

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 1 Million I.E. Colistimethat-Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Cremefarbenes lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Colistimethat-Natrium Infectopharm ist indiziert zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch empfindliche aerobe Gram-negative Bakterien (siehe Abschnitt 5.1) verursacht werden:

- nosokomiale Pneumonie
- komplizierte Harnwegsinfektionen

Die Anwendung von Colistimethat-Natrium Infectopharm wird empfohlen, wenn andere antibakterielle Wirkstoffe, die gewöhnlich zur Behandlung dieser Infektionen eingesetzt werden, für den einzelnen Patienten oder den verursachenden Erreger nicht geeignet erscheinen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verabreichung von Colistimethat-Natrium Infectopharm sollte unter Aufsicht eines Arztes, der über einschlägige Erfahrung in der Anwendung verfügt, erfolgen.

Dosierung

Die Dosierung von Colistimethat-Natrium Infectopharm ist abhängig von der Empfindlichkeit des Erregers, dem Schweregrad und der Art der Infektion sowie vom Körpergewicht und der Nierenfunktion des Patienten. Im Allgemeinen wird eine Behandlungsdauer von mindestens 5 Tagen empfohlen.

Empfohlene Standarddosis:

Körpergewicht bis 60 kg: 50.000 I. E./kg (4 mg/kg) Körpergewicht bis maximal 75.000 I. E./kg (6 mg/kg) in 24 Stunden. Die Gesamttagesdosis sollte auf drei gleiche Dosen im Abstand von 8 Stunden verteilt werden.

Körpergewicht über 60 kg: 1–2 Millionen I. E. alle 8 Stunden. Die maximale Standarddosis beträgt 6 Millionen I. E. (480 mg) innerhalb von 24 Stunden.

Begrenzte pharmakokinetische Daten von lebensbedrohlich erkrankten Patienten legen nahe, dass die Gabe einer Aufsattdosis sowie von Dosierungen, die über der Standarddosis liegen, notwendig sein können (siehe Abschnitt 5.2). In der Fachliteratur finden sich Angaben zu Dosie-

Tabelle: Empfohlene Anpassung der Dosierung von Colistimethat-Natrium Infectopharm bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion

	Grad der Nierenfunktionseinschränkung			
	Normal	Leicht	Mäßig	Schwer
Kreatinin-Clearance [% von normal]	76 bis 100	40 bis 75	25 bis 40	weniger als 25
Dosis				
Dosiseinheit [Million I.E.]	1,3 bis 2	1 bis 1,5	1	1 bis 1,5
Dosierungsintervall (Anzahl der Einzelgaben pro Tag)	8 h (3)	12 h (2)	12–24 h (1–2)	36 h
Tagesgesamtdosis [Million I.E.]	4 bis 6	2 bis 3	1 bis 2	0,6 bis 1

rungen von bis zu 9 Millionen I. E. pro Tag, verteilt auf mehrere Einzelgaben, bei Patienten mit schweren Infektionen und lebensbedrohlich erkrankten Patienten. Die Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit in diesem Dosierungsbereich sind sehr begrenzt, weshalb zu Vorsicht geraten wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die in der oben stehenden Tabelle vorgeschlagenen Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung basieren auf einer Standard-Tagesgesamtdosis von 3–6 Millionen I. E. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, für die eine höhere Dosierung (z. B. bis zu 9 Millionen I. E./Tag) in Betracht gezogen würde, wenn ihre Nierenfunktion normal wäre, sollte bei der Dosisberechnung eine entsprechende proportionale Anpassung vorgenommen werden. Bei allen Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht bei der Gabe von Colistimethat-Natrium Infectopharm geboten, da nur in begrenztem Umfang Informationen zur Sicherheit und zu geeigneten Dosierungen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erforderlich ist, daher ist Vorsicht angebracht.

Art der Anwendung

Die Verabreichung erfolgt als intravenöse Infusion. Jede Dosis kann mit 50 ml verdünnt und über eine Zeitdauer von 30 Minuten intravenös infundiert werden. Patienten mit einem vollständig implantierbaren venösen Portsystem (TIVAD) können Injektionen von bis zu 2 Millionen I. E. in 10 ml über eine Zeitdauer von mindestens 5 Minuten tolerieren.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Colistimethat-Natrium, Colistin oder andere Polymyxine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Colistimethat-Natrium Infectopharm darf bei Patienten mit Porphyrrie nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Colistimethat-Natrium reduziert die Menge an Acetylcholin, die präsynaptisch an den neuromuskulären Endplatten freigesetzt wird, und sollte daher nicht bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Situationen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss Colistimethat-Natrium Infectopharm mit Vorsicht angewendet werden, da Colistimethat-Natrium über die Nieren ausgeschieden wird.

Nephrotoxizität oder Neurotoxizität können insbesondere dann auftreten, wenn die empfohlene Dosis überschritten wird (siehe Abschnitt 4.5). Für die Gabe von Colistimethat-Natrium in Dosen über 6 Millionen I. E./Tag liegen nur wenige Sicherheitsdaten vor.

Vor Beginn der Therapie mit Colistimethat-Natrium Infectopharm sollte die Nierenfunktion des Patienten überprüft werden. Der Serum-Kreatininwert ist während der Therapie in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal täglich) kontinuierlich zu überwachen. Besondere Vorsicht ist bei der Gabe von Dosen über 6 Millionen I. E./Tag geboten. Wenn die Serum-Kreatininkonzentration steigt oder den oberen Normwert überschreitet, muss die Dosis von Colistimethat-Natrium Infectopharm eventuell reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt Hinweise, dass die kumulative Gesamtdosis (nicht die Tagesdosis) von Colistimethat-Natrium mit dem Risiko einer Nephrotoxizität korreliert.

Nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischer oder neurotoxischer Wirkung anwenden, außer bei äußerster Vorsicht (siehe auch Abschnitt 4.5).

Eine *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD), deren Schweregrad von leichter Diarrhoe bis hin zur tödlich verlaufenden Colitis reicht, wurde bei der Anwendung fast aller antibakterieller Wirkstoffe beobachtet. Die Therapie mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Dickdarmflora und führt zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile*. Bei Patienten, die während

oder nach einer Behandlung mit Colistimethat-Natrium an Diarrhoe erkrankten, muss daher diese Diagnose unbedingt in Betracht gezogen werden. Ein Abbruch der Behandlung mit Colistimethat-Natrium und die Einleitung einer gegen *C. difficile* gerichteten Behandlung sollte erwogen werden. Arzneimittel, welche die Peristaltik hemmen, sollten nicht verabreicht werden.

Colistimethat-Natrium Infectopharm enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf Grund der Wirkung von Colistimethat-Natrium auf die Freisetzung von Acetylcholin dürfen nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien bei Patienten, die Colistimethat-Natrium Infectopharm erhalten, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, da ihre Wirkung länger anhalten könnte (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colistimethat-Natrium mit anderen Arzneimitteln mit neurotoxischem und/oder nephrotoxischem Potenzial ist größte Vorsicht geboten. Hierzu zählen Aminoglykosid-Antibiotika wie Gentamicin, Amikacin, Netilmicin und Tobramycin sowie Cephalotin-Natrium und nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien.

Das Potenzial von Colistimethat-Natrium, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen, wurde noch nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Colistimethat-Natrium mit Arzneimitteln mit einer engen therapeutischen Breite kombiniert wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Colistimethat geht in die Muttermilch über. Es wird daher empfohlen, während der Behandlung auf das Stillen zu verzichten.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Nierenfunktionsstörungen und etwas 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 (Nierersatztherapie).

Hohe Serumkonzentrationen von Colistimethat-Natrium, z. B. infolge einer Überdosierung oder nicht erfolgter Dosisreduzierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz, können zu neurotoxischen Effekten wie Parästhesie im Bereich des Gesichts, Muskelschwäche, Schwindel, undeutliche Sprache, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit, Psychose und Apnoe führen. Die gleichzeitige Gabe von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien 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 unten stehenden Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.

Organklasse	Häufigkeit	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 Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Nierenfunktionsstörung, die sich durch erhöhten Kreatinin- und/oder Harnstoffwert im Blut und/oder verminderte renale Kreatinin-Clearance äußert
	Selten	Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Reaktionen an der Injektionsstelle

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann eine neuromuskuläre Blockade zur Folge haben und mit Muskelschwäche, Apnoe und eventuell Atemstillstand einhergehen. Schwindel, vorübergehende Parästhesie im Bereich des Gesichts, undeutliche Sprache, vasomotorische Instabilität, Sehstörungen, Verwirrtheit und Psychose wurden ebenfalls beobachtet.

Daneben kann eine Überdosierung zu akutem Nierenversagen führen, welches sich durch eine verminderte Harnleistung und erhöhte Konzentrationen von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin äußert.

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, einer Peritonealdialyse oder längerer Hämodialyse begegnet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Colistimethat-Natrium ist ein zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das aus *Bacillus 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 gramnegative Bakterien mit einer hydrophoben Außenmembran.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die bakterizide Wirkung von Polymyxinen auf empfindliche Bakterien ist konzentrationsabhängig.

Resistenzmechanismen

Die erworbene Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Colistimethat-Natrium scheint mit Veränderungen der äußeren Membran des Bakteriums assoziiert zu sein. In-vitro-Studien mit *Salmonella* und *E. coli* haben gezeigt, dass sich durch Modifikation der Phosphatgruppen der Lipopolysaccharide in der Zellwand eine Resistenz entwickeln kann. Dabei werden die Phosphatgruppen durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt. Bei *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cepacia* und anderen gramnegativen Bakterien mit einer natürlichen Resistenz wurde die vollständige Substitution ihrer Lipopolysaccharid-Gruppen nachgewiesen.

Polymyxine (einschließlich Colistimethat-Natrium) unterscheiden sich in ihrem Wirkungsmechanismus von anderen Antibiotika. Es gibt Hinweise, dass gramnegative Bakterien, die gegen andere Antibiotika resistent sind, möglicherweise empfindlich auf Colistimethat-Natrium reagieren.

Es liegt keine Kreuzresistenz zwischen Polymyxinen und anderen Antibiotikagruppen vor.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

	Sensibel (S)	Resistent (R)*
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l

* Grenzwerte gelten für eine Dosierung von 3 × täglich 2–3 Millionen I.E. Eine Aufsattdosis (9 Millionen I.E.) kann erforderlich sein.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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 erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies

<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans

Von Natur aus resistente Spezies

Burkholderia cepacia und verwandte Spezies

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia spp.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei gesunden Personen findet keine nennenswerte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt statt.

Verteilung

Bei Mukoviszidose-Patienten, die 7,5 mg/kg/Tag in mehreren Einzeldosen als 30-minütige intravenöse Infusion bis zum Steady-state erhalten haben, betrug die maximale Plasmakonzentration (c_{max}) 23 (± 6) mg/l und die minimale Plasmakonzentration (c_{min}) nach 8 h 4,5 (± 4) mg/l. In einer anderen Studie mit Mukoviszidose-Patienten, die 12 Tage lang alle 8 Stunden 2 Millionen Einheiten erhielten, betrug c_{max} 12,9 mg/l (5,7–29,6 mg/l) und c_{min} lag bei 2,76 mg/l (1,0–6,2 mg/l). Bei gesunden Probanden, die eine Bolusinjektion von 150 mg (ca. 2 Millionen Einheiten) erhielten, wurden 10 Minuten nach der Injektion maximale Serumspiegel von 18 mg/l beobachtet.

Die Proteinbindung ist gering. Polymyxine persistieren in der Leber, in Nieren, Gehirn, Herz und Muskeln.

Das Verteilungsvolumen von Colistin nach der Verabreichung von Colistimethat-Natrium bei gesunden Probanden und Patienten mit zystischer Fibrose beträgt 12,4 l bzw. 20,4 l. Im Vergleich dazu beträgt das Verteilungsvolumen von Colistin nach der Verabreichung von Colistimethat-Natrium bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten zwischen 90,6 l und 139,9 l. Der Anstieg des Verteilungsvolumens bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten kann zu Verzögerungen beim Erreichen der wirksamen Plasmakonzentrationen führen. Daher empfiehlt sich, vor allem bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten, eine initiale Aufsattdosis von bis zu 9 Millionen I.E.

Bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten, die intravenös dreimal täglich 2 Millionen I.E. bzw. 3 Millionen I.E. Colistimethat-Natrium erhielten, wurden maximale Colistin-Plasmakonzentrationen von 2,21 bzw. 2,93 mg/l gemessen.

Biotransformation

Colistimethat-Natrium wird *in vivo* teilweise in die freie Base Colistin umgewandelt.

Elimination

Nach parenteraler Gabe erfolgt die Ausscheidung von unverändertem Colistimethat-Natrium vorwiegend über die Nieren, wobei etwa 60 % der parenteralen Dosis innerhalb von 8 Stunden in den Urin gelangen. Da Colistimethat überwiegend renal ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit

Nierenfunktionsstörung eine Dosisreduktion erforderlich, um eine Kumulation zu vermeiden (s. Tabelle in Abschnitt 4.2). Die freie Base Colistin wird über den nicht renalen Eliminationsweg ausgeschieden.

Die Eliminations-Halbwertszeit von Colistimethat-Natrium beträgt nach einer intravenösen Verabreichung bei gesunden Erwachsenen etwa 1,5 Stunden. In einer Studie mit Mukoviszidose-Patienten, die eine einzige intravenöse Infusion über eine Zeitdauer von 30 Minuten erhielten, betrug die Halbwertszeit 3,4 \pm 1,4 Stunden.

Die Halbwertszeit von Colistin nach Verabreichung von Colistimethat-Natrium bei gesunden Probanden und Patienten mit zystischer Fibrose beträgt 3 Stunden bzw. 4,2 Stunden. Bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten steigt die Halbwertszeit von Colistin nach Verabreichung von Colistimethat-Natrium im Vergleich zu gesunden Probanden an, wobei die durchschnittliche Halbwertszeit nach der intravenösen Verabreichung bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten auf ca. 5,9 bis 7,4 Stunden geschätzt wird.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung von Colistimethat-Natrium verringert, so dass ein größerer Anteil in Colistin umgewandelt werden kann, was zu gesteigerten Plasmakonzentrationen von Colistin führen kann.

Die Pharmakokinetik von Colistimethat scheint bei Kindern und Erwachsenen (einschließlich älterer Menschen) vergleichbar zu sein, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist. Zur Anwendung bei Neugeborenen liegen nur in beschränktem Umfang Informationen vor. Diese lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik mit der von Kindern und Erwachsenen vergleichbar ist, jedoch sollte die Möglichkeit höherer maximaler Serumspiegel und einer verlängerten Halbwertszeit bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Es liegen keine weiteren präklinischen Daten zur Sicherheit vor, die für den verschreib-

enden Arzt von Bedeutung sind und die nicht bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die gebrauchsfertige Lösung ist nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank (2 bis 8 °C) aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Die gebrauchsfertige Lösung kann bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-Durchstechflasche, Glas, Typ III, mit Gummistopfen und Aluminiumkappe. Jeder Karton enthält 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Klinikpackung: 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Rekonstitution und Verdünnung dürfen nur 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung oder Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare Lösung.

Die Außenfläche der Durchstechflasche ist nicht steril. Das Arzneimittel ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsmittel.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Infectopharm Arzneimittel und
Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Deutschland
Tel.: +49 (0) 62 52/95 70 00
Fax: +49 (0) 62 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

84394.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22.05.2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin