

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kolneb 2 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 Millionen Internationale Einheiten (I.E.) Colistimethat-Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler.

Weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kolneb ist bei erwachsenen Patienten 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

Bei der ersten Dosis wird empfohlen, Colistimethat-Natrium unter der Aufsicht von Ärzten oder medizinischem Fachpersonal mit entsprechender Erfahrung anzuwenden. Danach soll der Patient oder die Betreuungsperson des Kindes in der Lage sein, das Arzneimittel selbst anzuwenden.

Dosierung

Die Dosierung ist an den Schweregrad der Erkrankung und das klinische Ansprechen anzupassen.

Empfohlener Dosierungsbereich:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 2 Jahre

1 - 2 Millionen I.E. zwei- bis dreimal täglich (max. 6 Millionen I.E./Tag)

Kinder unter 2 Jahren

1 Million I.E. zweimal täglich (max. 2 Millionen 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.

Tabelle zur Dosisumrechnung:

In der EU darf die verordnete und angewendete Dosis von Colistimethat-Natrium (CMS) ausschließlich in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben werden. Auf dem Produktetikett ist die Anzahl I.E. pro Durchstechflasche angegeben.

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

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

CMS-Umrechnungstabelle:

Wirkstärke		≈ CMS-Masse (mg)*
I.E.	≈ mg CBA	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Nominale Wirkstärke des Arzneimittels = 12.500 I.E./mg

Art der Anwendung

Zur Inhalation nach Herstellung einer Lösung.

Kolneb ist zur Inhalation unter Verwendung eines geeigneten Verneblers vorgesehen, nachdem das Pulver in der sterilen isotonischen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung aufgelöst wurde. Für Hinweise zur Zubereitung der Lösung für einen Vernebler vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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

Bei Patienten, die mehrere Atemwegstherapien erhalten, soll die inhalative Applikation von Kolneb im Anschluss an einen Bronchodilatator, nach Dornase alfa sowie nach der Brustkorb- Physiotherapie erfolgen. Bei vorangegangener Inhalation von Dornase alfa soll die Inhalation von Kolneb zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

Weitere Behandlungen erfolgen gegebenenfalls in der vom Arzt verordneten Reihenfolge.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Colistimethat-Natrium, Colistin oder andere Polymyxine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myasthenia gravis

Bei Patienten mit Myasthenia gravis ist Kolneb wegen der Gefahr einer arzneimittelinduzierten neuromuskulären Blockade nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden.

Bronchospasmus

Die Verneblung von Colistimethat-Natrium kann zu Husten oder Bronchospasmus führen.

Die Gabe der ersten Dosis hat unter Aufsicht von medizinisch erfahrem Personal zu erfolgen. Es wird empfohlen, vor der Inhalation möglichst routinemäßig einen Bronchodilatator anzuwenden, insbesondere wenn dies zum Regime des betreffenden Patienten gehört. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) ist vor und nach der Inhalation zu messen.

Wenn bei einem Patienten ohne vorherigen Bronchodilatator Hinweise auf Colistimethat-Natrium-induzierte Bronchialobstruktionen auftreten, ist der Test mit einem Bronchodilatator bei einer anderen Anwendung zu wiederholen.

Eine bronchiale Hyperreaktivität in Anwesenheit eines Bronchodilatators kann auf eine allergische Reaktion hinweisen. In diesem Falle muss die Anwendung von Kolneb beendet werden.

Auftretende Bronchospasmen sind wie medizinisch angezeigt zu behandeln.

Bei fortgesetzter Anwendung von Colistimethat-Natrium kann sich eine bronchiale Hyperreaktivität entwickeln, daher ist die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) vor und nach der Inhalation regelmäßig bei klinischen Untersuchungen zu messen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Colistimethat-Natrium wird über die Nieren ausgeschieden und ist nephrotoxisch, wenn hohe Serumspiegel erreicht werden. Obwohl dies bei der inhalativen Gabe unwahrscheinlich ist, sind neurotoxische Reaktionen und die Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zu überwachen.

Hämoptysis

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

Nephrotoxizität

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann insbesondere dann auftreten, wenn die empfohlene Dosis bei intravenöser oder intramuskulärer Gabe bei Patienten mit normaler Nierenfunktion überschritten wird oder bei nicht erfolgter Anpassung der intravenösen oder intramuskulären Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe von anderen nephrotoxischen Antibiotika. Das Risiko ist aber aufgrund der geringen systemischen Bioverfügbarkeit nach inhalativer Verabreichung als gering anzusehen. Diese Wirkungen sind normalerweise nach Therapieabbruch reversibel.

Neurotoxizität

Hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe können durch Überdosierung oder erfolgloser Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten und zu einer Neurotoxizität führen. Die gleichzeitige Gabe von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien oder Antibiotika mit ähnlichen neurotoxischen Wirkungen kann ebenfalls eine Neurotoxizität verursachen. Eine Dosisreduzierung von Colistimethat-Natrium kann die Symptome verbessern. Die beschriebenen neurotoxischen Nebenwirkungen beinhalten Schwindel, vorübergehende Parästhesie im Gesicht, Sprachstörungen, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrung, Psychose und Apnoe (siehe auch Abschnitte 4.5 und 4.7). Das Risiko ist aber aufgrund der geringen systemischen Bioverfügbarkeit nach inhalativer Verabreichung als gering anzusehen. Diese Wirkungen sind normalerweise nach Therapieabbruch reversibel.

Porphyrie

Colistimethat-Natrium kann zur Exazerbation von Porphyrie führen. Bei Patienten mit Porphyrie ist äußerste Vorsicht geboten.

Mikrobielle Resistenz

Unter der Therapie mit Colistimethat-Natrium kann es zu einer erworbenen Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa* kommen. Bei Patienten unter Langzeitbehandlung ist ein Empfindlichkeitstest durchzuführen (siehe Abschnitt 5.1). Nach Absetzen und/oder Änderung der Therapie kann es zu einer Wiederherstellung der Wirksamkeit kommen.

Kinder

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Colistimethat-Natrium bei Frühgeborenen und Neugeborenen geboten, da die Nieren in dieser Altersgruppe noch nicht voll entwickelt sind. Außerdem ist die Auswirkung noch nicht vollständig entwickelter renaler und metabolischer Funktion auf die Umwandlung von Colistimethat-Natrium zu Colistin nicht bekannt.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die gleichzeitig potenziell nephrotoxische Präparate (z. B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Ciclosporin) erhalten, ist die Behandlung mit Colistimethat-Natrium mit Vorsicht durchzuführen, weil eine verstärkte Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch solche Kombinationen nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Gabe von Inhalationsnarkotika (z. B. Ether, Halothan), Muskelrelaxanzien bzw. curareartigen Arzneimitteln (z. B. Tubocurarin, Succinylcholin) oder Aminoglykosiden und parenteraler Gabe von Colistimethat-Natrium besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer neuromuskulären Blockade. Deshalb ist bei gleichzeitiger Gabe von Colistimethat-Natrium und Inhalationsnarkotika, Muskelrelaxanzien bzw. curareartigen Arzneimitteln oder Aminoglykosiden sorgfältig auf neurotoxische Reaktionen zu achten.

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).

Bei vorheriger Inhalation von Dornase alfa soll die Inhalation von Colistimethat-Natrium zeitlich versetzt erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von inhalativem Colistimethat-Natrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien bei parenteraler Anwendung haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Studien mit intravenöser Einzeldosis bei schwangeren Frauen zeigen, dass Colistimethat-Natrium die Plazenta passiert und somit bei einer Gabe bei Schwangeren das Risiko einer fetalen Toxizität besteht. Colistimethat-Natrium wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Stillzeit

Physiko-chemische Daten deuten auf eine Ausscheidung von Colistimethat-Natrium in die Muttermilch hin. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Colistimethat-Natrium verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Colistimethat-Natrium zu unterbrechen oder abubrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

Colistimethat-Natrium kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Nach parenteraler Gabe von Colistimethat-Natrium wurde über Neurotoxizität, gekennzeichnet durch Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen, berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten dieser Nebenwirkungen das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen zu unterlassen. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen nach der Vernebelung von Colistimethat-Natrium sind Husten, Bronchospasmus (äußern sich in einem Engegefühl in der Brust, welches anhand einer verringerten FEV₁-Kapazität festgestellt werden kann), vermehrte Sputumproduktion, Schleimhautentzündung und Pharyngitis bei ungefähr 10 % der Patienten (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Die möglichen Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Candidose. Bei Langzeitanwendung kann es zu Überwucherung mit resistenten Keimen kommen
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Parästhesien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Engegefühl in der Brust, Bronchokonstriktion oder Bronchospasmus, Dyspnoe, vermehrter Husten, vermehrte Sputumproduktion, Schleimhautentzündungen, Pharyngitis.	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Zungenbrennen, schlechter Geschmack
Erkrankungen der Niere und Harnwege		Akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am		Entzündungen von Hals und Mund

Verabreichungsort		
-------------------	--	--

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Hautausschlag muss die Behandlung mit Colistimethat-Natrium abgebrochen werden.

Entzündungen von Hals und Mund können durch eine Überempfindlichkeit oder eine Superinfektion mit *Candida* spp. hervorgerufen 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 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

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

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

Bei parenteraler Gabe können nach Überdosierung nephro- und neurotoxische Reaktionen auftreten. Als besonders schwere Reaktion kann es dabei zur neuromuskulären Blockade mit Atemstillstand kommen (siehe Abschnitt 4.5). In solchen Fällen sind geeignete Gegenmaßnahmen zu treffen.

Symptome

Eine Überdosierung kann mit Apnoe, Muskelschwäche, Schwindel, vorübergehender Parästhesie im Bereich des Gesichts, undeutlicher Sprache, vasomotorischer Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose und Niereninsuffizienz einhergehen.

Behandlung

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar. Einer Überdosierung ist mit Hilfe von unterstützender Behandlung und Maßnahmen zur Erhöhung der Clearance von Colistimethat-Natrium, wie Einleitung einer osmotischen Diurese mit Mannitol oder längerer Hämodialyse zu begegnen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antibiotika, Polymyxine; ATC-Code: J01XB01

Wirkmechanismus

Colistimethat-Natrium (auch bekannt als Colistin) ist ein zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das aus *Paenibacillus polymyxa* var. *colistinus* isoliert wurde und zur Gruppe der Polymyxine gehört. Colistimethat ist das Methansulfonsäure-Derivat des Colistins. Polymyxin-Antibiotika sind kationische, oberflächenaktive Wirkstoffe, die ihre Wirkung durch Bindung an und Zerstörung der

Zellmembran entfalten. Die daraus resultierenden physiologischen Effekte verursachen den bakteriellen Zelltod. Polymyxine wirken selektiv gegen Gram-negative Bakterien mit einer hydrophoben Außenmembran.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die bakterizide Wirkung von Polymyxinen auf empfindliche Bakterien ist konzentrationsabhängig.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung (Breakpoints)

Die anerkannten Empfindlichkeitsgrenzen für die parenterale Verabreichung von Colistimethat können bei inhalativer Verabreichung des Arzneimittels nicht aufrechterhalten werden. Bei der Definition der Empfindlichkeitsgrenzen „empfindlich“ oder „resistent“ für die Verabreichung von Colistimethat mittels Inhalation ist Vorsicht geboten. Auf der Grundlage von Erfahrungen aus klinischen Studien und/oder *in vitro* Untersuchungen kann man die Keime, die mit einer Lungeninfektion bei zystischer Fibrose assoziiert sind, einteilen (siehe Tabelle).

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Erscheint auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Colistimethat zumindest bei einigen Infektionen bedenklich, ist eine Beratung durch Experten anzustreben.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Colistimethat anzustreben.

Üblicherweise empfindliche Spezies	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Von Natur aus resistente Mikroorganismen	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>

Resistenzmechanismen

Polymyxine sind kationisch und zeigen eine hohe Affinität zu negativ geladenen Oberflächen. Die Resistenz von Bakterien gegenüber Colistin beruht auf einer Substitution der negativ geladenen Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids in der äußeren Membran. In diesen Fällen werden die Phosphatgruppen durch Aminoarabinose oder Ethanolamin ersetzt. Die natürliche Resistenz von *Proteus mirabilis* bzw. *Burkholderia cepacia* beruht z. B. auf diesem Mechanismus.

Kreuzresistenz

Zwischen Colistin und Polymyxin B besteht eine komplette Kreuzresistenz. Es liegt jedoch keine Kreuzresistenz zwischen Colistin und anderen Antibiotikagruppen vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Es findet keine nennenswerte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt statt, deshalb ist es unwahrscheinlich, dass das Verschlucken von Colistimethat-Natrium, das sich im Nasopharynx abgesetzt hat, zu einer systemischen Aufnahme führt.

Die Resorption nach Verneblung hängt vom Verneblersystem, der Aerosoltröpfchengröße und dem Lungenstatus ab.

Die bisher ermittelten maximalen Konzentrationen im Serum liegen nach Inhalation von 2 Millionen I.E. Colistimethat-Natrium zwischen „nicht messbar“ und 0,53 mg/l. Im Mittel liegen die Werte bei ca. 0,25 mg/l. Vergleicht man diese Werte mit den Serumkonzentrationen nach parenteraler Gabe gleicher Dosen, die zwischen 16 und 23 mg/l liegen, kann man schlussfolgern, dass die Resorption sehr gering ist. Dafür spricht auch der Befund, dass im Urin nach Inhalation von 2 Millionen I.E. Colistimethat-Natrium die mittlere kumulative Ausscheidung bei ca. 4 % liegt.

Verteilung

Bei einer Studie an gesunden Probanden, die Colistimethat-Natrium als Inhalation erhielten, lag die $C_{\max}$ von Polymyxin E1 (der aktive Anteil) zwischen 40,0 und 69,9 ng/ml und die AUC zwischen 350 und 668 ng/ml/h, in Abhängigkeit von Vernebler, Füllungsvolumen und Menge, die von 0,3 Millionen I.E. bis 2 Millionen I.E. variierte. Die Halbwertszeit lag bei etwa 5,2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit variierte rechnerisch zwischen 5 und 18 %, in Abhängigkeit des Verneblers. Die AUC nach einer intravenösen Dosis von 0,5 Millionen I.E. betrug 3,352 ng/ml/h und die $C_{\max}$ 1,232 ng/ml.

Biotransformation

Colistimethat-Natrium wird *in vivo* in die freie Base Colistin umgewandelt.

Elimination

Es liegen keine Informationen zur Elimination von Colistimethat-Natrium nach Inhalation vor.

Nach intravenöser Anwendung erfolgt die Ausscheidung hauptsächlich über die Niere. Die Wiederauffindungsraten im Urin betragen nach 8 Stunden 62 % und nach 24 Stunden 80 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierstudien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität von wiederholten Dosen oder zur Reproduktionstoxizität unter Verwendung von Methoden, die eine systemische Exposition gewährleisten, zeigten keine besondere Gefahr. Es gab keine nennenswerten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder Reproduktionsleistung bei männlichen oder weiblichen Ratten oder Mäusen. Bei Studien mit Mäusen zur embryofetalen Entwicklung wurden Resorptionen und verminderte Ossifikation beobachtet, bei Ratten verminderte fetale Gewichte, verminderte Ossifikation, und unter der hohen Dosis von 10 mg Colistinbase pro Tag ein vermindertes postnatales Überleben. Eine embryofetale Studie mit Kaninchen berichtete keine Wirkungen bei intravenösen Dosen von bis zu 80 mg/kg Colistimethat-Natrium (32 mg Colistinbase/kg).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die Hydrolyse von Colistimethat ist bei Rekonstitution und Verdünnung unterhalb seiner kritischen Mizellbildungskonzentration von etwa 80.000 I.E./ml signifikant erhöht.

Schwächer konzentrierte Lösungen müssen unverzüglich angewendet werden.

Bei Lösungen zur Verneblung wurde die chemische und physikalische Stabilität der anwendungsfertigen rekonstituierten Lösung in der Original-Durchstechflasche bei einer Konzentration ≥ 80.000 I.E./ml für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort angewendet werden, es sei denn Öffnung, Rekonstitution und Verdünnung wurden unter Bedingungen durchgeführt, die ein mikrobielles Kontaminationsrisiko ausschließen.

Wird es nicht sofort angewendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung der gebrauchsfertigen Infusionslösung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I) und Gummistopfen mit lavendelfarbigem „Flip-off“ Deckel.

1, 2, 10, 14, 28 oder 56 Durchstechflasche(n)

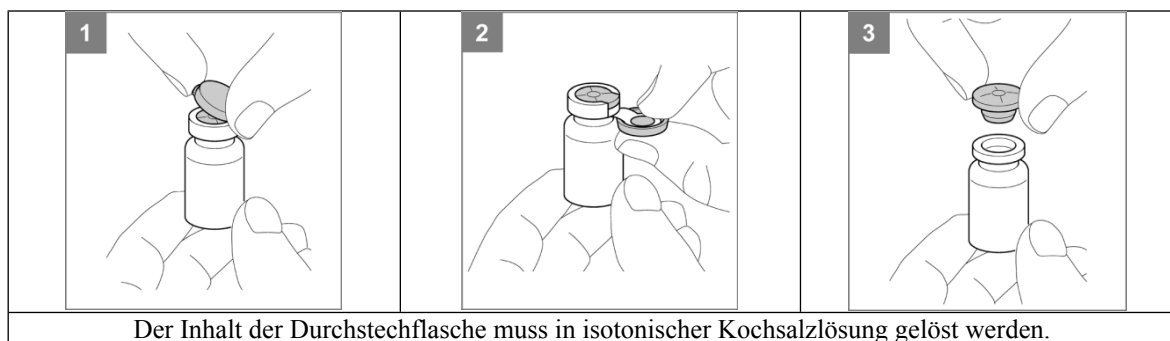
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung für einen Vernebler

Colistimethat-Natrium ist im Lösungsmittel sehr gut löslich. Zum Auflösen des Arzneimittels wird empfohlen, 4 ml der sterilen isotonischen Natriumchloridlösung (0,9 %) in die Durchstechflasche mit Kolneb 2 Millionen I.E. Pulver zu geben.

Die Glas-Durchstechflasche mit Colistimethat-Natrium-Pulver wird wie untenstehend dargestellt durch Entfernen des „Flip-tear-off“-Deckels und des Gummistopfens geöffnet.



Während der Rekonstitution nur leicht schwenken, um die Bildung von Schaum zu vermeiden. Starkes Schütteln ist wegen potenzieller Schaumbildung zu vermeiden.

Die entstehende Lösung für einen Vernebler muss klar sein und ist unter Sorgfalt in den Arzneimittelbehälter des Verneblers zu überführen.

Die Lösung ist zur einmaligen Anwendung bestimmt und jegliche verbleibende Lösung muss verworfen werden (siehe Abschnitt 6.3).

Herkömmliche Vernebler erzeugen einen kontinuierlichen Aerosolstrom, sodass Teile des vernebelten Colistimethat-Natriums beim Ausatmen in die Umgebung gelangen können. Deshalb soll die Anwendung, wenn herkömmliche Vernebler verwendet werden, in gut belüfteten Räumen erfolgen. Durch Verwendung von speziellen Filter/Ventil-Sets kann verhindert werden, dass das inhalierte Arzneimittel beim Ausatmen in die Umgebungsluft gelangt.

Geeignete Vernebler sind z. B. die wiederverwendbaren Düsenvernebler PARI LC PLUS oder PARI LC SPRINT, die mit einem geeigneten Kompressor verwendet werden, oder der Membranvernebler eFlow rapid.

- Der Vernebler muss während der Anwendung entsprechend der Gebrauchsanweisung des betreffenden Verneblers gehalten werden.
- Der Patient soll während der Inhalation aufrecht sitzen. Während der Inhalation ist das normale Atmungsmuster ohne Unterbrechung beizubehalten.
- Der Vernebler muss unter Beachtung der Gebrauchsanweisung des benutzten Verneblers nach Gebrauch gereinigt und desinfiziert werden.

Kenndaten der Wirkstoffabgabe aus *in vitro* Untersuchungen mit verschiedenen Verneblersystemen sind nachstehend aufgeführt:

Gemessen mit Kolneb 2 Millionen I.E. rekonstituiert in 4 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung			
Verneblersystem	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Wirkstoffabgabe gesamt aus Vernebler-Mundstück [Million I.E.]	1,325	1,389	1,106
Wirkstoffabgabe-Rate [Million I.E./Minute]	0,120	0,136	0,217
Feinpartikelgröße [% < 5 µm]	51,3	60,1	48,1
Tröpfchengrößenverteilung/Medianer aerodynamischer Massendurchmesser [µm]	4,7	3,9	5,1
Geometrische Standardabweichung	2,2	2,2	2,1

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

Z.Nr.: 135497

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 2. April 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Oktober 2018

10. STAND DER INFORMATION

05.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.