

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ColiFin 2 Mio. I.E., Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 10 ml Flasche enthält 2 Mio. I.E. entsprechend 160 mg Colistimethatnatrium.

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, Colistimethatnatrium (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 Mio. I.E. zwei- bis dreimal täglich (max. 6 Mio. I.E./Tag)

Kinder unter 2 Jahren

0,5-1 Mio. I.E. zweimal täglich (max. 2 Mio. 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 Mio. I.E. sollte in 4 ml 0,9 % NaCl Inhalationslösung gelöst werden.

Für Hinweise zur Verdünnung des Produkts vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

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

Tabelle 1

Verneblersystem	PARI LC SPRINT mit PARI BOY S Kompressor	eFlowrapid 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 (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

- Die Vernebelungszeit kann bei Verwendung des eFlowrapid 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 Vernebelungssystemen, die in dem Entwicklungsprogramm nicht verwendet wurden, liegen keine Informationen vor; die Verwendung eines alternativen, nicht getesteten Vernebelungssystems könnte die pulmonale Exposition mit dem Wirkstoff verändern. Dies kann wiederum die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels verändern.

In wässriger Lösung wird Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium (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.

CMN-Umrechnung Tabelle 2

Wirkstärke		≈ CMN-Masse (mg)*
IE	≈ 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 I.E./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 erfahrener Personal erfolgen. Es wird empfohlen, vor der Inhalation möglichst routinemäßig einen Bronchodilator anzuwenden, insbesondere wenn dies zum therapeutischen Regime des betreffenden Patienten gehört. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) sollte vor und nach der Inhalation gemessen werden. Wenn bei einem Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem Bronchodilator Hinweise auf Colistimethatnatrium-induzierte Bronchialobstruktionen auftreten, sollte der Test mit einem Bronchodilator bei einer anderen Anwendung wiederholt werden. Eine bronchiale Hyperreaktivität in Anwesenheit eines Bronchodilators 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 Colistimethatnatrium kann sich eine bronchiale Hyperreaktivität entwickeln, daher sollte der FEV₁-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 Patientenpopulation die Nierenfunktion nur unzureichend entwickelt ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Colistimethatnatrium 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 der klinischen Anwendung von Colistimethatnatrium 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

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

Colistimethatnatrium sollte bei Patienten mit Porphyrurie nur unter äußerster Vorsicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium angewendet, sollte aufgrund prolongierter Effekte durch Inhalationsnarkotika sorgfältig auf neurotoxische Reaktionen geachtet werden.

Colistimethatnatrium kann die Freisetzung von Acetylcholin beeinflussen. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien sollten bei Patienten, die Colistimethatnatrium erhalten unter extremer Vorsicht angewendet werden, da deren Wirkung prolongiert sein kann.

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

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Zubereitungen von Colistimethatnatrium sollte wegen möglicher summativer Toxizität unter Vorsicht erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit der Anwendung von Colistimethatnatrium an Schwangeren vor. Einzeldosisstudien mit Schwangeren zeigen, dass Colistimethatnatrium die Plazenta passiert; es besteht das Risiko einer fötalen Toxizität, wenn schwangere Patienten wiederholt behandelt werden. Zur Auswirkung von Colistimethatnatrium auf Reproduktion und Entwicklung liegen keine

ausreichenden Tierstudien vor (siehe Abschnitt 5.3). Colistimethatnatrium sollte nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Colistimethatnatrium geht in die Muttermilch über. Die Anwendung von Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium 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 ($< 1/10.000$).

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

Tabelle 3 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkung/Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheit Psychosen
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Benommenheit Parästhesien Dysarthrien Dysbalance des autonomen Nervensystems
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Drehschwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Pharyngolaryngeale Schmerzen Pharyngolaryngeale Beschwerden Husten Dyspnoea

		Pfeifatmung Kurzatmigkeit verringerte FEV ₁ Apnoea
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Nierenversagen

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion können bei höheren Dosierungen Nebenwirkungen auftreten, die von der intra-venösen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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. Mannitoldiurese, ausgedehnte Hämodialyse oder peritoneale Dialyse ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsweise

Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium 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 Polymyxin-Resistenz 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 bedenklich 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 Colistimethatnatrium mit den Verneblern PARI LC PLUS und PARI LC STAR vernebelt. *In-vitro* Tests verglichen diese Düsenvernebler mit dem eFlowrapid hinsichtlich der Vernebelung von 2 Mio. I.E. Colistimethatnatrium, gelöst in 4 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung.

Tabelle 5

Vernebler	eFlowrapid	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

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 ± 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 Mio. I.E. alle 8 Stunden über 12 Tage hinweg erhielten, betragen 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 Mio. 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

Colistimethatnatrium 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. Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium nach Vernebelung wurde nicht untersucht. In einer Studie mit Patienten mit zystischer Fibrose war bei zweimal täglicher Inhalation von 1 Mio. I.E. über 3 Monate kein Colistimethatnatrium im Urin nachweisbar.

Die Kinetik von Colistimethatnatrium bei normaler Nierenfunktion scheint bei Kindern und Erwachsenen einschließlich älterer Personen ähnlich zu sein. Zum Einsatz bei Neugeborenen liegen begrenzt 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.

Serumkonzentrationen und Pharmakokinetik von 5 Patienten nach inhaliertem Colistimethatnatrium

Parameter	160 mg (ungefähr 2 Mio. I.E.) vernebeltes CMN
AUC ₀₋₄ (h/mg/l)	165,9 ± 76,5
C _{max} (mg/l)	0,051 ± 0,0244
t _{max} (h)	1,9 ± 1,2
Ka (h ⁻¹)	3,0 ± 1,8
t _{1/2} (h)	10,4 ± 3,6
KI/F	0,27 ± 0,15

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten zum genotoxischen Potential sind begrenzt verfügbar, Daten zum kanzerogenen Potential von Colistimethatnatrium liegen nicht vor. Colistimethatnatrium 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. Colistimethatnatrium 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 Patientenexposition 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 Colistimethatnatrium ist deutlich erhöht nach Rekonstitution und Verdünnung unterhalb seiner kritischen Mizellenkonzentration von ungefähr 80.000 I. E. pro ml.

Niedriger konzentrierte Lösungen sollten sofort angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen, in der Original-Flasche rekonstituierten ColiFin Lösung zur Vernebelung mit einer Konzentration ≥ 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 das Produkt sofort verwendet werden, außer die Art des Öffnens/der Rekonstitution/der Verdünnung schließen ein Risiko der mikrobiellen Verunreinigung aus. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, 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.

Zu den Lagerungsbedingungen des zubereiteten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

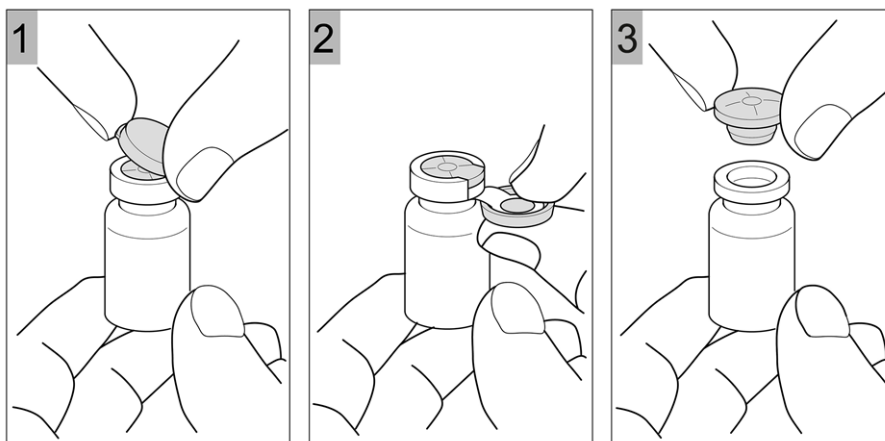
ColiFin 2 Mio. I.E.: ungefärbte 10-ml-Flaschen aus Glas mit lilafarbenen Abreißkappen

Packungsgrößen:

- Box enthält 8 Packungen mit je 7 Flaschen (56 Flaschen).
Plus 2 Boxen 0,9 % NaCl Inhalationslösung mit je 30 Ampullen à 4 ml (60 Ampullen)
Plus eFlowrapid Vernebler

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die benötigte Dosis ColiFin sollte in einer entsprechenden Menge steriler Kochsalzlösung gelöst werden. Bei 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.

- 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.

- Siehe Abschnitt 4.2 für Hinweise zur Verdünnung des Produktes vor der Anwendung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PARI Pharma GmbH,
Moosstr. 3
82319 Starnberg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-31533

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ERNEUERUNG DER ZULASSUNG

27. August 2012/ 26. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

06/2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten