

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistimethat-Natrium Accord 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Colistimethat-Natrium Accord 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Colistimethat-Natrium Accord 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

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

Colistimethat-Natrium Accord 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 2 Millionen Internationale Einheiten (I.E.), was ungefähr einer Menge von 160 mg Colistimethat-Natrium entspricht.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colistimethat-Natrium Accord ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe Gram-negative 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 venovenöse 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 (HD)

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 Dosen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg sollte die Dosierungsbeurteilung 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 Intracerebroventrikuläre Anwendung

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

125.000 I.E./Tag

Intrathekal verabreichte Dosen dürfen die für die intracerebroventrikuläre Anwendung empfohlenen Dosen nicht überschreiten.

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

Art der Anwendung

Colistimethat-Natrium Accord wird intravenös als langsame Infusion über 30 - 60 Minuten gegeben.

Patienten mit einem vollständig implantierbaren venösen Portsystem (TIVAD) können eine Injektion von bis zu 2 Millionen I.E. in 10 ml, verabreicht über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten, tolerieren (siehe Abschnitt 6.6).

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 Dosismrechnung

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

Siehe Tabelle 1.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Colistimethat-Natrium, Colistin 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(s) 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.

Die Nierenfunktion ist zu Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung bei allen Patienten zu überwachen. Die Dosis von Colistimethat-Natrium ist entsprechend der Kreatinin-Clearance anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Hypovolämie oder bei Patienten, die andere potenziell nephrotoxische Arzneimittel erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität durch Colistin (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

Kinder

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 Dosisreduk-

tion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Zusammenhang stehen können, zu neurotoxischen Wirkungen wie Parästhesie des Gesichts, Muskelschwäche, Schwindel, undeutliche 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-assoziiierter Kolitis und pseudomembranöser Kolitis 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.

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 Serum-elektrolyte begonnen und eine angemessene Behandlung durchgeführt werden. Eine Normalisierung des Elektrolytungleichgewichts kann jedoch möglicherweise nicht ohne Absetzen von Colistimethat-Natrium erreicht werden.

Intravenös angewendetes Colistimethat-Natrium passiert die Blut-Hirn-Schranke in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Die intrathekale oder intracerebroventrikuläre 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

Tabelle 1

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

beobachtete unerwünschte Wirkung einer CMS-Anwendung im ZNS war aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8)

Natrium

Colistimethat-Natrium Accord 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

Zusammen mit anderen Arzneimitteln, die potenziell nephrotoxisch oder neurotoxisch wirken, darf Colistimethat-Natrium i.v. nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die eine renale Toxizität aufweisen, erhöht das Risiko einer Nephrotoxizität. Wenn eine solche Kombination notwendig ist, muss die Nierenfunktion verstärkt überwacht werden. Hierzu zählen vor allem jodhaltige Kontrastmittel, Aminoglykosid-Antibiotika wie Gentamicin, Amikacin, Netilmicin und Tobramycin, Organoplatinverbindungen, hochdosiertes Methotrexat, einige antivirale Arzneimittel (wie Aciclovir, Foscarnet), sowie Pentamidin, Ciclosporin oder Tacrolimus.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Cephalosporin-Antibiotika kann ein erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität bestehen.

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 *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Der Mechanismus der Umwandlung von Colistimethat-Natrium in den Wirkstoff Colistin ist nicht bekannt. Der Mechanismus der Colistin-Clearance, einschließlich der renalen Verwertung, ist ebenfalls unbekannt. Colistimethat-Natrium oder Colistin induzierten in *In-vitro*-Studien in menschlichen Hepatozyten nicht die Aktivität eines der getesteten P450 (CYP)-Enzyme (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4/5).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Colistimethat-Natrium und Arzneimitteln, deren hemmende oder induzierende Wirkung auf Enzyme zur Stoffwechselung 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).

Orale Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Colistimethat mit oralen Antikoagulantien kann die gerinnungshemmende Wirkung von Colistimethat verstärken. Das Risiko kann in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Infektion, dem Alter und dem allgemeinen Zustand des Patienten variieren, so dass der Beitrag von Colistimethat zum Anstieg der INR (International Normalised Ratio) schwer zu beurteilen ist. Der INR-Wert sollte während und kurz nach der gleichzeitigen Verabreichung von Colistimethat mit oralen Antikoagulantien häufig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Colistimethat-Natrium bei schwangeren Frauen vor. Studien mit Einmalgaben bei Schwangeren zeigen jedoch, dass Colistimethat die Plazentaschranke 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, Präklinische Daten zur Sicherheit). 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. Es wird daher empfohlen, während der Behandlung auf das Stillen zu verzichten.

Fertilität

Daten zum möglichen Einfluss von Colistimethat-Natrium auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor.

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.

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 nicht-depolarisierenden 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: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000$
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

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.

