

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistimethat-Natrium DEMO 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler
Colistimethat-Natrium DEMO 2 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 Million I.E. Colistimethat-Natrium.
Jede Durchstechflasche enthält 2 Millionen I.E. Colistimethat-Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

pH-Wert einer Durchstechflasche Colistimethat-Natrium 1 Million I.E. Pulver in 3 ml: 6,5-8,5
pH-Wert einer Durchstechflasche Colistimethat-Natrium 2 Millionen I.E. Pulver in 4 ml: 6,5-8,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colistimethat-Natrium DEMO zur Inhalation ist bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden, indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Colistimethat-Natrium (CMS) unter Aufsicht von Ärzten anzuwenden, die über angemessene Erfahrung in der Anwendung verfügen.

Dosierung

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

Empfohlener Dosierungsbereich:

Anwendung per Inhalation

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

0,5 - 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Geeignete Vernebler sind wiederverwendbare Düsenvernebler einschließlich PARI LC PLUS oder PARI LC SPRINT, die mit einem geeigneten Kompressor verwendet werden (PARI TurboBOY SX), oder der Membranvernebler eFlow rapid.

Beide Arten von Kompressoren sind ein-/ausschaltbar und benutzerfreundlich.

Colistimethat-Natrium DEMO 1 Mio. I.E. ist für die Verabreichung durch Vernebelung in einem geeigneten Vernebler, wie oben beschrieben, vorgesehen.

Nachfolgend sind die Kenndaten der Arzneimittelabgabe aus *In-vitro*-Untersuchungen mit verschiedenen Verneblersystemen angegeben:

Parameter	Verneblersystem		
	<i>PARI LC Sprint</i>	<i>PARI LC plus</i>	eFlow rapid
Arzneimittelabgabe gesamt aus Vernebler-Mundstück (Millionen I.E.)	0,670	0,607	0,542
Arzneimittelabgabe-Rate (Millionen I.E./Minute)	0,076	0,068	0,128
Feinteilchengröße (% < 5 µm)	59,74	51,1	49,5
Tröpfchengrößenverteilung/Medianer aerodynamischer Massendurchmesser (µm)	3,8	4,6	4,6
Geometrische Standardabweichung (GSD)	2,5	2,4	2,1
Gemessen mit Colistimethat-Natrium 1 Million I.E., aufgelöst in 3 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung			

Colistimethat-Natrium ist im Lösungsmittel sehr gut löslich. Zum Auflösen des Arzneimittels wird empfohlen, 3 ml isotonische Natriumchloridlösung (0,9 % w/w) in die Durchstechflasche mit Colistimethat-Natrium DEMO 1 Mio. I.E. zu geben und diese danach leicht zu schütteln.

Die Anwendung von **Colistimethat-Natrium DEMO 2 Mio. I.E.** erfolgt als Inhalation mit einem geeigneten Vernebler, wie oben beschrieben.

Nachfolgend sind die Kenndaten der Arzneimittelabgabe aus *In-vitro*-Untersuchungen mit verschiedenen Verneblersystemen angegeben:

Parameter	Verneblersystem		
	<i>PARI LC Sprint</i>	<i>PARI LC plus</i>	eFlow rapid

Arzneimittelabgabe gesamt aus Vernebler-Mundstück (Millionen I.E.)	1,256	1,319	1,207
Arzneimittelabgabe-Rate (Millionen I.E./Minute)	0,119	0,124	0,183
Feinteilchengröße (% < 5 µm)	65,3	53,7	50,0
Tröpfchengrößenverteilung/Medianer aerodynamischer Massendurchmesser (µm)	3,7	4,4	4,8
Geometrische Standardabweichung (GSD)	2,4	2,1	1,8
Gemessen mit Colistimethat-Natrium 2 Millionen I.E., aufgelöst in 4 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung			

Colistimethat-Natrium ist im Lösungsmittel sehr gut löslich. Zum Auflösen des Arzneimittels wird empfohlen, 4 ml isotonische Natriumchloridlösung (0,9 % w/w) in die Durchstechflasche mit Colistimethat-Natrium DEMO 2 Mio. I.E. zu geben und diese danach leicht zu schütteln.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Wegen möglicher Schaumbildung ist ein kräftiges Schütteln zu vermeiden. Die resultierende Lösung für die Verneblung sollte klar sein und vorsichtig in den Arzneimittelbehälter des Verneblers gefüllt werden.

Die Lösung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und Restmengen sind zu verwerfen.

Der Vernebler muss während der Verwendung gemäß den Anweisungen des entsprechenden Verneblers aufbewahrt werden.

Der Patient muss in aufrechter Position sitzen und während der Inhalation normal atmen. Die Inhalation ist ohne Unterbrechung der normalen Atmung durchzuführen.

Der Vernebler muss nach dem Gebrauch gereinigt und desinfiziert werden, wie in der Gebrauchsanweisung des entsprechenden Verneblers beschrieben.

Colistimethat-Natrium wird in wässriger Lösung zu dem Wirkstoff Colistin hydrolysiert. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und Handhabung rekonstituierter Lösungen sind in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Wenn andere Behandlungen durchgeführt werden, müssen diese in der vom Arzt empfohlenen Reihenfolge durchgeführt werden.

Dosisumrechnung

In der EU darf die Dosis von Colistimethat-Natrium (CMS) nur als I.E. verschrieben und verabreicht werden. Auf dem Produktetikett ist die Anzahl der I.E. pro Durchstechflasche angegeben.

Aufgrund der unterschiedlichen Ausdrücke der Dosis in Bezug auf die Potenz sind Verwirrung und Medikationsfehler aufgetreten. Die Dosis wird in den USA und in anderen Teilen der Welt in Milligramm Colistin-Basisaktivität (mg CBA) angegeben.

Die folgende Umrechnungstabelle dient der Information, die Werte sind nur als nominal und ungefähr zu betrachten.

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 Wirkstoffs = 12 500 I.E./mg

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Colistimethat-Natrium, Colistin oder andere Polymyxine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Nierenfunktion ist zu Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung bei allen Patienten zu überwachen. Die Dosis von Colistimethat-Natrium ist entsprechend der Kreatinin-Clearance anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Hypovolämie oder bei Patienten, die andere potenziell nephrotoxische Arzneimittel erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität durch Colistin (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Nephrotoxizität und kumulativer Dosis und Behandlungsdauer festgestellt. Der Nutzen einer verlängerten Behandlungsdauer ist gegen das potenziell erhöhte Risiko einer Nierentoxizität abzuwiegen.

Bei der Verabreichung von Colistimethat-Natrium an Säuglinge im Alter von weniger als 1 Jahr ist Vorsicht geboten, da die Nierenfunktion in dieser Altersgruppe noch nicht vollständig ausgereift ist. Außerdem ist die Auswirkung der unreifen Nieren- und Stoffwechselfunktion auf die Umwandlung von Colistimethat-Natrium in Colistin nicht bekannt.

Im Falle einer allergischen Reaktion ist die Behandlung mit Colistimethat-Natrium abzubrechen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium, die mit einer Überdosierung oder einer unterlassenen Dosisreduzierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen einhergehen können, haben Berichten zufolge zu neurotoxischen Wirkungen wie Parästhesien im Gesicht, Muskelschwäche, Vertigo, undeutlicher Aussprache, vasomotorischer Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose und Apnoe geführt. Es ist auf periorale Parästhesien und Parästhesien in den Extremitäten, die Anzeichen einer Überdosierung sind, zu achten (siehe Abschnitt 4.9).

Colistimethat-Natrium reduziert bekanntermaßen die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Verbindung und ist bei Patienten mit Myasthenia gravis mit größter Vorsicht und nur bei eindeutigem Bedarf anzuwenden.

Nach intramuskulärer Verabreichung von Colistimethat-Natrium ist über Atemstillstand berichtet worden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht die Möglichkeit von Apnoe und neuromuskulärer Blockade nach Verabreichung von Colistimethat-Natrium.

Colistimethat-Natrium ist bei Patienten mit Porphyrie mit äußerster Vorsicht anzuwenden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden bei fast allen antibakteriellen Mitteln berichtet und können unter Colistimethat-Natrium auftreten. Ihr Schweregrad kann von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Es ist wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Colistimethat-Natrium Diarrhoe entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Therapie und die Verabreichung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridioides difficile* sind in Betracht zu ziehen. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht verabreicht werden.

Bei der Inhalation von Antibiotika kann ein Bronchospasmus auftreten. Dies kann durch den angemessenen Einsatz von Beta-2-Agonisten verhindert oder behandelt werden. Wenn dies zu Problemen führt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

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 gleichzeitiger Anwendung mit anderen Formulierungen von Colistimethat-Natrium ist Vorsicht geboten, da nur wenig Erfahrung vorliegt und die Möglichkeit einer summativen Toxizität besteht.

Es wurden keine *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Der Mechanismus der Umwandlung von Colistimethat-Natrium in den Wirkstoff Colistin ist nicht bekannt. Der Mechanismus der Colistin-Clearance, einschließlich der renalen Verwertung, ist ebenfalls unbekannt. Colistimethat-Natrium oder Colistin induzierten in *In-vitro*-Studien in menschlichen Hepatozyten nicht die Aktivität eines der getesteten P 450 (CYP)-Enzyme (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4/5).

Das Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln ist zu berücksichtigen, wenn Colistimethat-Natrium zusammen mit Arzneimitteln verabreicht wird, von denen bekannt ist, dass sie Arzneimittel metabolisierende Enzyme hemmen oder induzieren, oder mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Substrate für renale Carrier-Mechanismen sind.

Aufgrund der Wirkungen von Colistin auf die Freisetzung von Acetylcholin sind nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien bei Patienten, die Colistimethat-Natrium erhalten, mit Vorsicht anzuwenden, da ihre Wirkungen verlängert werden könnten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Colistimethat-Natrium mit anderen Arzneimitteln mit neurotoxischem und/oder nephrotoxischem Potenzial sollte vermieden werden. Dazu gehören die Aminoglykosid-Antibiotika wie Gentamicin, Amikacin, Netilmicin und Tobramycin. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Cephalosporin-Antibiotika kann ein erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität bestehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten über die möglichen Auswirkungen von Colistimethat-Natrium auf die menschliche Fertilität vor.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung von Colistimethat-Natrium bei schwangeren Frauen vor. Studien mit Einzeldosen in der Schwangerschaft beim Menschen zeigen, dass Colistimethat-Natrium die Plazentaschranke überwindet und dass bei wiederholter Verabreichung an schwangere Patientinnen das Risiko einer fötalen Toxizität bestehen kann. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Wirkung von Colistimethat-Natrium auf Reproduktion und Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Colistimethat-Natrium darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Colistimethat-Natrium wird in die Muttermilch ausgeschieden, daher wird das Stillen nicht empfohlen.

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

Während der parenteralen Behandlung mit Colistimethat-Natrium kann Neurotoxizität mit der Möglichkeit von Schwindelgefühl, Verwirrtheit oder Sehstörung auftreten. Die Patienten sind zu warnen, nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, wenn diese Nebenwirkungen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Das Einatmen kann Husten oder Bronchospasmus auslösen.

Es wurde über Hals- oder Mundschmerzen berichtet, die auf eine Infektion mit *Candida albicans* oder eine Überempfindlichkeit zurückzuführen sein können. Ein Hautausschlag kann auch auf eine Überempfindlichkeit hinweisen; in diesem Fall sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 WIEN,
ÖSTERREICH,
Fax: + 43 (0) 50 555 36207,
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu einer neuromuskulären Blockade führen, die Muskelschwäche, Apnoe und möglicherweise Atemstillstand zur Folge haben kann. Eine Überdosierung kann auch zu akutem Nierenversagen führen, das durch verminderte Urinausscheidung und erhöhte Serumkonzentrationen von BUN und Kreatinin gekennzeichnet ist.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel, die Behandlung erfolgt durch unterstützende Maßnahmen. Maßnahmen zur Erhöhung der Ausscheidungsrate von Colistin, z. B. Mannitol-Diurese, verlängerte Hämodialyse oder Peritonealdialyse, können versuchsweise eingeleitet werden, aber die Wirksamkeit ist unbekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: J01XB01

Wirkmechanismus

Colistin ist ein zyklisches Polypeptid-Antibakterium, das zur Gruppe der Polymyxine gehört. Polymyxine wirken durch Schädigung der Zellmembran und die daraus resultierenden physiologischen Wirkungen sind für das Bakterium tödlich. Polymyxine sind selektiv für aerobe gramnegative Bakterien, die eine hydrophobe äußere Membran besitzen.

Resistenz

Resistente Bakterien zeichnen sich durch eine Veränderung der Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids aus, die durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt werden. Natürlich resistente gramnegative Bakterien wie *Proteus mirabilis* und *Burkholderia cepacia* weisen eine vollständige Substitution ihres Lipidphosphats durch Ethanolamin oder Aminoarabinose auf.

Eine Kreuzresistenz zwischen Colistin (Polymyxin E) und Polymyxin B ist zu erwarten. Da sich der Wirkmechanismus der Polymyxine von dem anderer antibakterieller Mittel unterscheidet, ist 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-Beziehung

Polymyxine haben Berichten zufolge eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung auf anfällige Bakterien. Die fAUC/MHK wird als korreliert mit der klinischen Wirksamkeit angesehen.

EUCAST Grenzwerte		
	Empfindlichkeit (E)	Resistenz (R) ^a
<i>Pseudomonas spp</i> ^b	(≤ 4 mg/l)	(> 4 mg/l)

^a Die Grenzwerte gelten für eine Dosierung von 4,5 Millionen I.E. x 2. Möglicherweise ist eine Initialdosis (9 Millionen I.E.) erforderlich.

^b Die MHK-Bestimmung von Colistin sollte mittels Bouillon-Mikrodilution durchgeführt werden. Die Qualitätskontrolle muss sowohl mit einem anfälligen QC-Stamm (*E. coli* ATCC 25922 oder *P. aeruginosa* ATCC 27853) als auch mit dem Colistin-resistenten *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* positiv) durchgeführt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Informationen über die Pharmakokinetik von Colistimethat-Natrium (CMS) und Colistin sind begrenzt. Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Pharmakokinetik bei schwerkranken Patienten von derjenigen bei Patienten mit weniger schweren physiologischen Störungen und von derjenigen bei gesunden Freiwilligen unterscheidet. Die folgenden Daten beruhen auf Studien, in denen CMS/Colistin-Plasmakonzentrationen mittels HPLC bestimmt wurden.

Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt findet beim normalen Menschen nicht in nennenswertem Umfang statt.

Bei Vernebelung wurde über eine variable Resorption berichtet, die von der Aerosolpartikelgröße, dem Verneblersystem und dem Lungenzustand abhängen kann. In Studien an gesunden Freiwilligen und Patienten mit verschiedenen Infektionen wurden Serumspiegel von Null bis zu potenziell therapeutischen Konzentrationen von 4 mg/l oder mehr festgestellt. Daher sollte bei der Behandlung von Patienten durch Inhalation immer die Möglichkeit einer systemischen Resorption berücksichtigt werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Colistin bei gesunden Menschen ist gering und entspricht ungefähr der extrazellulären Flüssigkeit (ECF). Bei schwerkranken Personen ist das Verteilungsvolumen erheblich vergrößert. Die Proteinbindung ist mäßig und nimmt bei höheren Konzentrationen ab. In Abwesenheit einer Hirnhautentzündung ist die Penetration in die Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor) minimal, nimmt aber bei Vorliegen einer Hirnhautentzündung zu.

Sowohl CMS als auch Colistin zeigen eine lineare PK im klinisch relevanten Dosisbereich.

Elimination

Die Ausscheidung von Colistimethat-Natrium nach Vernebelung wurde nicht untersucht.

Es wird geschätzt, dass bei gesunden Menschen etwa 30 % des Colistimethat-Natriums in Colistin umgewandelt werden. Die Clearance ist von der Kreatinin-Clearance abhängig, und mit abnehmender Nierenfunktion wird ein größerer Teil des CMS in Colistin umgewandelt. Bei Patienten mit sehr schlechter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann das Ausmaß der Umwandlung bis zu 60-70 % betragen. CMS wird überwiegend über die Nieren durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Bei gesunden Menschen werden 60 % bis 70 % des CMS innerhalb von 24 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die Ausscheidung des aktiven Colistins ist nur unvollständig beschrieben. Colistin unterliegt einer umfangreichen renalen tubulären Rückresorption und kann entweder nicht renal ausgeschieden oder renal metabolisiert werden, wobei es zu einer renalen Akkumulation kommen kann. Die Colistin-Clearance ist bei Niereninsuffizienz vermindert, möglicherweise aufgrund einer verstärkten 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, mit einer Gesamtclearance von etwa 3 l/h. Bei schwerkranken Patienten ist die Halbwertszeit Berichten zufolge auf etwa 9-18 Stunden verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Daten zur potenziellen Genotoxizität sind begrenzt, und es liegen keine Daten zur Karzinogenität von Colistimethat-Natrium vor. Es hat sich gezeigt, dass Colistimethat-Natrium *in vitro* Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten induziert. Diese Wirkung könnte mit einer Verringerung des Mitoseindexes zusammenhängen, die ebenfalls beobachtet wurde.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Mäusen lassen keine teratogenen Eigenschaften erkennen. Die intramuskuläre Verabreichung von Colistimethat-Natrium während der Organogenese an Kaninchen in einer Dosierung von 4,15 mg/kg und 9,3 mg/kg führte jedoch bei 2,6 % bzw. 2,9 % der Föten zu Talipes varus. Diese Dosen entsprechen dem 0,5- bzw. 1,2-Fachen der maximalen Tagesdosis beim Menschen. Darüber hinaus trat bei 9,3 mg/kg eine erhöhte Resorption auf.

Es gibt keine weiteren präklinischen Sicherheitsdaten, die für den Verschreibenden von Bedeutung sind und über die Sicherheitsdaten hinausgehen, die aus der Exposition von Patienten abgeleitet wurden und bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation enthalten sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Gemischte Verneblerlösungen mit Colistimethat-Natrium sind zu vermeiden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung:

Die Hydrolyse von Colistimethat wird signifikant erhöht, wenn die rekonstituierte und verdünnte Lösung unter der kritischen Mizellenkonzentration von ca. 80 000 I.E./ml liegt. Lösungen unterhalb dieser Konzentration sind sofort anzuwenden.

Für Lösungen zur Vernebelung mit einer Konzentration von ≥ 80.000 I.E./ml wurde die chemische und physikalische Anbruchstabilität der rekonstituierten Lösung in der Originaldurchstechflasche wie folgt nachgewiesen:

- 1 Million I.E. für 3 Stunden bei 2-8 °C, wenn sie in 3 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Wasser für Injektionszwecke aufgelöst wird
- 2 Millionen I.E. für 3 Stunden bei 2-8 °C, wenn sie in 4 ml Natriumchlorid (0,9 %) Injektionslösung oder Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort anzuwenden, es sei denn, die Methode des Öffnens/ der Rekonstitution/ der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für 1 Million I.E.: Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas, mit einem Fassungsvermögen von > 10 ml, verschlossen mit 20-mm-Brombutylgummistopfen vom Typ I und versiegelt mit grauen 20-mm-Flipp-Off-Deckeln aus Kunststoff und Aluminiumkappen.

Für 2 Millionen I.E.: Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas, mit einem Fassungsvermögen von > 10 ml, verschlossen mit 20-mm-Brombutylgummistopfen des Typs I und versiegelt mit lila 20-mm-Flipp-Off-Deckeln aus Kunststoff und Aluminiumkappen.

Packungsgrößen: 1, 10 und 30 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen für die Zubereitung der Verneblerlösung

Der Inhalt der Durchstechflasche ist entweder mit Wasser für Injektionszwecke oder mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu rekonstituieren.

Colistimethat-Natrium ist in dem Rekonstitutionsmedium gut löslich. Das empfohlene Verfahren zum Auflösen des Arzneimittels ist die Zugabe von 3 ml isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 % w/w) zu der Durchstechflasche mit Colistimethat-Natrium DEMO 1 Mio. I.E. und anschließendes sanftes Schütteln oder die Zugabe von 4 ml isotonischer Natriumchloridlösung für die Durchstechflasche mit Colistimethat-Natrium DEMO 2 Mio. I.E. und anschließendes sanftes Schütteln.

Der Auslass des Verneblers kann ins Freie entlüftet werden oder es kann ein Filter eingebaut werden. Die Vernebelung sollte in einem gut belüfteten Raum erfolgen.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar und farblos oder nicht intensiver gefärbt als Y6-Lösung und frei von sichtbaren Partikeln.

Die Lösungen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt, Restmengen sind zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st Km National Road Athens–Lamia,

14568 Krioneri, Attiki, Griechenland
T: +30 210 8161802, F: +30 2108161587

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Colistimethat-Natrium DEMO 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

Z.Nr.:

Colistimethat-Natrium DEMO 2 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

21/09/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.