

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diarönt® mono
Tabletten

Colistinsulfat 95 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 95 mg Colistinsulfat, entsprechend 2.000.000 I.E. Colistin-Base.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Reduktion der Gram-negativen aeroben Flora des Gastrointestinaltraktes als Prophylaxe endogener Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten im Rahmen der selektiven Darmdekontamination.

Die offiziellen Richtlinien für den Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Diarönt® mono zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die orale Anwendung zur Darmdekontamination werden folgende Tagesdosen, die auf 3–4 Einzeldosen verteilt werden, empfohlen:

Schulkinder (6–11 Jahre)	3–4 × tgl. ½ Tablette	entsprechend 142,5–190 mg Colistinsulfat oder 3.000.000–4.000.000 I.E. Colistin-Base täglich
Jugendliche (ab 12 Jahre)	3–4 × tgl. ½–1 Tablette	entsprechend 142,5–380 mg Colistinsulfat oder 3.000.000–8.000.000 I.E. Colistin-Base täglich
Erwachsene	3–4 × tgl. 1 Tablette	entsprechend 285–380 mg Colistinsulfat oder 6.000.000–8.000.000 I.E. Colistin-Base täglich

Für Säuglinge und Kleinkinder stehen flüssige Darreichungsformen zur Verfügung. Für Erwachsene mit Schluckstörungen und/oder einer Magensonde stehen flüssige Darreichungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Diarönt® mono Tabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Tagesdosis sollte auf 3–4 Einzeldosen verteilt eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Verlauf der zu Grunde liegenden Erkrankung.

4.3 Gegenanzeigen

Diarönt® mono darf nicht angewendet werden
– bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Colistin, andere Polymyxine oder

einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
– bei Patienten mit geschädigter Darmmukosa (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn),
– bei Früh- und Neugeborenen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diarönt® mono ist nicht geeignet zur Prophylaxe oder Therapie gastrointestinaler Infektionen.

Bei oraler Anwendung können Schleimhautschäden verschiedenster Genese im Bereich des Gastrointestinaltraktes zu verstärkter Resorption von Colistin führen, wodurch Nebenwirkungen verursacht werden können (s. a. Abschnitt: 4.9 Überdosierung).

Eine parenterale Anwendung von Colistin zur selektiven Darmdekontamination ist aufgrund des Nebenwirkungspotentials bei systemischer Verfügbarkeit ausgeschlossen.

Die selektive Darmdekontamination ist immer verbunden mit dem Risiko der Selektion von Mikroorganismen, die primär resistent gegen die für die selektive Darmdekontamination verwendeten Antibiotika sind.

Die selektive Vermehrung grampositiver Keime, die ihrerseits nosokomiale Infektionen verursachen können, ist durch regelmäßige mikrobiologische Kontrollen zu überwachen, sie limitiert den Einsatz der selektiven Darmdekontamination.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diarönt® mono Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der geringen Resorption von Colistin nach oraler Anwendung sind Wechselwirkungen nicht zu erwarten.

Bei unerwünschter, verstärkter Resorption mit relevanten Colistinkonzentrationen im Blut (z. B. bei geschädigter Darmschleimhaut) kann es zu einer verstärkten Wirkung anderer nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside) und neuromuskulär-blockierender Arzneimittel (z. B. d-Tubocurarin und Succinylcholin) kommen.

Colistin sollte wegen eines antagonistischen Effektes nicht mit Erythromycin kombiniert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit einer Anwendung von Diarönt® mono an Schwangeren vor. Colistin passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien mit Colistin zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe 5.3). Aufgrund der geringen Resorption bei bestimmungsgemäßer oraler Anwendung kann Diarönt® mono während der Schwangerschaft bei entsprechender Indikation angewendet werden.

Stillzeit

Colistin geht in die Muttermilch über. Aufgrund der geringen Resorption bei bestimmungsgemäßer oraler Anwendung kann Diarönt® mono während der Stillzeit bei entsprechender Indikation angewendet werden.

