Colintens 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält 1 Million Internationale Einheiten (I.E.) Colistimethat-Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Steriles weißes Pulver in einer 10 ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas mit einem roten „Flip-off“ Deckel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colintens 1 Mio. I.E. ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachte Infektionen indiziert, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).
Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei der Wahl der anzuwendenden Dosis und der Therapiedauer sind Faktoren wie der Schweregrad der Infektion sowie das klinische Ansprechen zu berücksichtigen. Einschlägige Therapierichtlinien sind einzuhalten.
Die Dosis von 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.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Tagesdosis
< 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 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 an Tagen mit Hämodialyse, Anwendung nach der HD-Sitzung. Empfohlen wird eine Dosierung zweimal täglich.

CVVHF/CVVHDF

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Bei der Anwendung von 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 ≤ 40 kg
75.000–150.000 I.E./kg/Tag, aufgeteilt in 3 Dosierungen.
Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg sollte die Dosierungsberechnung für Erwachsene zugrunde gelegt werden.
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.
Art der Anwendung
Colintens 1 Mio. I.E. wird intravenös als langsame Infusion über 30–60 Minuten gegeben.
Patienten mit einem venösen Portkatheter können eine Injektion von bis zu 2 Millionen I.E. in 10 ml, verabreicht über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten, tolerieren.
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).
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

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen Colistimethat-Natrium, Colistinsulfat oder andere Polymyxine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
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 zu überwachen. Die Dosierung von Colistimethat-Natrium muss der Kreatinin-Clearance entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei hypovolämischen Patienten oder Patienten, die andere potenziell nephrotoxische

Arzneimittel erhalten, besteht ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko durch Colistin (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).
Den Berichten aus einigen Studien zufolge scheint die Nephrotoxizität mit kumulierten Dosen und der Behandlungsdauer assoziiert zu sein. Die Vorteile einer verlängerten Therapiedauer sollten gegen das potenziell erhöhte Risiko für renale Toxizität abgewogen werden.
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.
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.
Nach intramuskulärer Anwendung von Colistimethat-Natrium wurde über Fälle von Atemstillstand berichtet. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko des Auftretens von Apnoe und neuromuskulären Blockaden nach der Anwendung von Colistimethat-Natrium.
Bei Patienten mit Porphyrie darf Colistimethat-Natrium nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.
Fälle von antibiotika-assoziierter 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.
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).
Colintens 1 Mio. I.E. enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Colintens 1 Mio. I.E. und Arzneimitteln, deren hemmende oder induzierende Wirkung auf Enzyme zur Verstoffwechselung 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).
Bei gleichzeitiger Anwendung von Colistimethat-Natrium mit anderen Arzneimitteln mit neurotoxischem und/oder nephrotoxischem Potenzial ist größte Vorsicht geboten. Hierzu zählen Aminoglykosid-Antibiotika wie Gentamicin, Amikacin, Netilmicin und Tobramycin sowie Cephalosporine und nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Daten zum möglichen Einfluss von Colistimethat-Natrium auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Colistimethat-Natrium bei schwangeren Frauen vor. Studien mit Einmalgaben bei Schwangeren zeigen jedoch, dass Colistimethat-Natrium die Plazenta passiert; daher besteht bei wiederholter Gabe bei Schwangeren das Risiko einer fetalen Toxizität. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Wirkung von Colistimethat-Natrium auf die Reproduktionsfähigkeit und Entwicklung unzureichend (siehe Abschnitt 5.3).

Colistimethat-Natrium sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Colistimethat-Natrium geht in die Muttermilch über. Colistimethat-Natrium sollte in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn eine eindeutige Indikation vorliegt und der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

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

Während der parenteralen Behandlung mit Colistimethat-Natrium können neurotoxische Effekte wie Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen auftreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Auftreten dieser Nebenwirkungen das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Nierenfunktionsstörungen und seltener Nierenversagen, üblicherweise nach höheren Dosierungen als empfohlen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bzw. nach nicht erfolgter Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe anderer nephrotoxischer Antibiotika. Diese Wirkungen sind normalerweise nach Therapieabbruch reversibel; nur in seltenen Fällen ist eine Intervention erforderlich (Nierenersatztherapie).

Hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium, z. B. infolge einer Überdosierung oder nicht erfolgter Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, können zu neurotoxischen Effekten wie Parästhesie im Bereich des Gesichts, Muskelschwäche, Schwindel, undeutlicher Sprache, vasomotorischer Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose und Apnoe führen. Die gleichzeitige Gabe von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien oder Antibiotika mit ähnlichen neurotoxischen Wirkungen kann ebenfalls neurotoxische Effekte hervorrufen. Die Reduktion der Colistimethat-Natrium-Dosis kann die Symptome abschwächen.

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Angioödem können auftreten. Falls solche Reaktionen auftreten, sollte die Behandlung mit Colistimethat-Natrium abgebrochen werden.

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	***Häufigkeit***	***Berichtete Nebenwirkung***
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Neurotoxizität wie Parästhesien im Bereich von Gesicht, Mund und perioral, Kopfschmerzen und Muskelschwäche
	Nicht bekannt	Benommenheit Ataxie
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Nierenfunktionsstörung, die sich durch erhöhten Kreatinin- und/oder Harnstoffwert im Blut und/oder verminderte renale Kreatinin-Clearance äußert
	Selten	Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Reaktionen an der Injektionsstelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Symptome

Eine Überdosierung kann eine neuromuskuläre Blockade zur Folge haben und mit Muskelschwäche, Apnoe und eventuell Atemstillstand einhergehen. Schwindel, vorübergehende Parästhesie im Bereich des Gesichts, undeutliche Sprache, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit und Psychose wurden ebenfalls beobachtet.
Daneben kann eine Überdosierung zu akutem Nierenversagen führen, welches sich durch eine verminderte Harnleistung und erhöhte Konzentrationen von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin äußert.

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, Polymyxine; ATC-Code: J01XB01

Wirkmechanismus

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

Resistenz

Resistente Bakterien sind durch eine Modifikation der Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids gekennzeichnet, die durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt werden. Bei natürlich resistenten gramnegativen Bakterien wie Proteus mirabilis und Burkholderia cepacia ist das Lipidphosphat vollständig durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt.
Zwischen Colistin (Polymyxin E) und Polymyxin B wäre eine Kreuzresistenz zu erwarten. Da sich der Wirkmechanismus der Polymyxine von dem anderer Antibiotika unterscheidet, wäre nicht zu erwarten, dass eine Resistenz gegen Colistin und Polymyxin allein durch den oben genannten Mechanismus zu einer Resistenz gegen andere Arzneimittelklassen führt.

PK/PD-Verhältnis

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

EUCAST-Breakpoints

	Sensibel (S)	***Resistent (R)[a]***
Acinetobacter	S ≤ 2	R > 2 mg/l
Enterobacteriaceae	S ≤ 2	R > 2 mg/l
Pseudomonas 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 Spezies 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.

Häufig sensible Spezies
Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
Achromobacter xylosoxidans (früher Alcaligenes xylosoxidans)
Stenotrophomonas maltophilia
Inhärent resistente Organismen
Burkholderia cepacia und verwandte Spezies
Proteus spp
Providencia spp
Serratia 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.

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.

Verteilung

Bei gesunden Probanden ist das Verteilungsvolumen von Colistin gering und entspricht etwa der Extrazellulärflüssigkeit (EZF). Bei schwer erkrankten Probanden ist das Verteilungsvolumen erheblich vergrößert. Die Proteinbindung ist mäßig und nimmt bei höheren Konzentrationen ab. Sofern keine Entzündung der Meningen vorliegt, ist der Wirkstoff kaum liquorgängig, bei Vorliegen einer Meningitis tritt er jedoch vermehrt in den zerebrospinalen Liquor (CSF) über.

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

Elimination

Bei gesunden Probanden werden schätzungsweise etwa 30% des 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.

Die Elimination des aktiven Colistins ist nur unvollständig beschrieben. Colistin wird in den Nieren umfangreich tubulär rückresorbiert und kann entweder nicht-renal eliminiert oder in den Nieren verstoffwechselt werden und sich dabei möglicherweise in den Nieren ansammeln. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Colistin-Clearance verringert, möglicherweise aufgrund der vermehrten Umwandlung von CMS.

Die Halbwertszeit von Colistin bei gesunden Probanden und bei Patienten mit zystischer Fibrose liegt Berichten zufolge bei etwa 3 bzw. 4 Stunden, bei einer Gesamt-Clearance von etwa 3 l/h. Bei schwer erkrankten Patienten wurden verlängerte Halbwertszeiten von etwa 9–18 h beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen nur wenige Informationen zur potenziellen Genotoxizität vor. Angaben zur Karzinogenität von Colistimethat-Natrium fehlen. In vitro konnte gezeigt werden, dass Colistimethat-Natrium Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten induziert. Dieser Effekt kann mit einer Zytotoxizität zusammenhängen, da auch ein Rückgang des Mitoseindex beobachtet wurde.

In Studien mit Ratten und Mäusen zur Reproduktion wurden keine teratogenen Effekte gesehen. Die intramuskuläre Gabe von 4,15 und 9,3 mg/kg Colistimethat-Natrium führte jedoch bei Kaninchen während der Organogenese zur Bildung eines Klumpfußes bei 2,6 bzw. 2,9% der Feten. Diese Dosen entsprechen dem 0,5- bzw. 1,2-fachen der maximalen Tagedosis für den Menschen. Daneben kam es bei Behandlung mit 9,3 mg/kg zu einer erhöhten Resorptionsrate von Embryonen.

Die Fertilität von Ratten und Mäusen war nach intravenösen Dosen bis zu 25 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.

Es liegen keine weiteren präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den verschreibenden Arzt von Bedeutung sind und die nicht bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Mischungen von Lösungen, die Colistimethat-Natrium enthalten, sollten vermieden werden.

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 Mizellenbildungskonzentration von ca. 80.000 I.E./ml liegt.
Lösungen unterhalb dieser Konzentration sollten sofort verwendet werden.
Für Lösungen zur Bolusinjektion oder Verneblung mit einer Konzentration ≥ 80.000 I.E./ml wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Original-Durchstechflasche bei 2 °C bis 8 °C über 24 Stunden nachgewiesen.
Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung (Öffnen, Rekonstitution, Verdünnung) das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausschließt, sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.
Lösungen zur Infusion, die über das Volumen der Original-Durchstechflasche hinaus verdünnt wurden und/oder die eine Konzentration < 80.000 I.E./ml haben, sollten sofort verwendet werden.
Rekonstituierte Lösungen zur intrathekalen oder intraventrikulären Anwendung sollten sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-Durchstechflasche, farbloses Glas, mit rotem „Flip-off“ Deckel.

Packungsgrößen:

1, 10, 30, 60, 100 Durchstechflaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die empfohlene Standarddosis für einen Erwachsenen von 2 Millionen I.E. sollte in 10–50 ml einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung oder einer 5%igen Glucose-Infusionslösung aufgelöst werden, um eine klare Lösung zu erhalten. Das Arzneimittel ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt, und verbleibende Reste der Lösung sollten verworfen werden.
Bei ***intrathekaler und intraventrikulärer Anwendung*** sollte das verabreichte Volumen 1 ml (rekonstituierte Konzentration 125.000 I.E./ml) nicht überschreiten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Früh- und Neugeborenen sollte aufgrund der unzureichend entwickelten Nierenfunktion in dieser Population besondere Vorsicht angewendet werden.

7. Inhaber der Zulassung

Forest Pharma B.V.
Newtonlaan 115
3584 BH Utrecht
Niederlande

8. Zulassungsnummer

135491

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. März 2014

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten