

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ColiFin® 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 10 ml Flasche enthält 2 Millionen I.E. entsprechend 160 mg Colistimethat-Natrium

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler  
Weißes Pulver

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

Empfohlene Dosierungsbereiche:

#### Anwendung per Inhalation

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

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

#### Kinder unter 2 Jahren

0,5–1 Million I.E. zweimal täglich (max. 2 Millionen I.E./Tag)

Die einschlägigen klinischen Richtlinien zu Therapieschemata einschließlich der Behandlungsdauer, der Häufigkeit der Anwendung sowie der gleichzeitigen Anwendung anderer Antibiotika sind einzuhalten.

#### Ältere Patienten

Eine Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosierungsanpassung wird nicht für notwendig erachtet.

#### Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren wird der PARI LC SPRINT® Baby (Düsenaufsatz rot) mit Maske empfohlen.

**Der Inhalt einer ColiFin-Flasche mit 2 Millionen I.E. sollte in 4 ml 0,9% NaCl Inhalationslösung gelöst werden.**

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

Siehe Tabelle 1

- Die Vernebelungszeit kann bei Verwendung des eFlow®rapid Verneblers im Lauf von 60 Verneblerzyklen von ca. 3 Minuten auf ca. 4,5 Minuten ansteigen.
- Der Vernebler muss während des Betriebs horizontal gehalten werden.
- Der Patient sollte während der Inhalation aufrecht sitzen. Während der Inhalation sollte das normale Atmungsmuster ohne Unterbrechung beibehalten werden.
- Der Vernebler muss unter Beachtung der Gebrauchsanweisung des benutzten Verneblers nach Gebrauch gereinigt und desinfiziert werden.

Hinsichtlich der pulmonalen Inhalation und der Depositionsmuster von Verneblersystemen, die in dem Entwicklungsprogramm nicht verwendet wurden, liegen keine Informationen vor; die Verwendung eines alternativen, nicht getesteten Verneblersystems könnte die pulmonale Exposition mit dem Wirkstoff verändern. Dies kann wiederum die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels verändern.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung rekonstituierter Lösungen siehe Abschnitt 6.6.

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

#### Tabelle zur Dosisumrechnung:

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

Kenndaten (Näherung) der Wirkstoffabgabe für ColiFin 2 Millionen I.E. gelöst in 4 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%). Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen mit verschiedenen Verneblersystemen (min-max).

Tabelle 1

Verneblersystem	PARI LC SPRINT® mit PARI BOY® S Kompressor	eFlow®rapid Vernebler
Wirkstoffabgabe gesamt	65 mg CMN (59,9–72,5)	58 mg CMN (54,6–62,5)
Feinteilchenmasse < 5 µm	39,1 mg CMN (36,0–45,8)	40 mg CMN (36,8–43,2)
Wirkstoffabgabe pro Minute	6,7 mg CMN/min (5,7–8,6)	9,5 mg CMN/min (8,1–10,7)
Medianer aerodynamischer Massendurchmesser	4,1 µm (3,9–4,4)	4,0 µm (3,8–4,3)
Geometrische Standardabweichung	2,1	1,6

## CMN-Umrechnung

Tabelle 2

I.E.	Wirkstärke	≈ CMN-Masse (mg)*
	≈ mg CBA	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
2.000.000	68	160
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

\* Nominale Wirkstärke des Arzneimittels = 12.500 IE/mg

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Colistin oder andere Polymyxine

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Husten und Bronchospasmus

Bei Inhalation von Antibiotika können Husten und Bronchospasmen auftreten.

Die Gabe der ersten Dosis sollte unter Aufsicht von medizinisch erfahrenerm Personal erfolgen. Es wird empfohlen, vor der Inhalation möglichst routinemäßig einen Bronchodilatator anzuwenden, insbesondere wenn dies zum therapeutischen Regime des betreffenden Patienten gehört. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) sollte vor und nach der Inhalation gemessen werden. Wenn bei einem Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem Bronchodilatator Hinweise auf Colistimethat-Natrium-induzierte Bronchialobstruktionen auftreten, sollte der Test mit einem Bronchodilatator bei einer anderen Anwendung wiederholt werden. Eine bronchiale Hyperreaktivität in Anwesenheit eines Bronchodilatators kann auf eine allergische Reaktion hinweisen. In diesem Falle sollte die Anwendung von ColiFin beendet werden. Bronchospasmen sollten wie medizinisch angezeigt behandelt werden.