Die bestimmungsgemäße orale Anwendung kann Diarönt® mono während der Stillzeit bei entsprechender Indikation angewendet werden. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Sprosspilzbesiedlung zu beachten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

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

Nicht zutreffend.

Es handelt sich in der Regel um eine Anwendung bei Intensivpatienten. Bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation sind keine neurologischen Effekte bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Häufig (≥ 1% – < 10%) treten gastrointestinale Störungen in Form von Übelkeit, Erbrechen und dünnen Stühlen auf.

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.

4.9 Überdosierung

Die Resorption toxischer Mengen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch oraler Darreichungsformen ist unwahrscheinlich. Eine Ausnahme bilden Früh- und Neugeborene, bei denen Diarönt® mono nicht angewendet wird.

Beim Menschen stehen beim Erreichen toxischer Serumkonzentrationen von Colistin z. B. bei parenteraler Applikation der injizierbaren Darreichungsform oder bei oraler Applikation bei Schleimhautschäden im Bereich des Gastrointestinaltraktes infolge von z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa neuro- und nephrotoxische Reaktionen im Vordergrund.

Die Neurotoxizität äußert sich in Schwindel, Parästhesien, Doppelbildern infolge Augenmuskellähmungen, Ptosis, allgemeiner Schwäche, Sprachstörungen, Areflexie, Sehstörungen, Dysphagie, Krämpfe und Koma. Eine neuromuskuläre Blockade kann infolge Atemlähmung zum Tode führen.

Die Nephrotoxizität äußert sich in Epithelschädigungen der Nierentubuli und Tubulusnekrosen.

Beim Auftreten toxischer Symptome ist der Versuch einer Peritonealdialyse (oder Hämodialyse) gerechtfertigt. Eine neuromuskuläre Blockade lässt sich durch Gabe von Calciumgluconat oder Neostigmin nicht aufheben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Polypeptid-Antibiotikum
ATC-Code: A07AA10

Colistin (Polymyxin E) gehört zur Gruppe der Polymyxine. Chemisch handelt es sich um basische zyklische Polypeptide.

Colistin wirkt potentiell bakterizid auf gram-negative Bakterien durch Strukturveränderung und Funktionsstörung der äußeren Membran sowie der Zytoplasmamembran. In der Regel sind empfindlich: *E. coli*, Enterobacter- und Klebsiella-Arten, Salmonellen, Shigellen, *Pseudomonas aeruginosa* und *Haemophilus influenzae*. Primär resistente Stämme kommen bei *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, Klebsiellen und Enterobacter vor.

Resistent sind alle *Proteus*-Arten, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Neisserien*, die meisten *Serratia*- und *Bacteroides-fragilis*-Stämme sowie alle grampositiven Bakterien. Eine sekundäre Resistenzentwicklung wird selten beobachtet. Zwischen Colistin und Polymyxin B besteht eine komplette Parallelresistenz.

Bei dem nachfolgend aufgeführten Wirkungsspektrum von Colistin handelt es sich überwiegend um *in vitro* Daten. Eine Aussage über die klinische Wirksamkeit des Wirkstoffes ist damit nicht notwendigerweise verbunden.

Empfindliche Erreger	MHK [µg/ml]
<i>Escherichia coli</i>	0,1–3
<i>Salmonella</i> spp.	0,3–2
<i>Shigella</i> spp.	0,2–2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,4–6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5–5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,1–5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,3–20
<i>Pasteurella</i>	0,2–20

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Colistin wurde 1950 aus Kulturfiltraten des *Bacillus colistinus* isoliert und ist identisch mit Polymyxin E. Es steht für die orale Anwendung als Colistinsulfat zur Verfügung und für die parenterale Anwendung als Colistinsulfomethat-Natrium. Colistinsulfomethat-Natrium zeigt *in vitro* – entsprechend seinem Gehalt an Base – nur etwa 20–50 % der Wirksamkeit von Colistinsulfat.

Bei oraler Gabe wird Colistin kaum resorbiert. Nur bei Früh- und Neugeborenen kann es zu einer stärkeren Resorption kommen, verbunden mit systemischer Bioverfügbarkeit und entsprechenden Nebenwirkungen.

Nach intravenöser Gabe von Colistinsulfomethat-Natrium in einer Dosis, die 100 mg Colistin bzw. 144 mg Colistinsulfat entspricht, liegen die maximalen Serumspiegel bei 4 mg/l, nach intramuskulärer Gabe einer Dosis, die 75 mg Colistin bzw. 108 mg Colistinsulfat entspricht, bei 2,6 mg/l. Die Serumhalbwertszeit beträgt 2,7 bis 3 Stunden.

Bei älteren Patienten können mit gleichen Dosen 2–3mal höhere Serumkonzentrationen als bei jungen Patienten erreicht werden. Kinder zeigen einen rascheren Abfall der Serumkonzentrationen als Erwachsene.

Nach i. v.-Gabe von Colistinsulfomethat-Natrium liegen die Serumspitzenkonzentrationen etwa doppelt so hoch wie nach gleichdosiger i. m.-Gabe.

Colistin weist nur ein sehr begrenztes Diffusionsvermögen in Gewebe und Körperflüssigkeiten auf. Nach parenteraler Anwendung wird Colistin durch Hydrolyse aus Colistinsulfomethat-Natrium freigesetzt. Es wird in verschiedenen Geweben längere Zeit an Zellmembranen gebunden (Leber, Niere, Gehirn, Muskulatur, Herz, Lungen). Die Diffusion in den Liquor cerebrospinalis sowie in Pleura-, Peritoneal- und Gelenkflüssigkeit ist gering.

Etwa 1 % bis 10 % der systemisch verabreichten Dosis werden über die Gallenflüssigkeit mit den Faeces ausgeschieden, etwa 60 % über die Niere.

Nach oraler Gabe von Colistinsulfat ist die fäkale Ausscheidung nicht exakt bestimmbar, 1–10 % der Dosis konnten in biologisch aktiver Form nachgewiesen werden. Die Ausscheidung über die Nieren nach parenteraler Applikation erfolgt rasch. Bei Nierenfunktionsstörungen und Ausscheidungsstörungen sonstiger Art – vor allem bei älteren Patienten – ist die Ausscheidung abhängig von der Nierenfunktion. Infolge Kumulation können toxische Serumkonzentrationen mit schwersten nephro- und neurotoxischen Reaktionen eintreten. Dies gilt jedoch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht für die orale Anwendung von Colistinsulfat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Colistin war bei längerfristiger Verabreichung mittels unterschiedlicher Applikationsformen in hohen Dosierungen bei Ratte und Hund nephrotoxisch.

In vitro und *in vivo* Untersuchungen zur Mutagenität haben keine Hinweise hinsichtlich eines klinisch relevanten genotoxischen Potentials von Colistin ergeben.

Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential liegen nicht vor.

Unzureichend dokumentierte reproduktionstoxikologische Untersuchungen, in denen Colistin bei Mäusen, Ratten und Kaninchen mittels unterschiedlicher Applikationsformen verabreicht wurde, erbrachten keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Embryotoxische Effekte (verzögerte Ossifikationen, erhöhte Resorptionsraten) wurden bei i. v.-Applikation in höheren Dosierungen bei allen getesteten Spezies beobachtet. Die Fertilität männlicher und weiblicher Nager war nicht beeinträchtigt. Bei Ratten wurde ein negativer Einfluss auf die Geburtenrate und das Säugen festgestellt, die postnatale Entwicklung war nicht beeinträchtigt. Bei Mäusen führte die i. v.-Gabe von Colistin jedoch zu einer geringeren Spontanaktivität der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, hydriertes Rizinusöl, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, mikrokristalline Cellulose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Diarönt® mono Tabletten sind 3 Jahre haltbar. Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen zu
10 Tabletten
20 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CNP Pharma GmbH
Marienplatz 10-12
94081 Fürstenzell
Tel.: 08502/9184-200
Fax: 08502/9184-491

8. ZULASSUNGSNUMMER

6154074.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.05.1999/20.01.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt