

Anhang III

**Amendments, die in die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation
und der Gebrauchsinformation einzufügen sind**

Vom CHMP genehmigte Änderungen an der Produktinformation für Colistimethatnatrium (CMS) enthaltende Produkte zur Injektion oder Infusion

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Hinweis: Die Formulierung dieses Abschnitts ist durch die folgende Formulierung zu ersetzen:

[Produktname] ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachter 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.

Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hinweis: Die Formulierung dieses Abschnitts ist durch die folgende Formulierung zu ersetzen:

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 Colistimethatnatrium (CMS) ist in Internationalen Einheiten (IE) angegeben. Eine Tabelle zur Umrechnung von CMS (IE) 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. IE/Tag, aufgeteilt in 2-3 Dosen

Bei schwer erkrankten Patienten sollte eine Aufsättigungsdosis von 9 Mio. IE 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. IE 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. IE
<30-10	4,5-5,5 Mio. IE
<10	3,5 Mio. IE

Mio. IE = Millionen IE

Hämodialyse und kontinuierliche Hämo(dia)filtration

Colistin scheint über herkömmliche Hämodialyse und kontinuierliche veno-venöse 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

An Tagen ohne HD: 2,25 Mio. IE/Tag (2,2-2,3 Mio. IE/Tag).

An Tagen mit HD: 3 Mio. IE/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 Colistimethatnatrium 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 \leq 40 kg

75.000-150.000 IE/kg/Tag, aufgeteilt in 3 Dosierungen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg sollte die Dosierungsberechnung für Erwachsene zugrundegelegt werden.

Bei Kindern mit zystischer Fibrose sind Dosierungen von >150.000 IE/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.

Hinweis: Die folgenden Empfehlungen zur Dosierung bei intrathekaler und intraventrikulärer Anwendung sollten in die Fachinformation aufgenommen werden, da die gegenwärtige pharmazeutische Darreichungsform aller in dieses Verfahren eingeschlossenen Produkte für diese Arten der Anwendung geeignet ist (aufgrund des pH-Werts sowie der Tatsache, dass keine Konservierungsmittel und Antioxidanzien verwendet werden, und des Volumens für die Injektion).

Intrathekale und intraventrikuläre Anwendung

Für Erwachsene wird auf der Basis begrenzter Daten die folgende Dosis empfohlen:

Intraventrikuläre Anwendung

125.000 IE/Tag

Intrathekal angewendete Dosen dürfen die für die intraventrikuläre Anwendung empfohlenen Dosen nicht überschreiten.

Für die intrathekale und die intraventrikuläre Anwendung können keine speziellen Dosierungsempfehlungen für Kinder gegeben werden.

Art der Anwendung

[Produktname] wird intravenös als langsame Infusion über 30 – 60 Minuten gegeben.

In wässriger Lösung wird Colistimethatnatrium 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 Dosisumrechnung:

In der EU darf die verordnete und angewendete Dosis von Colistimethatnatrium (CMS) ausschließlich in Internationalen Einheiten (IE) angegeben werden. Auf dem Produktetikett ist die Anzahl IE 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

Wirkstärke		≈ CMS-Masse (mg)*
IE	≈ 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 Arzneimittels = 12.500 IE/mg

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Hinweis: Sofern vorhanden, sollten alle Gegenanzeigen bei Myasthenia gravis gelöscht und durch einen Warnhinweis in Abschnitt 4.4. ersetzt werden, wie unten dargestellt.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweis: Die Formulierung dieses Abschnitts muss in allen Fachinformationen für Produkte zur intravenösen Anwendung von CMS/Colistin überprüft und durch die folgenden Warnhinweise ergänzt werden:

Wann immer dies möglich ist, sollte die gleichzeitige intravenöse Anwendung von Colistimethatnatrium und einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen und dabei die Restsensibilität des (der) behandelten Erreger 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 Colistimethatnatrium 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. IE/Tag) und die Anwendung einer Aufsättigungsdosis sowie die Anwendung bei speziellen Populationen (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kinder und Jugendliche) liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor. Colistimethatnatrium darf nur verwendet werden, wenn andere, häufiger verordnete Antibiotika nicht wirksam oder ungeeignet sind.

Bei allen Patienten ist die Nierenfunktion zu Beginn und während der Therapie regelmäßig zu überwachen. Die Dosierung von Colistimethatnatrium muss der Kreatinin-Clearance entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei hypovolämischen Patienten oder Patienten, die andere potenziell nephrotoxische Arzneimittel erhalten, besteht ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko durch Colistin (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Den Berichten aus einigen Studien zufolge scheint die Nephrotoxizität mit kumulierten Dosen und der Behandlungsdauer assoziiert zu sein. Die Vorteile einer verlängerten Therapiedauer sollten gegen das potenziell erhöhte Risiko für renale Toxizität abgewägt werden.

Bei der Anwendung von Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium zu Colistin hat.

Bei einer allergischen Reaktion muss die Therapie mit Colistimethatnatrium abgebrochen werden, und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Es wurde berichtet, dass hohe Serumkonzentrationen von Colistimethatnatrium, die mit einer Überdosierung oder einer nicht erfolgten Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Zusammenhang stehen können, zu neurotoxischen Wirkungen wie Parästhesie des Gesichts, Muskelschwäche, Schwindel, inartikulierte 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium wurde über Fälle von Atemstillstand berichtet. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko des Auftretens von Apnoe und neuromuskulären Blockaden nach der Anwendung von Colistimethatnatrium.

Bei Patienten mit Porphyrurie darf Colistimethatnatrium nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Fälle von antibiotika-assoziiierter Colitis und pseudomembranöser Colitis sind bei der Anwendung von nahezu allen Antibiotika berichtet worden und können auch unter Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Colistimethatnatrium und die Anwendung einer spezifischen Therapie für *Clostridium difficile* sollte dabei in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht gegeben werden.

Hinweis: Falls die Fachinformation Ihres Produkts eine intrathekale Anwendung einschließt, muss auch der folgende Text eingefügt werden:

Intravenös angewendetes Colistimethatnatrium passiert die Blut-Hirn-Schranke in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Die intrathekale oder intraventrikuläre Anwendung von Colistimethatnatrium 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 beobachtete unerwünschte Wirkung einer CMS-Anwendung war aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).

Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Formulierung dieses Abschnitts muss in allen Fachinformationen für Produkte zur intravenösen Anwendung von CMS/Colistin überprüft und durch die folgenden Aussagen ergänzt werden:

Zusammen mit anderen Arzneimitteln, die potenziell nephrotoxisch oder neurotoxisch wirken, darf Colistimethatnatrium i.v. nur mit großer Vorsicht angewendet werden.

Wegen der geringen Erfahrungen und des potenziellen Risikos einer kumulativen Toxizität ist bei der begleitenden Anwendung von Colistimethatnatrium in anderen Darreichungsformen Vorsicht geboten.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien *in vivo* durchgeführt. Der Mechanismus zur Umwandlung von Colistimethatnatrium in den Wirkstoff Colistin ist nicht beschrieben worden. Der Mechanismus der Colistin-Clearance einschließlich der renalen Verarbeitung ist ebenfalls nicht bekannt. In den *in vitro*-Studien mit menschlichen Leberzellen wurde keines der getesteten P450-Enzymsysteme (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4/5) durch Colistimethatnatrium oder Colistin aktiviert.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von [Produktname] und Arzneimitteln, deren hemmende oder induzierende Wirkung auf Enzyme zur Verstoffwechselung 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium und Makrolidantibiotika wie Azithromycin und Clarithromycin oder mit Fluorchinolonen wie Norfloxacin und Ciprofloxacin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Hinweis: Die Formulierung dieses Abschnitts muss in allen Fachinformationen für Produkte zur intravenösen Anwendung von CMS/Colistin überprüft und durch die folgenden Aussagen ergänzt werden:

werden:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, Polymyxine.

ATC-Code: J01XB01

Wirkmechanismus

Colistin ist ein zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das zur Polymyxin-Gruppe gehört. Polymyxine wirken über eine Schädigung der Zellmembran und die resultierenden physiologischen Wirkungen sind für das Bakterium letal. Polymyxine sind für gramnegative Bakterien mit hydrophober Außenmembran selektiv.

Resistenz

Resistente Bakterien sind durch eine Modifikation der Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids gekennzeichnet, die durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt werden. Bei natürlich resistenten gramnegativen Bakterien wie *Proteus mirabilis* und *Burkholderia cepacia* ist das Lipidphosphat vollständig durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt.

Zwischen Colistin (Polymyxin E) und Polymyxin B wäre eine Kreuzresistenz zu erwarten. Da sich der Wirkmechanismus der Polymyxine von dem anderer Antibiotika unterscheidet, wäre 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-Verhältnis

Es ist berichtet worden, dass Polymyxine eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung auf sensible Bakterien haben. Der Quotient aus fAUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve der ungebundenen Konzentrationen) und MIC (minimale Hemmkonzentration) korreliert vermutlich mit der klinischen Wirksamkeit.

EUCAST-Breakpoints

	Sensibel (S)	Resistent (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S \leq 2	R>2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S \leq 2	R>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> Spp	S \leq 4	R>4 mg/l

^a Die Breakpoints gelten für Dosierungen von 2-3 Mio. IE x 3. Eine Aufsättigungsdosis (9 Mio. IE) kann erforderlich sein.