Bei fortgesetzter Anwendung von Colistimethat-Natrium kann sich eine bronchiale Hyperreaktivität entwickeln, daher sollte der FEV<sub>1</sub>-Wert vor und nach der Inhalation regelmäßig bei ärztlichen Untersuchungen gemessen werden.

Im Falle einer Überempfindlichkeit auf die empfohlenen Dosen und Volumina sollten durch Hinzufügen von 1–3 ml isotonischer Kochsalzlösung zu den empfohlenen Dosisstärken und Volumina verdünntere Lösungen verwendet werden.

#### Nephrotoxizität/Neurotoxizität

Beim Überschreiten der empfohlenen parenteralen Dosis können nephrotoxische und neurotoxische Wirkungen auftreten. Das Risiko ist wegen der geringen Bioverfügbarkeit bei inhalativer Gabe reduziert, jedoch sollte ColiFin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur unter Vorsicht angewendet werden. Neurotoxische Reaktionen und die Nierenfunktion sollten überwacht werden.

Bei Früh- und Neugeborenen ist besondere Vorsicht geboten, da in dieser Patientengruppe die Nierenfunktion nur unzureichend entwickelt ist.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Colistimethat-Natrium wird über die Nieren ausgeschieden und ist bei hohen Serumkonzentrationen nephrotoxisch, was während der Inhalationstherapie unwahrscheinlich ist. Jedoch werden Bestimmungen der Serumkonzentrationen insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

#### Resistenzbildung

Bei Anwendung von Colistimethat-Natrium wurde in mukoiden *Pseudomonas aeruginosa* Keimen Resistenzbildung beobachtet. Bei Langzeitpatienten sollte im Rahmen von regelmäßigen Kontrollvisiten und immer bei Auftreten von Exazerbationen ein Empfindlichkeitstest durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Sonstige

Colistimethat-Natrium sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis wegen der Gefahr einer arzneimittel-induzierten neuromuskulären Blockade nur unter äußerster Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Colistimethat-Natrium sollte bei Patienten mit Porphyrie nur unter äußerster Vorsicht angewendet werden.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Colistimethat-Natrium zusammen mit potenziell neurotoxischen und/oder nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cephalosporine, Aminoglykoside, Cyclosporin) einschließlich dieser Arzneimittel zur i. v.- oder i. m.-Anwendung sollte vermieden werden.

Werden Inhalationsnarkotika (z. B. Ether, Halothan), Muskelrelaxanzien und Aminoglykoside zusammen mit Colistimethat-Natrium angewendet, sollte aufgrund prolongierter Effekte durch Inhalationsnarkotika sorgfältig auf neurotoxische Reaktionen geachtet werden.

Colistimethat-Natrium kann die Freisetzung von Acetylcholin beeinflussen. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien sollten bei

Patienten, die Colistimethat-Natrium erhalten, unter extremer Vorsicht angewendet werden, da deren Wirkung prolongiert sein kann.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte die Behandlung mit Colistimethat-Natrium zusammen mit Makrolidantibiotika wie Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin oder Fluorchinolonen wie Norfloxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Colistimethat-Natrium haltigen Zubereitungen sollte wegen möglicher summativer Toxizität unter Vorsicht erfolgen.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit der Anwendung von Colistimethat-Natrium an Schwangeren vor. Einzeldosisstudien mit Schwangeren zeigen, dass Colistimethat-Natrium die Plazenta passiert; es besteht das Risiko einer fötalen Toxizität, wenn schwangere Patienten wiederholt behandelt werden. Zur Auswirkung von Colistimethat-Natrium auf Reproduktion und Entwicklung liegen keine ausreichenden Tierstudien vor (siehe Abschnitt 5.3). Colistimethat-Natrium sollte nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Colistimethat-Natrium geht in die Muttermilch über. Die Anwendung von Colistimethat-Natrium sollte in der Stillzeit nur bei zwingender Indikation erfolgen und wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

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

ColiFin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Colistimethat-Natrium können sich neurotoxische Effekte bemerkbar machen, dabei können Schwindel, Verwirrtheit oder visuelle Störungen auftreten. Die Patienten sollten davor gewarnt werden,

am Verkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, falls diese Wirkungen auftreten.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen nach der Vernebelung von Colistimethat-Natrium sind Husten und Bronchospasmen bei ungefähr 10 % der Patienten. Bei i. v.- oder i. m.-Injektion wurden bei bis zu 27 % der Patienten mit zystischer Fibrose neurologische Zwischenfälle berichtet.

#### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3 sind entsprechend der Systemorganklassen des MedDRA aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Wirkungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Zusätzlich wird die entsprechende Häufigkeitskategorie gemäß der folgenden Konvention angegeben: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen kann von Alter, Nierenfunktion und Krankheitszustand des Patienten abhängen.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion können bei höheren Dosierungen Nebenwirkungen auftreten, die von der intravenösen Anwendung her bekannt sind.

#### 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 3 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Nicht bekannt	Verwirrtheit, Psychosen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Nicht bekannt	Benommenheit, Parästhesien, Dysarthrien, Dysbalance des autonomen Nervensystems
<b>Augenerkrankungen</b>	Nicht bekannt	Sehstörungen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Nicht bekannt	Drehschwindel
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Sehr häufig	Pharyngolaryngeale Schmerzen, Pharyngolaryngeale Beschwerden, Husten, Dyspnoea, Pfeifatmung, Kurzatmigkeit, verringerte FEV <sub>1</sub> , Apnoea
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Nicht bekannt	Nierenversagen

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Eine Überdosierung kann zu Muskelschwäche, Apnoe und Atemstillstand führen, außerdem zu akutem Nierenversagen, das durch eine verminderte Urinausscheidung und erhöhte Serumkonzentrationen von BUN und Kreatinin charakterisiert ist.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

### Behandlung

Eine Überdosierung sollte supportiv behandelt werden und Maßnahmen zur Eliminationsförderung von Colistin, z.B. Mannitol-Diurese, ausgedehnte Hämodialyse oder peritoneale Dialyse ergriffen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige antibakterielle Wirkstoffe, Polymyxine, ATC-Code: J01X B01.

### Wirkmechanismus

Colistimethat-Natrium ist ein zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das aus *Bacillus polymyxa subsp. Colistinus* gewonnen wird. Polymyxin-Antibiotika sind kationische Wirkstoffe, die über eine Schädigung der Zellmembran wirken. Die resultierenden physiologischen Wirkungen sind für das Bakterium tödlich. Polymyxine wirken selektiv auf gramnegative Bakterien mit hydrophober äußerer Membran.

### Grenzwerte (Breakpoints)

Empfindlich(S) ≤ 4 mg/l

Resistent (R) ≥ 8 mg/l

### Resistenz

Resistente Bakterien sind charakterisiert durch eine Modifikation der negativen Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids, die durch Aminoarabinose oder Ethanolamin ersetzt sind. Bei von Natur aus resistenten gramnegativen Bakterien wie *Proteus mirabilis* und *Burkholderia cepacia* sind die Lipidphosphate vollständig durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt.

Die Häufigkeit der erworbenen Resistenz von mukoidem *Pseudomonas aeruginosa* wird mit ungefähr 3 % angegeben. Bei langzeitbehandelten Patienten sollte ein Empfindlichkeitstest durchgeführt werden.

### Kreuzresistenz

Für Colistimethat-Natrium und Polymyxin B ist von einer Kreuzresistenz auszugehen. Der Wirkmechanismus der Polymyxine unterscheidet sich von anderen Antibiotika. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine allein durch den oben beschriebenen Mechanismus entstandene Colistin- und Polymyxinresistenz zu Resistenzen gegenüber anderen Wirkstoffklassen führt.

### Empfindlichkeit

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 aufgrund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung des Wirkstoffes zumindest bei einigen Infektionen beden-

Tabelle 5

Vernebler	eFlow®rapid	PARI LC PLUS®	PARI LC STAR®
Wirkstoffabgabe gesamt [mg ± 95 % KI*]	57,8 ± 1,56	61,3 ± 1,25	60,1 ± 1,20
Wirkstoffabgabe pro Minute [mg/min ± 95 % KI*]	9,5 ± 0,51	6,6 ± 0,41	4,1 ± 0,15

\* Konfidenzintervall

lich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Tabelle 4

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Spezies, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem bei der Anwendung darstellen könnte
<i>Enterobacter species</i> <i>Klebsiella species</i>
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
<i>Brucella species</i> <i>Burkholderia cepacia</i> und verwandte Spezies <i>Neisseria species</i> <i>Proteus species</i> <i>Providencia species</i> <i>Serratia species</i>
Anaerobe
Alle grampositiven Organismen

### Aerosolcharakteristik

In der Vergangenheit wurde Colistimethat-Natrium mit den Verneblern PARI LC PLUS® und PARI LC STAR® vernebelt. In-vitro-Tests verglichen diese Düsenvernebler mit dem eFlow®rapid hinsichtlich der Vernebelung von 2 Millionen I.E. Colistimethat-Natrium, gelöst in 4 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).

Siehe Tabelle 5

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Die Resorption im Gastrointestinaltrakt ist vernachlässigbar.

Bei vernebelter Aufnahme zeigte sich eine variable Resorption, die von der Aerosoltröpfchengröße, dem Verneblersystem und dem Lungenstatus abhängt. Studien mit Probanden und mit Patienten mit verschiedenen Infektionen ergaben Serumspiegel zwischen 0 mg/l und potenziell therapeutische Konzentrationen von 4 mg/l und höher. Eine mögliche systemische Resorption sollte daher stets berücksichtigt werden, wenn Patienten eine Inhalationsbehandlung erhalten.

#### Verteilung

Nach der Verabreichung von 7,5 mg/kg/Tag an Patienten mit zystischer Fibrose, aufgeteilt in mehrere Dosen, als 30-minütige i.v.-Infusionen bis hin zum Steady-State, wurde  $c_{max}$  mit  $23 \pm 6$  mg/l und  $c_{min}$  nach 8 Stunden mit  $4,5 \pm 4$  mg/l bestimmt. In einer anderen Studie mit den gleichen Patienten, die 2 Millionen I.E. alle 8 Stunden über 12 Tage hinweg erhielten, betrug  $c_{max}$  12,9 mg/l (5,7–29,6 mg/l) und  $c_{min}$  2,76 mg/l (1,0–6,2 mg/l). Bei Probanden wurden 10 Minuten nach einer Bolusinjektion von

150 mg (ca. 2 Millionen I.E.) Serumspitzenwerte von 18 mg/l beobachtet.

Die Proteinbindung ist gering. Polymyxine persistieren in Leber, Niere, Gehirn, Herz und Muskulatur. Eine Studie mit Patienten mit zystischer Fibrose ergab ein Verteilungsvolumen im Steady-State von 0,09 l/kg.

#### Biotransformation

Colistimethat-Natrium wird *in vivo* in die Base umgewandelt. Da 80 % der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden werden und keine biliäre Exkretion erfolgt, wird angenommen, dass die verbleibende aktive Substanz im Gewebe aktiv ist. Der Mechanismus ist unbekannt.

#### Elimination

Nach parenteraler Gabe erfolgt die Exkretion hauptsächlich über die Niere. 40 % der parenteralen Dosis werden innerhalb von 8 Stunden im Urin ausgeschieden und ungefähr 80 % innerhalb von 24 Stunden. Colistimethat-Natrium wird größtenteils über den Urin ausgeschieden, daher ist zur Vermeidung einer Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion erforderlich. Siehe hierzu die Tabelle in Abschnitt 4.2.

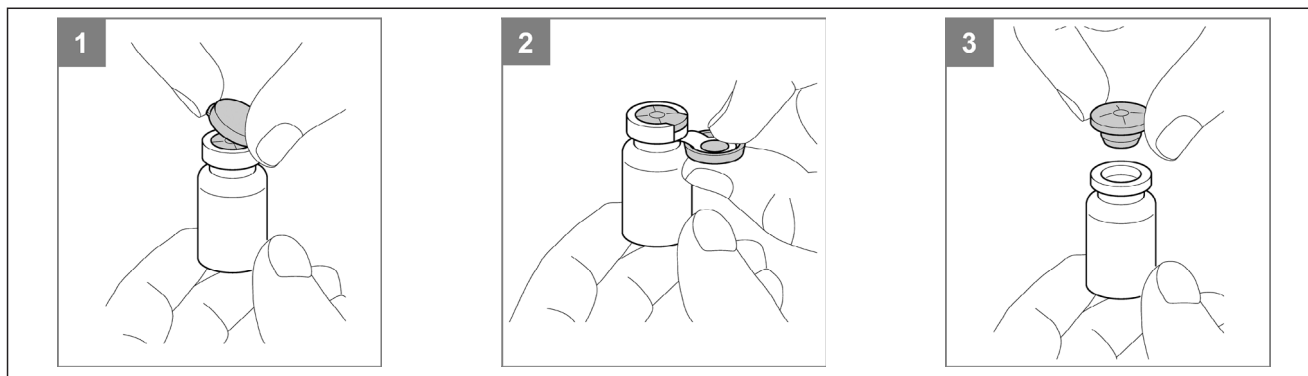
Bei intravenöser Gabe beträgt die Eliminationshalbwertszeit bei erwachsenen Probanden ungefähr 1,5 Stunden. In einer Studie mit Patienten mit zystischer Fibrose und einer 30-minütigen Infusion betrug die Eliminationshalbwertszeit  $3,4 \pm 1,4$  Stunden. Die Elimination von Colistimethat-Natrium nach Vernebelung wurde nicht untersucht. In einer Studie mit Patienten mit zystischer Fibrose war bei zweimal täglicher Inhalation von 1 Million I.E. über 3 Monate kein Colistimethat-Natrium im Urin nachweisbar.

Die Kinetik von Colistimethat-Natrium bei normaler Nierenfunktion scheint bei Kindern und Erwachsenen einschließlich älterer Personen ähnlich zu sein. Zum Einsatz bei Neugeborenen liegen begrenzte Daten vor. Danach sind die Neugeborenenkinetiken mit denen von Kindern und Erwachsenen vergleichbar, jedoch sind höhere Serumspitzenkonzentrationen und längere Halbwertszeiten bei diesen Patienten möglich; die Serumspiegel sollten überwacht werden.

Tabelle 6

Serumkonzentrationen und Pharmakokinetik von 5 Patienten nach inhaliertem Colistimethat-Natrium

Parameter	160 mg (ungefähr 2 Millionen I.E.) vernebeltes CMN
AUC <sub>0-4</sub> (h·mg/l)	165,9 ± 76,5
C <sub>max</sub> (mg/l)	0,051 ± 0,0244
t <sub>max</sub> (h)	1,9 ± 1,2
Ka (h <sup>-1</sup> )	3,0 ± 1,8
t <sub>1/2</sub> (h)	10,4 ± 3,6
Kl/F	0,27 ± 0,15



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten zum genotoxischen Potenzial sind begrenzt verfügbar, Daten zum kanzerogenen Potenzial von Colistimethat-Natrium liegen nicht vor. Colistimethat-Natrium kann *in vitro* chromosomale Aberrationen in humanen Lymphozyten induzieren. Diese Wirkung hängt möglicherweise mit der ebenfalls beobachteten Verringerung des mitotischen Index zusammen.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität erbrachten keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Colistimethat-Natrium führte jedoch beim Kaninchen nach intramuskulärer Gabe während der Organogenese zu Talipes varus bei 2,6% bzw. 2,9% der Föten nach Dosen von 4,15 bzw. 9,3 mg/kg. Dies entspricht dem 0,5 bzw. 1,2 fachen der maximalen täglichen Dosis beim Menschen. Außerdem war die Resorption bei 9,3 mg/kg erhöht.

Es liegen keine weiteren medizinisch relevanten präklinischen Daten zur Sicherheit vor. Die auf Patientensexposition basierenden Sicherheitsdaten sind in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführt.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

#### 6.2 Inkompatibilitäten

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

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### Rekonstituierte Lösungen:

Die Hydrolyse von Colistimethat-Natrium ist nach Rekonstitution und Verdünnung unterhalb seiner kritischen Mizellenkonzentration von ungefähr 80.000 I.E. pro ml deutlich erhöht.

Niedriger konzentrierte Lösungen sollten sofort angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen, in der Originalflasche rekonstituierten ColiFin Lösung zur Vernebelung mit einer Konzentration  $\geq 80.000$  I.E./ml wurde für einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobieller Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Rekonstitution/des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Die Herstellerangaben zum vorschriftsgemäßen Gebrauch des für die ColiFin-Lösung verwendeten Verneblers sollten beachtet werden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ungefärbte 10 ml Flaschen aus Glas mit lilafarbenen Abreibkappen

Packungsgrößen:

- Schachtel enthält 8 Packungen mit je 7 Flaschen (56 Flaschen)  
Plus 2 Schachteln 0,9% NaCl Inhalationslösung mit je 30 Ampullen à 4 ml (60 Ampullen)  
Plus eFlow<sup>®rapid</sup> Vernebler

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

Die benötigte Dosis ColiFin sollte in einer entsprechenden Menge Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) gelöst werden. Während der Rekonstitution sollte die Lösung nur leicht geschwenkt werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die entstehende Lösung sollte unter Sorgfalt in den Arzneimittelbehälter des Verneblers überführt werden. Weitere Angaben zu Handhabung und Gebrauch sind der Bedienungsanweisung des Verneblers zu entnehmen.

Siehe Abbildung

- Die rekonstituierte Lösung sollte klar sein.
- Die Vernebelung sollte in einem gut belüfteten Raum erfolgen.

- Die Lösung ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verbleibende Lösungen müssen verworfen werden.
- Für weitergehende Geräteinformationen sollte die Bedienungsanweisung des Verneblers beachtet werden.
- Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

PARI Pharma GmbH  
Moosstr. 3  
82319 Starnberg  
Deutschland

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

73870.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. Juli 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. August 2016

### 10. STAND DER INFORMATION

06/2018

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt