

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistineb 1 Million I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

Colistineb 2 Millionen I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Colistineb 1 Million I.E.

Jede Durchstechflasche enthält 1 Million Internationale Einheiten (I.E.) Colistimethat-Natrium. Jede Ampulle mit Lösungsmittel enthält 3 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung.

Colistineb 2 Millionen I.E.

Jede Durchstechflasche enthält 2 Millionen Internationale Einheiten (I.E.) Colistimethat-Natrium. Jede Ampulle mit Lösungsmittel enthält 4 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung.

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

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler.

Weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colistineb wird angewendet bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei der ersten Dosis wird empfohlen, Colistimethat-Natrium Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler unter der Aufsicht von Ärzten oder medizinischem Fachpersonal mit angemessener Erfahrung in der Anwendung anzuwenden. Danach sollte der Patient oder die Betreuungsperson des Kindes in der Lage sein, das Produkt selbst zu verabreichen.

Dosierung

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

Empfohlener Dosierungsbereich:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 2 Jahre

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

Kinder unter 2 Jahren

1 Million I.E. zweimal täglich (max. 2 Millionen I.E./Tag)

Die relevanten klinischen Leitlinien zu Therapieschemata einschließlich der Behandlungsdauer, der Häufigkeit der Anwendung sowie der gleichzeitigen Anwendung anderer Antibiotika sind zu beachten.

Ältere Patienten

Eine Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

Tabelle zur Dosisumrechnung

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

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

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

CMS-Umrechnungstabelle

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

* Nominale Wirkstärke des Wirkstoffs = 12 500 I.E./mg

Art der Anwendung

Zur Inhalation nach Herstellung einer Lösung.

Colistineb ist zur Inhalation mit einem geeigneten Vernebler vorgesehen, nachdem das Pulver in der sterilen isotonischen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung aus der beigefügten Ampulle gelöst wurde.

Hinweise zur Zubereitung der Lösung für einen Vernebler vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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

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

Weitere Therapien sollten gegebenenfalls in der vom Arzt verordneten Reihenfolge angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Colistimethat-Natrium, Colistin, andere Polymyxine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myasthenia gravis

Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte Colistineb wegen der Gefahr einer medikamenteninduzierten neuromuskulären Blockade nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Bronchospasmus

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

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

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

Wenn bei einem Patienten ohne vorherige Anwendung eines Bronchodilatators Hinweise auf Colistimethat-Natrium-induzierte bronchiale Hyperreaktivität auftreten, sollte der Test bei einer anderen Anwendung unter Verwendung eines Bronchodilatators wiederholt werden. Eine bronchiale Hyperreaktivität in Anwesenheit eines Bronchodilatators kann auf eine allergische Reaktion hinweisen. In diesem Falle sollte die Anwendung von Colistimethat-Natrium beendet werden. Auftretende Bronchospasmen sollten wie medizinisch angezeigt behandelt werden. Bei fortgesetzter Anwendung von Colistimethat-Natrium kann sich eine bronchiale Hyperreaktivität entwickeln. Daher sollte die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) 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.

Hämoptyse

Die Inhalation von Colistineb kann einen Hustenreflex auslösen. Deshalb sollte der Einsatz von Colistineb bei Patienten mit aktiver Hämoptyse nur unter Abwägung des Nutzen-Risiko Verhältnisses erfolgen.

Nephrotoxizität

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

Neurotoxizität

Hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe können durch Überdosierung oder nicht erfolgter Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten und zu einer Neurotoxizität führen. Die gleichzeitige Gabe von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien oder Antibiotika mit ähnlichen neurotoxischen Wirkungen kann ebenfalls eine Neurotoxizität verursachen. Eine Dosisreduzierung von Colistimethat-Natrium kann die Symptome verbessern. Die beschriebenen neurotoxischen Nebenwirkungen beinhalten Schwindel, vorübergehende Parästhesie im Gesicht, Sprachstörungen, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrung, Psychose und Apnoe (siehe auch Abschnitte 4.5 und 4.7).

Die Gefahr ist aber aufgrund der geringen systemischen Bioverfügbarkeit nach inhalativer Verabreichung als gering anzusehen.

Diese Wirkungen sind normalerweise nach Therapieabbruch reversibel.

Porphyrie

Colistimethat-Natrium kann zur Exazerbation von Porphyrie führen. Bei Patienten mit Porphyrie nur mit äußerster Vorsicht anwenden.

Mikrobielle Resistenz

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

Kinder

Bei der Verabreichung von Colistimethat-Natrium an Früh- und Neugeborene ist Vorsicht geboten, da die Nierenfunktion in dieser Altersgruppe noch nicht voll ausgebildet ist. Außerdem ist die Auswirkung der unreifen Nieren- und Stoffwechselfunktion auf die Umwandlung von Colistimethat-Natrium in Colistin nicht bekannt.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

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

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

Bei vorheriger Inhalation von Dornase alfa sollte die Inhalation von Colistimethat-Natrium zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur inhalativen Anwendung von Colistimethat-Natrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien bei parenteraler Anwendung haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Studien mit intravenöser Einzeldosis bei schwangeren Frauen zeigen, dass Colistimethat-Natrium die Plazentaschranke überschreitet. Folglich besteht die Möglichkeit für fetale Toxizität bei Anwendung während der Schwangerschaft.

Colistimethat-Natrium wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

Colistimethat-Natrium besitzt keine nennenswerten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit bei männlichen oder weiblichen Ratten oder Mäusen.

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

Colistimethat-Natrium hat großen Einfluss 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. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Candidose. Bei Langzeitanwendung kann es zu Überwucherung mit resistenten Keimen kommen.
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz, Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Parästhesien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Engegefühl in der Brust, Bronchokonstriktion oder Bronchospasmus, Dyspnoe, vermehrter Husten, vermehrte Sputumproduktion, Schleim-hautentzündungen, Pharyngitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Zungenbrennen, schlechter Geschmack
Erkrankungen der Niere und Harnwege		Akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

Symptome

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

Behandlung

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar. Einer Überdosierung 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: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, Polymyxine, ATC-Code: J01XB01

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

Wirkmechanismus

Colistimethat-Natrium (auch bekannt als Colistin) ist ein zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das aus *Paenibacillus polymyxa* var. *colistinus* isoliert wurde und zur Gruppe der Polymyxine gehört. Colistimethat ist das Methansulfonsäure-Derivat des Colistins. Polymyxin-Antibiotika sind kationische, oberflächenaktive Wirkstoffe, die ihre Wirkung durch Bindung an und Änderung der Permeabilität der bakteriellen Zellmembran entfalten, was zum bakteriellen Zelltod führt. Polymyxine wirken bakterizid gegen Gram-negative Bakterien mit einer hydrophoben Außenmembran.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die bakterizide Wirkung von Polymyxinen auf empfindliche Bakterien ist konzentrationsabhängig.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

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

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

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

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

Resistenzmechanismen

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

Kreuzresistenz

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

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 Anwendung in der Lunge hängt vom Verneblersystem, der Aerosoltröpfchengröße und dem Lungenstatus ab.

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

Verteilung

Bei einer Studie an gesunden Probanden, die Colistimethat-Natrium als Inhalation erhielten, lag die $C_{\max}$ von Polymyxin E1 (dem aktiven Anteil) zwischen 40,0 und 69,9 ng/ml und die AUC zwischen 350 und 668 ng/ml/h, in Abhängigkeit von Vernebler, Füllvolumen 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.

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

Elimination

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität von wiederholten Dosen oder zur Toxizität für die Fruchtbarkeit, mit Verabreichungswegen, die eine systemische Exposition gewährleisten, zeigten keine spezielle Gefahr. Es gab keine nennenswerten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit bei männlichen oder weiblichen Ratten oder Mäusen. Bei Studien mit Mäusen zur embryofetalen Entwicklung wurden Resorptionen und verminderte Ossifikation beobachtet, bei Ratten verminderte fetale Gewichte, verminderte Ossifikation, und unter der hohen Dosis von 10 mg Colistinbase pro Tag ein vermindertes postnatales Überleben. Eine embryofetale Studie mit Kaninchen berichtete keine Wirkungen bei intravenösen Dosen von bis zu 80 mg/kg Colistimethat-Natrium (32 mg Colistinbase/kg).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Keine

Lösungsmittel

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung (enthält Wasser für Injektionszwecke und Natriumchlorid)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Gebrauchsfertige Lösung

Die Hydrolyse von Colistimethat wird signifikant erhöht, wenn die rekonstituierte und verdünnte Lösung unter der kritischen Mizellbildungskonzentration von ca. 80.000 I.E./ml liegt.

Lösungen unterhalb dieser Konzentration sollten sofort verwendet werden.

Für Lösungen zur Vernebelung mit einer Konzentration von ≥ 80.000 I.E./ml wurde die chemische und physikalische Anbruchstabilität der rekonstituierten Lösung in der Original-Durchstechflasche bei 2 bis 8 °C über 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Rekonstitution/der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Colistineb 1 Million I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), mit Gummistopfen und rotem „Flip-tear-off“ Deckel aus Aluminium, die das Pulver enthält.

Farblose Ampulle aus Glas (Typ I) mit 3 ml Lösungsmittel.

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

Colistineb 2 Millionen I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), mit Gummistopfen und lilafarbenem „Flip-tear-off“ Deckel aus Aluminium, die das Pulver enthält.
Farblose Ampulle aus Glas (Typ I) mit 4 ml Lösungsmittel.

Packungsgrößen:

14 Durchstechflaschen und 14 Ampullen

56 Durchstechflaschen und 56 Ampullen

Mehrfachpackung – enthält 8 Durchstechflaschen und 8 Ampullen (4 Packungen mit je 2 Durchstechflaschen und 2 Ampullen)

Mehrfachpackung – enthält 56 Durchstechflaschen und 56 Ampullen (4 Packungen mit je 14 Durchstechflaschen und 14 Ampullen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung für einen Vernebler

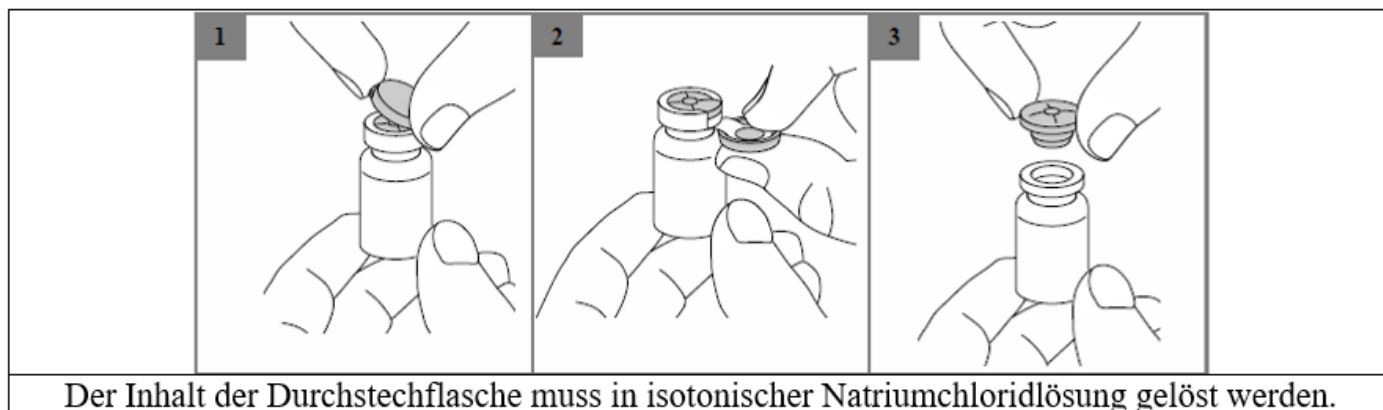
Colistineb 1 Million I.E.

Colistimethat-Natrium ist im Lösungsmittel sehr gut löslich. Zum Auflösen des Arzneimittels wird empfohlen, 3 ml der sterilen isotonischen Natriumchloridlösung (0,9 %) aus der beigegefügten Ampulle in die Durchstechflasche mit *Colistineb 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler* zu geben.

Colistineb 2 Millionen I.E.

Colistimethat-Natrium ist im Lösungsmittel sehr gut löslich. Zum Auflösen des Arzneimittels wird empfohlen, 4 ml der sterilen isotonischen Natriumchloridlösung (0,9 %) aus der beigegefügten Ampulle in die Durchstechflasche mit *Colistineb 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler* zu geben.

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



Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

Die Glasampulle wird am Hals vorsichtig aufgebrochen. Der gesamte Inhalt der Ampulle wird (wie nachstehend dargestellt) auf das Pulver in der Durchstechflasche gegeben und diese vorsichtig umgeschwenkt, um Schaumbildung zu vermeiden. Starkes Schütteln sollte wegen potenzieller Schaumbildung vermieden werden.



Die entstehende Lösung für einen Vernebler sollte klar sein und vorsichtig in den Arzneimittelbehälter des Verneblers überführt werden.

Die Lösung ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verbleibende Lösungen müssen verworfen werden (siehe Abschnitt 6.3).

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

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

- Der Vernebler muss während 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 benutzte Vernebler muss unter Beachtung der Gebrauchsanweisung des entsprechenden Verneblers nach Gebrauch gereinigt und desinfiziert werden.

Colistineb 1 Million I.E.

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

Gemessen mit Colistineb 1 Million I.E. rekonstituiert in 3 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung			
Verneblersystem	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Wirkstoffabgabe gesamt aus Vernebler-Mundstück [Millionen I.E.]	0,611	0,682	0,544
Wirkstoffabgabe-Rate [Millionen 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

Colistineb 1(2) Million(en) I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

teva

Colistineb 2 Millionen I.E.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Colistineb 1 Million I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler
7010595.00.00

Colistineb 2 Millionen I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler
7010596.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1.August 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig