

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistimethat-Natrium DEMO 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Colistimethat-Natrium DEMO 2 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

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 Injektions-/Infusionslösung

Weißes bis gebrochen weißes Pulver.

pH-Wert einer Durchstechflasche Colistimethat-Natrium 1 Million I.E. Pulver in 10 ml: 6,5-8,5
pH-Wert einer Durchstechflasche Colistimethat-Natrium 2 Millionen I.E. Pulver in 10 ml: 6,5-8,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colistimethat-Natrium DEMO ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen, zur Behandlung von schwerwiegenden Infektionen durch ausgewählte aerobe gramnegative Erreger bei Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die zu verabreichende Dosis und die Behandlungsdauer ist an den Schweregrad der Infektion und dem klinischen Ansprechen anzupassen. Die therapeutischen Leitlinien sind zu beachten.

Die Dosis wird in internationalen Einheiten (I.E.) von Colistimethat-Natrium (CMS) angegeben. Eine Umrechnungstabelle von CMS in I.E. in mg CMS sowie in mg Colistin-Basisaktivität (CBA) befindet sich am Ende dieses Abschnitts.

Die folgenden Dosisempfehlungen basieren auf begrenzten populationspharmakokinetischen Daten bei schwerkranken Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

Erwachsene und Jugendliche

Erhaltungsdosis 9 Millionen I.E./Tag in 2-3 geteilten Dosen

Bei schwerkranken Patienten ist eine Ladedosis von 9 Millionen I.E. verabreicht werden.
Der am besten geeignete zeitliche Abstand zur ersten Erhaltungsdosis wurde nicht ermittelt.

Modellrechnungen deuten darauf hin, dass bei Patienten mit guter Nierenfunktion in einigen Fällen Lade- und Erhaltungsdosen von bis zu 12 Millionen I.E. erforderlich sein können. Die klinische

Erfahrung mit solchen Dosen ist jedoch äußerst begrenzt und die Sicherheit wurde nicht nachgewiesen.

Die Ladedosis gilt für Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion wird nicht für notwendig erachtet.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion sind notwendig, aber die verfügbaren pharmakokinetischen Daten für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind sehr begrenzt.

Die folgenden Dosisanpassungen werden als Richtwerte vorgeschlagen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min wird eine Dosisreduzierung empfohlen: Es wird eine zweimalige tägliche Anwendung empfohlen.

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Tagesdosis |
|-------------------------------------|--------------------------|
| < 50-30 | 5,5 – 7,5 Millionen I.E. |
| < 30-10 | 4,5 – 5,5 Millionen I.E. |
| < 10 | 3,5 Millionen I.E. |

Hämodialyse und kontinuierliche Hämo(dia)filtration

Colistin scheint durch konventionelle Hämodialyse und kontinuierliche venovenöse Hämo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF) dialysierbar zu sein. Es liegen nur äußerst begrenzte Daten aus Populations-PK-Studien vor, die an einer sehr kleinen Zahl von Patienten mit Nierenersatztherapie durchgeführt wurden. Feste Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden. Die folgenden Regime könnten in Betracht gezogen werden.

Hämodialyse

Nicht-HD-Tage: 2,25 Millionen I.E./Tag (2,2-2,3 Millionen I.E./Tag).

HD-Tage: 3 Millionen I.E./Tag an Hämodialysetagen, die nach der HD-Sitzung verabreicht werden.

Es wird eine zweimalige tägliche Verabreichung empfohlen.

CVVHF/ CVVHDF

Wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Es wird eine dreimalige tägliche Verabreichung empfohlen.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Es liegen keine Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Bei der Verabreichung von Colistimethat-Natrium an diese Patienten ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Daten zur Unterstützung des Dosierungsschemas bei pädiatrischen Patienten sind sehr begrenzt. Bei der Auswahl der Dosis ist die Nierenreife berücksichtigt werden. Die Dosis ist sich am mageren Körpergewicht orientieren.

Kinder ≤ 40-kg

75 000-150 000 I.E./kg/Tag, aufgeteilt in 3 Dosen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg sollte die Anwendung der Dosierungsempfehlung für Erwachsene in Betracht gezogen werden.

Bei Kindern mit Mukoviszidose wurde über die Anwendung von Dosen > 150 000 I.E./kg/Tag berichtet.

Es liegen keine Daten über die Verwendung oder die Höhe einer Ladedosis bei schwerkranken Kindern vor.

Es wurden keine Dosisempfehlungen für Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgestellt.

Intrathekale und intrazerebroventrikuläre Verabreichung

Auf der Grundlage begrenzter Daten wird bei Erwachsenen die folgende Dosis empfohlen:

Intrazerebroventrikulärer Weg

125 000 I.E./Tag

Intrathekal verabreichte Dosen sollten die für die intrazerebroventrikuläre Anwendung empfohlenen nicht überschreiten.

Für die intrathekalen und intrazerebroventrikulären Verabreichungswege bei Kindern können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse, intrathekale oder intrazerebroventrikuläre Anwendung.

Colistimethat-Natrium DEMO wird intravenös als langsame Infusion über 30 - 60 Minuten verabreicht.

Patienten mit einem vollständig implantierbaren Venenzugang (TIVAD) können eine Bolusinjektion von bis zu 2 Millionen Einheiten in 10 ml über mindestens 5 Minuten tolerieren (siehe Abschnitt 6.6).

Colistimethat-Natrium wird in wässriger Lösung zu dem Wirkstoff Colistin hydrolysiert. Bei der Zubereitung der Dosis, insbesondere wenn die Kombination mehrerer Durchstechflaschen erforderlich ist, muss die Rekonstitution der erforderlichen Dosis unter streng aseptischen Bedingungen erfolgen.

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

Tabelle zur Umrechnung der Dosis:

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 und die Werte sind nur als nominal und annähernd 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 Wirkstoffes = 12 500 I.E./mg

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Colistimethat-Natrium, Colistin oder gegen andere Polymyxine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Verabreichung von intravenösem Colistimethat-Natrium mit einem anderen antibakteriellen Mittel sollte in Erwägung gezogen werden, wann immer dies möglich ist, wobei die verbleibende Empfindlichkeit des/der zu behandelnden Krankheitserreger(s) berücksichtigt werden sollte. Da über die Entwicklung von Resistenzen gegen intravenös verabreichtes Colistin berichtet wurde, insbesondere wenn es als Monotherapie eingesetzt wird, sollte auch die gleichzeitige Verabreichung mit anderen antibakteriellen Mitteln in Betracht gezogen werden, um die Entstehung von Resistenzen zu verhindern.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösem Colistimethat-Natrium vor. Die empfohlenen Dosen für alle Subpopulationen beruhen ebenfalls auf begrenzten Daten (klinische und pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten). Insbesondere gibt es nur begrenzte Sicherheitsdaten für die Verwendung hoher Dosen (> 6 Millionen I.E./Tag) und die Verwendung einer Ladedosis sowie für besondere Bevölkerungsgruppen (Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und Kinder und Jugendliche). Colistimethat-Natrium sollte nur verwendet werden, wenn andere, üblicherweise verschriebene Antibiotika nicht wirksam oder nicht geeignet sind.

Es wurden nur wenige Fälle des Pseudo-Bartter-Syndroms bei Kindern und Erwachsenen bei intravenöser Anwendung von Colistimethat-Natrium 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 Colistimethat-Natrium erreicht werden.

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 berichtet, dass die Nephrotoxizität mit der kumulativen Dosis und der Behandlungsdauer zusammenhängt. Der Nutzen einer verlängerten Behandlungsdauer ist gegen das potenziell erhöhte Risiko einer Nierentoxizität abzuwiegen.

Bei der Verabreichung von Colistimethat-Natrium an Säuglinge < 1 Jahr ist Vorsicht geboten, da die Nierenfunktion in dieser Altersgruppe noch nicht voll 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 Dosisreduktion 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 Porphyrurie 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.

Intravenös verabreichtes Colistimethat-Natrium überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Die Verwendung der intrathekalen oder intrazerebroventrikulären Verabreichung von Colistimethat-Natrium zur Behandlung von Meningitis wurde in klinischen Studien nicht systematisch untersucht und wird nur durch Fallberichte belegt. Die Daten zur Unterstützung der Dosierung sind sehr begrenzt. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung der CMS-Verabreichung war eine aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).

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

Die gleichzeitige Anwendung von intravenösem Colistimethat-Natrium mit anderen Arzneimitteln, die potenziell nephrotoxisch oder neurotoxisch sind, sollte mit großer Vorsicht erfolgen.

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 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 Vorsichtanzuwenden, 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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Colistimethat-Natrium bei schwangeren Frauen vor. Studien mit einer Einzeldosis 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 menschliche Milch ausgeschieden, daher wird das Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

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

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

Die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Ereignissen kann mit dem Alter, der Nierenfunktion und dem Zustand des Patienten zusammenhängen.

Bei Patienten mit zystischer Fibrose wurden bei bis zu 27 % der Patienten neurologische Ereignisse gemeldet. Diese sind im Allgemeinen leicht und klingen während oder kurz nach der Behandlung ab.

Neurotoxizität kann mit einer Überdosierung, einer unterlassenen Dosisreduktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz und der gleichzeitigen Anwendung von kurariformen Mitteln oder anderen Arzneimitteln mit ähnlichen neurologischen Wirkungen verbunden sein. Eine Verringerung der Dosis kann die Symptome lindern. Zu den Wirkungen können Apnoe, vorübergehende Empfindungsstörungen (wie Parästhesien im Gesicht und Vertigo) und selten vasomotorische Instabilität, undeutliche Aussprache, Sehstörungen, Verwirrtheit oder Psychose gehören.

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

Es wurde über Nebenwirkungen auf die Nierenfunktion berichtet, in der Regel nach Anwendung höherer als der empfohlenen Dosen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, oder wenn die Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer nephrotoxischer Arzneimittel nicht reduziert wurde. Die Wirkungen sind in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel.

Bei Mukoviszidose-Patienten, die innerhalb der empfohlenen Dosierungsgrenzen behandelt werden, scheint Nephrotoxizität selten zu sein (weniger als 1 %). Bei schwerkranken hospitalisierten Patienten,

die nicht an Mukoviszidose leiden, wurden bei etwa 20 % der Patienten Anzeichen von Nephrotoxizität festgestellt.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag und von Medikamenten ausgelöstes Fieber, berichtet. Wenn diese auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Lokale Reizungen an der Injektionsstelle können auftreten.

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 antibakterielles Mittel aus zyklischen Polypeptiden, 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 mit der klinischen Wirksamkeit korreliert angesehen.

| EUCAST Grenzwerte | | |
|--|---------------------|----------------------------|
| | Empfindlichkeit (E) | Resistenz (R) ^a |
| <i>Acinetobacter</i> spp. ^b | (≤ 2 mg/l) | (> 2 mg/l) |
| <i>Enterobacterales</i> ^b | (≤ 2 mg/l) | (> 2 mg/l) |
| <i>Pseudomonas</i> spp. ^b | (≤ 4 mg/l) | (> 4 mg/l) |

^a Die Grenzwerte gelten für eine Dosierung von 4,5 Millionen I.E. x 2. Eine Ladedosis (9 Millionen I.E.) kann erforderlich sein.

^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.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Arten geografisch und zeitlich variieren, lokale Informationen über die Resistenz sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz so hoch ist, dass der Nutzen des Mittels zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

| |
|--|
| Häufig empfindliche Arten |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Klebsiella</i> spp. |
| Arten, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (früher <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>) |
| Von Natur aus resistente Organismen |
| <i>Burkholderia cepacia</i> und verwandte Arten. |
| <i>Proteus</i> -Spezies |
| <i>Providencia</i> -Spezies |
| <i>Serratia</i> -Spezies |

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, bei denen die CMS/Colistin-Plasmakonzentrationen mittels HPLC bestimmt wurden.

Nach der Infusion von Colistimethat-Natrium wird das inaktive Pro-Drug in das aktive Colistin umgewandelt. Es hat sich gezeigt, dass die Spitzenplasmakonzentrationen von Colistin bei

schwerkranken Patienten mit einer Verzögerung von bis zu 7 Stunden nach der Verabreichung von Colistimethat-Natrium auftreten.

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Colistin ist bei gesunden Menschen gering und entspricht in etwa 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

Man schätzt, dass etwa 30 % des Colistimethat-Natriums bei gesunden Menschen in Colistin umgewandelt werden. Die Clearance ist abhängig von der Kreatinin-Clearance, 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 Verordnenden 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 Infusions- und Injektionslösungen mit Colistimethat-Natrium sind zu vermeiden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte/verdünnte Lösung:

Die Hydrolyse von Colistimethat wird erheblich verstärkt, wenn es rekonstituiert und unter seine kritische Mizellenkonzentration von etwa 80 000 I.E. pro ml verdünnt wird.

Lösungen unterhalb dieser Konzentration sind sofort anzuwenden.

Für Lösungen zur Bolusinjektion wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Originaldurchstechflasche mit einer Konzentration von $\geq 80\,000$ I.E./ml bei der Anwendung nachgewiesen:

- 1 Million I.E. für 3 Stunden bei 2-8 °C, wenn sie in 10 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 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (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.

Infusionslösungen, die über das ursprüngliche Volumen der Durchstechflasche hinaus verdünnt wurden und/oder eine Konzentration $< 80\,000$ I.E./ml aufweisen, sind sofort verwendet werden.

Bei Lösungen zur intrathekalen und intrazerebroventrikulären Verabreichung ist das rekonstituierte Arzneimittel sofort zu verwenden.

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 mehr als 10 ml, verschlossen mit 20-mm-Brombutylgummistopfen des Typs I und versiegelt mit weißen 20-mm-Flipp-Off-Deckeln aus Kunststoff und Aluminiumkappen.

Für 2 Millionen I.E.: Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas, mit einem Fassungsvermögen von mehr als 10 ml, verschlossen mit 20-mm-Brombutylgummistopfen des Typs I und versiegelt mit orangen 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 Injektions-/Infusionslösung

Zur Bolusinjektion:

Rekonstituieren Sie den Inhalt der Durchstechflasche mit höchstens 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung.

Zur Infusion:

Der Inhalt der rekonstituierten Durchstechflasche kann verdünnt werden, normalerweise mit 50 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung.

Bei intrathekalen und intrazerebroventrikulärer Verabreichung darf die verabreichte Menge 1 ml nicht überschreiten (rekonstituierte Konzentration 125 000 I.E./ml).

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, restliche Lösungen sind zu verwerfen.

Das Arzneimittel ist vor der Anwendung (auch nach der Verdünnung) einer Sichtprüfung zu unterziehen. Es sollten nur klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden.

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Colistimethat-Natrium DEMO 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Z.Nr.: 141611
Colistimethat-Natrium DEMO 2 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Z.Nr.: 141612

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05/03/2023

10. STAND DER INFORMATION

04/05/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.