colistin jedoch zu einer geringeren Spontanaktivität der Nachkommen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lösungsmittel: Natriumchloridlösung

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

Für die Kombination mit Infusionslösungen ist unbedingt darauf zu achten, dass nur Lösungen benutzt werden, bei denen nach Zugabe von Colistin bzw. von Colistin und anderen Arzneimitteln weder Trübungen noch Ausflockungen eingetreten sind.

Bei der Zugabe anderer Chemotherapeutika (z. B. Erythromycin, Tetracycline, Cephalodin) zu Lösungen von Colistin kann es zu Ausfällungen kommen.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Die Lösung sollte vor der Anwendung frisch zubereitet werden.

Lösungen von Colistin im beigefügten Lösungsmittel (3 ml physiologischer Natriumchloridlösung) sind im Kühlschrank oder nicht über 25 °C gelagert bis zu 6 Stunden stabil.

#### Rekonstituierte Lösungen:

Die Hydrolyserate von Colistimethat nimmt signifikant zu, wenn eine kritische Mizellbildungskonzentration von etwa 80.000 IE/ml bei Rekonstitution oder Verdünnung unterschritten wird.

- Lösungen mit Konzentrationen unterhalb dieses Werts müssen sofort verbraucht werden.
- Die chemische und physikalische Stabilität von in der Original-Durchstechflasche rekonstituierten Lösungen mit einer Konzentration  $\geq 80.000$  IE zur Anwendung als Bolusinjektion oder zur Vernebelung wurde über 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nachgewiesen.
- Aus mikrobiologischer Sicht ist die Lösung sofort zu verwenden, es sei denn, die Methode des Öffnens/Rekonstituierens/Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.
- Falls die Verwendung nicht sofort erfolgt, liegen Dauer und Bedingungen der Lagerung zwischen Anbruch und Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.
- Lösungen zur Infusion, die über das Volumen der Original-Durchstechflasche hinaus und/oder auf eine Konzentration von  $< 80.000$  IE/ml verdünnt wurden, müssen sofort verbraucht werden.

Das rekonstituierte Arzneimittel muss bei Lösungen zur intrathekalen und intraventrikulären Anwendung sofort verwendet werden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nur zur einmaligen Anwendung. Unverbrauchte Lösung ist sofort nach der ersten Anwendung zu verwerfen.

### Systemisch

Aus mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Produkt sofort angewendet werden, es sei denn, dass durch die Rekonstruktionsmethode eine mikrobiologische Verunreinigung ausgeschlossen werden kann.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver befindet sich in einer Glasampulle der hydrolytischen Klasse III, das Lösungsmittel in einer Glasampulle der hydrolytischen Klasse I. Die Pulver-Trockenstechampulle ist mit einem Chlorobutylgummistopfen verschlossen.

10 Trockenstechampullen + 10 Lösungsmittelampullen  
60 Trockenstechampullen + 60 Lösungsmittelampullen  
100 Trockenstechampullen + 100 Lösungsmittelampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

### Systemisch

#### Intravenöse Infusion

Zur intravenösen Anwendung wird der Inhalt einer Flasche Colistin in den beigegeführten 3 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst und dann einer der folgenden Infusionslösungen zugefügt: Physiologische Kochsalzlösung oder Glucose-Lösung 5 %. Die Mindestlaufdauer einer Flasche Colistin beträgt 20 Minuten. Die Auswahl der Trägerlösung und deren Volumen orientieren sich an der möglichen zuführbaren Flüssigkeitsmenge und dem Elektrolythaushalt.

Es wurden folgende Infusionslösungen geprüft und als verträglich mit Colistin Trockenstechampulle mit Lösungsmittel beurteilt: Physiologische Kochsalzlösung, Glucose-Lösung 5 %.

#### Intrathekale Applikation

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

#### Aerosoltherapie

Zur Aerosoltherapie wird der Inhalt einer Flasche Colistin in den beigegeführten 3 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die Lösung wird in einen Vernebler überführt und durch Inhalation verabreicht. Die Lösung soll unmittelbar vor der Inhalation frisch hergestellt werden.

#### Bolusinjektion:

Rekonstituieren Sie den Inhalt der Durchstechflasche mit nicht mehr als 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder 0,9 %iger Kochsalzlösung.

#### Infusion:

Der rekonstituierte Inhalt der Durchstechflasche kann verdünnt werden, üblicherweise mit 50 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung.

Bei intrathekaler und intraventrikulärer Anwendung darf das verabreichte Volumen nicht 1 ml überschreiten (Konzentration nach Rekonstitution 125.000 IE/ml).

Inhalation mit Vernebler:

Rekonstituieren Sie den Inhalt der Durchstechflasche entweder mit Wasser für Injektionszwecke zur Herstellung einer hypotonischen Lösung oder mit einer 50:50-Mischung von Wasser für Injektionszwecke und 0,9 %iger Kochsalzlösung zur Herstellung einer isotonischen Lösung oder mit 0,9 %iger Kochsalzlösung zur Herstellung einer hypertonen Lösung.

Das zur Rekonstitution verwendete Volumen soll sich nach der Gebrauchsanweisung für den Vernebler richten und beträgt normalerweise nicht mehr als 4 ml.

Zur Rekonstitution behutsam schwenken, um Schaumbildung zu vermeiden.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.-Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

12.038

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.10.1962

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.01.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

04.2023

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.