

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Promixin 1 MIO I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 1 Million Internationale Einheiten (I.E.), was etwa 80 mg Colistimethat-Natrium entspricht.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Das Pulver ist weiß bis cremefarben.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Promixin ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachter 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.

Modellrechnungen 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 zugrundegelegt 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

Promixin wird intravenös als langsame Infusion über 30–60 Minuten gegeben.

Das bei intrathekaler oder intraventrikulärer Anwendung verabreichte Volumen darf 1 mL nicht übersteigen.

Patienten, die mit einem venösen Dauerzugang (Port-a-Cath System) ausgerüstet sind, können eine Injektion bis zu 2 MIO I.E. in 10 mL, die über mindestens 5 Minuten verabreicht wird, vertragen.

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 den Wirkstoff Colistimethat-Natrium 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 Aufsattdosis 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 ausge-reift 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 neurotoxi-

schen 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-assoziiertes 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).

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 Elektrolytgleichgewichts kann jedoch möglicherweise nicht ohne Absetzen von Colistimethat-Natrium erreicht werden.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 6,4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend weniger als 1 mmol Natrium (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 größter 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 Promixin und Arzneimitteln, deren hemmende oder induzierende Wirkung auf Enzyme zur Verstoffwechslung 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 könnten (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).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Fertilität

Zu den Auswirkungen von Colistimethat-Natrium auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien mit Colistimethat ergaben keine Hinweise auf negative Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Colistimethat-Natrium bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt allerdings Hinweise, dass Colistimethat-Natrium die Plazentaschranke passiert. Bei der Anwendung während der Schwangerschaft besteht daher die Möglichkeit einer fetotoxischen Wir-

kung. Promixin darf daher während einer Schwangerschaft nur gegeben werden, wenn die Vorteile für die Mutter die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegen.

**Stillzeit**

Colistimethat-Natrium / Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Promixin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Promixin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Nach einer parenteralen Verabreichung von Colistimethat-Natrium wurden Fälle von Neurotoxizität in Form von Schwindel, Verwirrung oder Sehstörungen berichtet. Wenn derartige Symptome auftreten, muss den Patienten davon abgeraten werden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen sind eingeschränkte Nierenfunktion und seltener Nierenversagen, normalerweise nach der Verabreichung einer höheren Dosis als empfohlen an Patienten mit normaler Nierenfunktion oder bei fehlender Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder wenn Promixin gleichzeitig mit anderen nephrotoxischen Antibiotika verabreicht wird. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise nach dem Absetzen der Behandlung reversibel, aber selten kann ein Eingriff erforderlich sein (Behandlung durch Nierenersatztherapie).

Es wurde über hohe Plasmakonzentrationen von Colistimethat-Natrium in Verbindung mit einer Überdosis oder fehlender Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berichtet, die zu neurotoxischen Nebenwirkungen, sowie fazialer Parästhesie, Muskelschwäche, Schwindelgefühl, unklarer Sprache, vasomotorischer Instabilität, Sehstörungen, Verwirrung, Psychosen und Apnoe führen können. Die gleichzeitige Anwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien oder von Antibiotika mit ähnlicher neurotoxischer Wirkung kann auch zu Neurotoxizität führen. Eine Reduktion der Colistimethat-Natrium-Dosis kann die Symptome lindern.

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Angioödem sind aufgetreten. Beim Auftreten solcher Reaktionen muss die Behandlung mit Colistimethat-Natrium abgesetzt werden.

Die Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe unten stehende Tabelle

**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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung kann zu Niereninsuffizienz, Nierenversagen, Apnoe, Muskelschwäche, Schwindelgefühl, unklarer Sprache, vasomotorischer Instabilität, Sehstörungen, Verwirrung und Psychosen führen.

Es ist kein 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, einer Peritonealdialyse 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 selektiv für gramnegative Bakterien mit hydrophober Außenmembran.

**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 ist 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) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i>	S ≤ 4	R > 4 mg/L

<sup>a</sup> Die Breakpoints gelten für Dosierungen von 2–3 MIO. I.E. × 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.

Organklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Neurotoxizität wie fazial-, oral- oder periorale Parästhesie, Kopfschmerzen und Muskelschwäche
	Nicht bekannt	Schwindelgefühl, Ataxie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Juckreiz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Eingeschränkte Nierenfunktion, belegt durch erhöhten Kreatinin- und/oder Harnstoffwert im Blut und/oder reduzierte Nieren-Kreatinin-Clearance
	Selten	Nierenversagen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Pseudo-Bartter-Syndrom*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Reaktionen am Verabreichungsort

\*siehe Abschnitt 4.4.

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.

**Üblicherweise empfindliche Spezies**

*Acinetobacter baumannii*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella spp*  
*Pseudomonas aeruginosa*

**Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann**

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Achromobacter xylosoxidans* (früher *Alcaligenes xylosoxidans*)

**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.

**Resorption**

Im Normalfall wird Colistimethat-Natrium in keinem nennenswerten Maße aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

**Verteilung**

Bei gesunden Probanden ist das Verteilungsvolumen von Colistin gering und entspricht etwa der Extrazellulärlüssigkeit (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.

**Biotransformation**

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.

**Elimination**

Bei gesunden Probanden werden schätzungsweise etwa 30% des Colistimethat-Natrium 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 Gesamtclearance von etwa 3 L/h. Bei schwer erkrankten Patienten wurden verlängerte Halbwertszeiten von etwa 9–18 h beobachtet.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Basierend auf älteren, vor Verabschiedung der ICH-Leitlinie durchgeführten Studien an Ratten wurde bei der hohen Dosis von 25 mg/kg Colistimethat-Natrium (10 mg Colistinbase/kg) eine verzögerte Ossifikation und ein verringertes postnatales Überleben beobachtet. Bei Kaninchen wurden bei intravenösen Dosen von 80 mg/kg Colistimethat-Natrium (32 mg Colistinbase/kg) keine Auswirkungen beobachtet.

Daten zur potenziellen Karzinogenität von Colistimethat-Natrium fehlen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

**Ungeöffnet:**

3 Jahre

**Nach der Rekonstitution:**

Die Hydrolyse von Colistimethat-Natrium in den Wirkstoff Colistin wird erheblich verstärkt, wenn bei der Rekonstitution und Verdünnung die kritische Mizellbildungskonzentration von etwa 80.000 I.E. pro mL unterschritten wird.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen, in der Original-Durchstechflasche rekonstituierten Lösung mit einer Konzentration von  $\geq 80.000$  I.E./mL wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 bis 8°C bzw. von bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Lösungen, die über das ursprüngliche Vo-

lumen der Durchstechflasche hinaus verdünnt wurden und/oder eine Konzentration von < 80.000 I.E./mL aufweisen, müssen sofort verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, dass aufgrund des beim Öffnen/bei der Rekonstitution/Verdünnung angewendeten Verfahrens das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen werden kann. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Arzneimittel wird in einer klaren 10R-ISO-Durchstechflasche aus Glas vom Typ I (Nennvolumen 10 mL) angeboten, die mit einem silikonisierten Chlorobutyl-Gummi-stopfen vom Typ I verschlossen und durch eine 20 mm große Aluminium-Abziehkappe geschützt ist, die einen roten Plastikklappdeckel in der Mitte enthält. Das Arzneimittel wird in Packungsgrößen von 10 Durchstechflaschen in Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Promixin muss unter aseptischen Bedingungen zu einer klaren, farblosen bis blassgelben Lösung rekonstituiert werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen und Verfärbungen zu überprüfen. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

**Bolusinjektion**

Jede für die erforderliche Dosis benötigte Durchstechflasche mit nicht mehr als 10 mL Wasser für Injektionszwecke oder physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) rekonstituieren.

**Intrathekale und intraventrikuläre Anwendung**

Die Durchstechflasche mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) rekonstituieren. Das für die Verabreichung verwendete Volumen darf 1 mL nicht übersteigen. Nach der Rekonstitution muss die Lösung sofort verwendet werden. Um die empfohlene Lösungskonzentration von 125.000 I.E./mL zu erreichen, 1 Durchstechflasche mit 8 mL physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) rekonstituieren.

**Infusion**

Um die benötigte Dosis zu erhalten, eine ausreichende Anzahl von Durchstechflaschen rekonstituieren. Dazu wird zu jeder Durchstechflasche das angemessene Volumen an Wasser für Injektionszwecke oder

physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %) hinzugefügt; pro Durchstechflasche nicht mehr als 10 mL. Den Inhalt der einzelnen Durchstechflaschen aufziehen, bis die erforderliche Dosis erreicht ist. Je nach Volumen und angewendeter Infusionsmethode kann diese dann weiter verdünnt werden, normalerweise mit 50 mL physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %).

Die Lösungen sollten sofort nach der Rekonstitution verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht gebrauchte Lösung ist zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Zambon S.p.A.  
Via Lillo del Duca 10  
20091 Bresso (MI) – Italien

##### **Mitvertrieb**

Zambon GmbH  
Lietzenburger Str. 99  
10707 Berlin

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

85425.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

28.03.2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

01/2025

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