Tabelle 2

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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Pseudo-Bartter-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Reaktionen an der Injektionsstelle

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann eine neuromuskuläre Blockade zur Folge haben und mit Muskelschwäche, Apnoe und eventuell Atemstillstand einhergehen. Daneben kann eine Überdosierung zu akutem Nierenversagen führen, welches sich durch eine verminderte Harnleistung und erhöhte Konzentrationen von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin äußert.

Es ist kein spezifisches Antidot verfügbar. In Fällen einer Überdosierung ist eine unterstützende Behandlung erforderlich, bei der Maßnahmen zur Erhöhung der Clearance von Colistimethat-Natrium, z. B. Diurese mit Mannitol, verlängerte Hämodialyse oder Peritonealdialyse, versuchsweise eingeleitet werden können. Die Wirksamkeit in solchen Situationen ist jedoch nicht bekannt.

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 Gruppe der Polymyxine gehört. Polymyxine wirken durch Schädigung der Zellmembran und die daraus resultierenden physiologischen Wirkungen sind für das Bakterium tödlich. Polymyxine sind selektiv für aerobe gramnegative Bakterien, die eine hydrophobe äußere Membran besitzen.

Resistenz

Resistente Bakterien zeichnen sich durch eine Veränderung der Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids aus,

die durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt werden. Natürlich resistente gramnegative Bakterien wie *Proteus mirabilis* und *Burkholderia cepacia* weisen eine vollständige Substitution ihres Lipidphosphats durch Ethanolamin oder Aminoarabinose auf.

Eine Kreuzresistenz zwischen Colistin (Polymyxin E) und Polymyxin B ist zu erwarten. Da sich der Wirkmechanismus der Polymyxine von dem anderer Antibiotika unterscheidet, ist nicht zu erwarten, dass eine Resistenz gegen Colistin und Polymyxin allein durch den oben genannten Mechanismus zu einer Resistenz gegen andere Arzneimittelklassen führt.

PK/PD-Beziehung

Polymyxine haben Berichten zufolge eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung auf sensible Bakterien. Die fAUC/MHK wird als mit der klinischen Wirksamkeit korrelierend angesehen.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* für Colistin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 wünschens-

wert. 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

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.

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 Extrazellulärraumflüssigkeit (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. Daten zur Karzinogenität von Colistimethat-Natrium fehlen. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Colistimethat-Natrium Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten induziert. Dieser Effekt kann mit einem Rückgang des Mitoseindex zusammenhängen, der ebenfalls beobachtet wurde.

In Studien mit Ratten und Mäusen zur Reproduktion wurden keine teratogenen Effekte nachgewiesen. Die intramuskuläre Gabe von 4,15 und 9,3 mg/kg Colistimethat-Natrium führte jedoch bei Kaninchen während der Organogenese zur Bildung eines *Talipes varus* bei 2,6 bzw. 2,9% der Feten. Diese Dosen entsprechen dem 0,5- bzw. 1,2-Fachen der maximalen Tagesdosis für den Menschen. Darüber hinaus trat bei 9,3 mg/kg eine erhöhte Resorption auf.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Gemischte Infusionen und Injektionen mit Colistimethat-Natrium sollten vermieden werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:
2 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Die Hydrolyse von Colistimethat wird signifikant erhöht, wenn die rekonstituierte und verdünnte Lösung unter der kritischen Mizellenkonzentration von ca. 80.000 I.E./ml liegt. Lösungen unterhalb dieser Konzentration sollten sofort verwendet werden.

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung (Öffnen, Rekonstitution, Verdünnung) das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausschließt. 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 intracerebroventrikulären Anwendung sollten sofort verwendet werden.

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

Colistimethat-Natrium Accord 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Colistimethat-Natrium Accord ist in einer 10-mL-Durchstechflasche vom Typ I mit grauem Brombutyl-Gummi-stopfen und einem roten Flip-Off-Verschluss aus Aluminium erhältlich.

Colistimethat-Natrium Accord 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Colistimethat-Natrium Accord ist in einer 10-mL-Durchstechflasche vom Typ I mit grauem Brombutyl-Gummi-stopfen und einem rosa Flip-Off-Verschluss aus Aluminium erhältlich.

Packungsgrößen: 1 und 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die Bolusinjektion:

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in maximal 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung gelöst.

Für die Infusion:

Der rekonstituierte Inhalt einer Durchstechflasche kann verdünnt werden, gewöhnlich mit 50 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung.

Bei intrathekalen und intracerebroventrikulären Verabreichung darf die verabreichte Menge 1 ml nicht überschreiten (rekonstituierte Konzentration 125.000 I.E./ml).

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

Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar und farblos bis blassgelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Die Rekonstitution ist in weniger als 3 Minuten abgeschlossen.

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV UTRECHT
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7006517.00.00
7006518.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.11.2024

10. STAND DER INFORMATION

11/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig