# Kolneb 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 10 ml-Durchstechflasche enthält 1 Million I.E. Colistimethat-Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler.
Weißes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kolneb 1 Mio. I.E. 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

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

***Dosierung***

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

***Anwendung per Inhalation***

***Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 2 Jahre***

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

***Kinder unter 2 Jahren***

0,5 - 1 Mio. I.E. zweimal täglich (max. 2 Mio. 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***

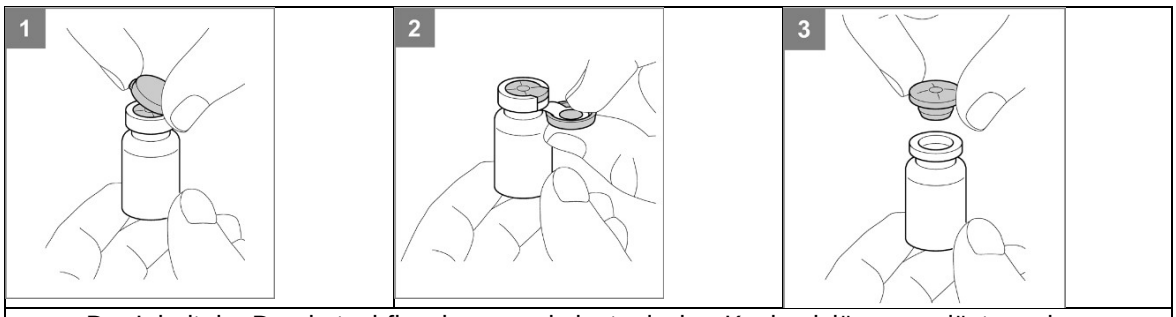
Eine Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

***Art der Anwendung***

Zur Inhalation.
Die Anwendung von Kolneb 1 Mio. I.E. erfolgt als Inhalation mit einem geeigneten Vernebler.
Kenndaten der Wirkstoffabgabe aus *in vitro* Untersuchungen mit verschiedenen Verneblersystemen sind nachstehend aufgeführt:

| ***Verneblersystem*** | ***PARI LC Plus*** | ***PARI LC Sprint*** | ***eFlow rapid*** |
|---|---|---|---|
| Wirkstoffabgabe gesamt aus Vernebler-Mundstück [Million I.E.] | 0,611 | 0,682 | 0,544 |
| Wirkstoffabgabe-Rate [Million I.E./Minute] | 0,078 | 0,092 | 0,159 |
| Feinteilchengröße [% < 5 µm] | 51,8 | 57,9 | 48,2 |
| Tröpfchengrößenverteilung/Medianer aerodynamischer Massendurchmesser [µm] | 4,7 | 4,0 | 5,1 |
| Geometrische Standardabweichung | 2,2 | 2,3 | 2,0 |
| Gemessen mit Kolneb 1 Mio. I.E. aufgelöst in 3 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung. | | | |

Colistimethat-Natrium ist im Lösungsmittel sehr gut löslich. Zum Auflösen des Arzneimittels wird empfohlen, 3 ml isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % w/w) in die Durchstechflasche mit Kolneb 1 Mio. I.E. zu geben und diese danach leicht umzuschwenken. Starkes Schütteln sollte wegen potentieller Schaumbildung vermieden werden.
Die entstehende Lösung für einen Vernebler sollte klar sein und unter Sorgfalt in den Arzneimittelbehälter des Verneblers überführt werden.
Die Lösung ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verbleibende Lösungen müssen verworfen werden.




Der Inhalt der Durchstechflasche muss in isotonischer Kochsalzlösung gelöst werden.

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

In wässriger Lösung wird Colistimethat-Natrium zu dem Wirkstoff Colistin hydrolysiert.
Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung rekonstituierter Lösungen siehe Abschnitt 6.6.
Weitere Therapien sollten gegebenenfalls in der vom Arzt verordneten Reihenfolge angewendet werden.

***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

Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte Kolneb 1 Mio. I.E. wegen der Gefahr einer medikamentenindizierten neuromuskulären Blockade nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.
Die Verneblung von Colistimethat-Natrium kann zu Husten oder Bronchospasmen führen.
Die Gabe der ersten Dosis sollte unter Aufsicht von medizinisch erfahrenem Personal erfolgen. Es wird empfohlen, vor der Inhalation möglichst routinemäßig einen Bronchodilator anzuwenden, insbesondere wenn dies zum Regime des betreffenden Patienten gehört. Die forcierte Einsekundenkapazität ($FEV_1$) sollte vor und nach der Inhalation gemessen werden.
Wenn bei einem Patienten ohne vorherigen Bronchodilator Hinweise auf Colistimethat-Natrium- induzierte Bronchialobstruktionen auftreten, sollte der Test mit einem Bronchodilator bei einer anderen Anwendung wiederholt werden.
Eine bronchiale Hyperreaktivität in Anwesenheit eines Bronchodilators kann auf eine allergische Reaktion hinweisen. In diesem Falle sollte die Anwendung von Kolneb 1 Mio. I.E. beendet werden.
Auftretende Bronchospasmen sollten wie medizinisch angezeigt behandelt werden.
Bei fortgesetzter Anwendung von Colistimethat-Natrium kann sich eine bronchiale Hyperreaktivität entwikkeln, daher sollte die forcierte Einsekundenkapazität ($FEV_1$) vor und nach der Inhalation regelmäßig bei klinischen Untersuchungen gemessen werden.

***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, sollten neurotoxische Reaktionen und die Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, überwacht werden.

***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. 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 Abschnitt 4.5).

***Porphyrie***

Bei Patienten mit Porphyrie nur mit äußerster Vorsicht anwenden.

***Mikrobielle Resistenz***

Unter der Therapie mit Colistimethat-Natrium kann es zu einer erworbenen Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa* kommen. Bei Patienten unter Langzeitbehandlung sollte ein Empfindlichkeitstest durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Kolneb 1 Mio. I.E. bei Frühgeborenen und Neugeborenen geboten, da ihre Nieren noch nicht voll entwickelt sind.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf Grund der Wirkung von Colistimethat-Natrium auf die Freisetzung von Acetylcholin dürfen nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien bei Patienten, die Kolneb 1 Mio. I.E. erhalten, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, da deren Wirkung länger anhalten könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colistimethat-Natrium mit anderen Arzneimitteln mit neurotoxischem und/oder nephrotoxischem Potenzial (z.B. Cephalosporine, Aminoglykoside, nicht- depolarisierende Muskelrelaxanzien), einschließlich solcher zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung, ist größte Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Sie an Myasthenia gravis leiden und weitere Antibiotika, so genannte Makrolide (wie Azithromycin, Clarithromycin oder Erythromycin) oder so genannte Fluorochinolon-Antibiotika (wie Ofloxacin, Norfloxacin und Ciprofloxacin) einnehmen, kann durch die Einnahme von Kolneb 1 Mio. I.E. das Risiko von Muskelschwäche und Atemnot weiter erhöht werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

Die Sicherheit während der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht erwiesen. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Wirkung von Colistimethat-Natrium auf die Reproduktion und Entwicklung unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Allerdings wurde nachgewiesen, dass Colistimethat-Natrium die Plazenta passiert und somit bei einer Gabe bei Schwangeren das Risiko einer fetalen Toxizität besteht. Kolneb 1 Mio. I.E. sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen jegliches potenzielle Risiko 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

Nach parenteraler Gabe von Colistimethat-Natrium wurde über Neurotoxizität, gekennzeichnet durch Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen, berichtet. 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 nach der Vernebelung von Colistimethat- Natrium sind Husten und Bronchospasmen (äußern sich in einem Engegefühl in der Brust, welches anhand einer verringerten FEV1-Kapazität festgestellt werden kann) 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*** | ***Häufigkeit*** | ***Berichtete Nebenwirkung*** |
|---|---|---|
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | Nicht bekannt | Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Hautausschlag |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | Sehr häufig | Husten, Engegefühl in der Brust, Bronchokonstriktion oder Bronchospasmus |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Nicht bekannt | Entzündungen von Hals und Mund |

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Hautausschlag sollte 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
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

***Symptome:***

Eine Überdosierung kann mit Apnoe, Muskelschwäche, Schwindel, vorübergehende Parästhesie im Bereich des Gesichts, undeutliche Sprache, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose und Niereninsuffizienz einhergehen.

***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 Einleitung einer osmotischen Diurese mit Mannitol oder längerer Hämodialyse begegnet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antibiotika, Polymyxine
ATC-Code: J01X B01

***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. 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.

***Epidemiologische Cut-off-Werte***

Der epidemiologische Cut-Off-Wert für Colistimethat-Natrium für Pseudomonas aeruginosa, der die Wildtyppopulation von Isolaten mit erworbenen Resistenz-Merkmalen unterscheidet, beträgt 4 mg/l (EUCAST Datenbank 2013).

***Resistenzmechanismen***

Resistenz entsteht aufgrund von Veränderungen der Lipopolysaccharide (LPS) oder anderer Komponenten in der äußeren Membran des Bakteriums.

***Kreuzresistenz***

Es liegt 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 Colistimethat-Natrium, das aus dem Nasopharynx abgeschluckt wird, zu einer systemischen Aufnahme führt.
Die Resorption nach Verneblung hängt vom Verneblersystem, der Aerosoltröpfchengröße und dem Lungenstatus ab.
***Pharmakokinetik***
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
Tierexperimentelle Studien haben in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität eine unzureichende Aussagekraft. Es gab keine nennenswerten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder Reproduktionsleistung bei männlichen oder weiblichen Ratten oder Mäusen.
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.
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.

## 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 Lösung kann nach Rekonstitution mit 0,9%iger Kochsalzlösung (3 ml bei Kolneb 1 Mio. I.E.)
24 Stunden lang bei Temperaturen unter 25 °C gelagert werden. Eine Aufbewahrung länger als
24 Stunden wird aufgrund des Risikos einer mikrobiellen Kontamination der rekonstituierten Lösung nicht empfohlen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25° C 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.
Jede Packung enthält 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
Herkömmliche Vernebler erzeugen einen kontinuierlichen Aerosolstrom, sodass Teile des vernebelten Kolneb 1 Mio. I.E. beim Ausatmen in die Umgebung gelangen können. Deshalb sollte die Anwendung von Kolneb 1 Mio. I.E., 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.
Der Vernebler ist nach jeder Benutzung zu reinigen und zu desinfizieren, wobei die Anweisungen des Herstellers zu beachten sind.

## 7. Inhaber der Zulassung

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

**8. Zulassungsnummer**

135496

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

2. April 2014

10. Stand der Information

Mai 2015

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.