Sensibilität

Für ausgewählte Species kann die Vorkommenshäufigkeit einer erworbenen Resistenz geografisch und zeitlich variieren. Insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen sind daher Daten über die örtlichen Resistenzverhältnisse wünschenswert. 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 Species
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> Spp

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Species, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (früher <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inhärent resistente Organismen
<i>Burkholderia cepacia</i> und verwandte Species
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Hinweis: Die Formulierung dieses Abschnitts muss in allen Fachinformationen für Produkte zur intravenösen Anwendung von CMS/Colistin überprüft und durch die folgenden Aussagen ergänzt werden:

Zur Pharmakokinetik von Colistimethatnatrium (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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium auftreten.

Verteilung

Bei gesunden Probanden ist das Verteilungsvolumen von Colistin gering und entspricht etwa der Extrazellulärflüssigkeit (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 Colistimethatnatriums 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.

Packungsbeilage

1. Was ist [Produktname] und wofür wird es angewendet?

Hinweis: Die vorhandene Gebrauchsinformation ist so zu überarbeiten (durch Einfügen, Ersetzen bzw. Löschen von Text), dass sie inhaltlich die folgende Formulierung wiedergibt:

[Produktname] wird als Injektion zur Behandlung schwerwiegender Infektionen verabreicht, die durch bestimmte Bakterien verursacht werden. [Produktname] wird angewendet, wenn andere Antibiotika nicht geeignet sind.

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Produktname] beachten?

Hinweis: Die vorhandene Gebrauchsinformation ist so zu überarbeiten (durch Einfügen, Ersetzen bzw. Löschen von Text), dass sie inhaltlich die folgende Formulierung wiedergibt. Sofern vorhanden, sollten alle Gegenanzeigen bei Myasthenia gravis gelöscht und durch einen Warnhinweis ersetzt werden, wie unten dargestellt.

[Produktname] darf nicht <eingenommen><angewendet> werden,

- wenn Sie allergisch gegen Colistimethatnatrium, Colistin oder andere Polymyxine sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie [Produktname] anwenden,

- wenn Sie Nierenprobleme haben oder hatten
- wenn Sie an Myasthenia gravis leiden
- wenn Sie an Porphyrie leiden

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von [Produktname] bei Frühgeborenen und Neugeborenen geboten, da ihre Nieren noch nicht voll entwickelt sind.

<Einnahme> <Anwendung> von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Arzneimittel, die ihre Nierenfunktion beeinflussen können. Die gleichzeitige Einnahme solcher Arzneimittel zusammen mit [Produktname] kann das Risiko von Nierenschädigungen erhöhen
- Arzneimittel, die das Nervensystem beeinflussen können. Die gleichzeitige Einnahme solcher Arzneimittel zusammen mit [Produktname] kann das Risiko von Nebenwirkungen im Nervensystem erhöhen

- So genannte Muskelrelaxanzien, die häufig in der Allgemeinanästhesie angewendet werden.

[Produktname] kann die Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken. Wenn Sie eine Allgemeinanästhesie erhalten, informieren Sie den Anästhesisten darüber, dass Sie [Produktname] erhalten.

Wenn Sie an Myasthenia gravis leiden und weitere Antibiotika, so genannte Makrolide (wie Azithromycin, Clarithromycin oder Erythromycin) oder so genannte Fluorochinolon-Antibiotika (wie Ofloxacin, Norfloxacin und Ciprofloxacin) einnehmen, kann durch die Einnahme von [Produktname] das Risiko von Muskelschwäche und Atemnot weiter erhöht werden.

Wenn Sie [Produktname] als Infusion und gleichzeitig [Produktname] als Inhalation erhalten, kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sein.

3. Wie ist [Produktname] <einzunehmen><anzuwenden>?

Hinweis: Die vorhandene Gebrauchsinformation ist so zu überarbeiten (durch Einfügen, Ersetzen bzw. Löschen von Text), dass sie inhaltlich die folgende Formulierung wiedergibt. Eine tabellarische Darstellung der Dosierung kann akzeptabel sein.

[Produktname] wird Ihnen vom Arzt als 30- bis 60-minütige Infusion über eine Vene verabreicht.

Die übliche Tagesdosis beträgt bei Erwachsenen 9 Millionen Einheiten, aufgeteilt in zwei oder drei Dosierungen. Wenn Sie schwer krank sind, erhalten Sie zu Beginn der Behandlung einmal eine höhere Dosis von 9 Millionen Einheiten.

In manchen Fällen kann Ihr Arzt eine höhere Tagesdosis von bis zu 12 Millionen Einheiten verordnen.

Die übliche Tagesdosis bei Kindern bis zu 40 kg Körpergewicht beträgt 75.000 bis 150.000 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht, aufgeteilt in drei Dosierungen.

Bei zystischer Fibrose sind gelegentlich höhere Dosierungen verabreicht worden.

Kinder und Erwachsene mit Nierenerkrankungen, einschließlich Dialysepatienten, erhalten normalerweise geringere Dosierungen.

Solange Sie [Produktname] erhalten, wird Ihr Arzt regelmäßig Ihre Nierenfunktion prüfen.

Vom CHMP genehmigte Änderungen an der Produktinformation für Colistimethatnatrium (CMS) enthaltende Produkte zur Herstellung einer Inhalationslösung oder Anwendung über einen Vernebler

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Hinweis: Die Formulierung dieses Abschnitts ist durch die folgende Formulierung zu ersetzen:

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

[Produktname] 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.

Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hinweis: Die Formulierung dieses Abschnitts ist durch die folgende Formulierung zu ersetzen:

Es wird empfohlen, Colistimethatnatrium (CMS) 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 Dosierungsbereich:

Anwendung per Inhalation

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 2 Jahre

1-2 Mio. IE zwei- bis dreimal täglich (max. 6 Mio. IE/Tag)

Kinder unter 2 Jahren

0,5-1 Mio. IE zweimal täglich (max. 2 Mio. IE/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.

[Informationen über geeignete Vernebler und Funktionseigenschaften können hier eingefügt werden]

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 (CMS) ausschließlich in Internationalen Einheiten (IE) angegeben werden. Auf dem Produktetikett ist die Anzahl IE 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

Wirkstärke		≈ CMS-Masse (mg)*
IE	≈ 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 Arzneimittels = 12.500 IE/mg

Packungsbeilage

1. Was ist [Produktname] und wofür wird es angewendet?

Hinweis: Die vorhandene Gebrauchsinformation ist so zu überarbeiten (durch Einfügen, Ersetzen bzw. Löschen von Text), dass sie inhaltlich die folgende Formulierung wiedergibt:

[Produktname] wird zur Behandlung von chronischen Infektionen des Brustraums bei Patienten mit zystischer Fibrose per Inhalation angewendet. [Produktname] wird bei Infektionen angewendet, die durch das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden.

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Produktname] beachten?

Hinweis: Die vorhandene Gebrauchsinformation ist so zu überarbeiten (durch Einfügen, Ersetzen bzw. Löschen von Text), dass sie inhaltlich die folgende Formulierung wiedergibt. Sofern vorhanden, sollten alle Gegenanzeigen bei Myasthenia gravis gelöscht und durch einen Warnhinweis ersetzt werden, wie unten dargestellt.

[Produktname] darf nicht <eingenommen><angewendet> werden,

- wenn Sie allergisch gegen Colistimethatnatrium, Colistin oder andere Polymyxine sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie [Produktname] anwenden,

- wenn Sie Nierenprobleme haben oder hatten
- wenn Sie an Myasthenia gravis leiden
- wenn Sie an Porphyrie leiden
- wenn Sie an Asthma leiden

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von [Produktname] bei Frühgeborenen und Neugeborenen geboten, da ihre Nieren noch nicht voll entwickelt sind.

<Einnahme> <Anwendung> von [Produktname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Arzneimittel, die ihre Nierenfunktion beeinflussen können. Die gleichzeitige Einnahme solcher Arzneimittel zusammen mit [Produktname] kann das Risiko von Nierenschädigungen erhöhen.
- Arzneimittel, die das Nervensystem beeinflussen können. Die gleichzeitige Einnahme solcher Arzneimittel zusammen mit [Produktname] kann das Risiko von Nebenwirkungen im Nervensystem erhöhen
- So genannte Muskelrelaxanzien, die häufig in der Allgemeinanästhesie angewendet werden. [Produktname] kann die Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken. Wenn Sie eine Allgemeinanästhesie erhalten, informieren Sie den Anästhesisten darüber, dass Sie [Produktname] erhalten

Wenn Sie an Myasthenia gravis leiden und weitere Antibiotika, so genannte Makrolide (wie Azithromycin, Clarithromycin oder Erythromycin) oder so genannte Fluorochinolon-Antibiotika (wie Ofloxacin, Norfloxacin und Ciprofloxacin) einnehmen, kann durch die Einnahme von [Produktname] das Risiko von Muskelschwäche und Atemnot weiter erhöht werden.

Wenn Sie [Produktname] als Infusion und gleichzeitig [Produktname] als Inhalation erhalten, kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sein.

3. Wie ist [Produktname] <einzunehmen><anzuwenden>?

Hinweis: Die vorhandene Gebrauchsinformation ist so zu überarbeiten (durch Einfügen, Ersetzen bzw. Löschen von Text), dass sie inhaltlich die folgende Formulierung wiedergibt. Eine tabellarische Darstellung der Dosierung kann akzeptabel sein.

Die übliche Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren beträgt 1-2 Millionen Einheiten zwei- bis dreimal täglich (höchstens 6 Millionen Einheiten pro Tag).

Die übliche Dosis für Kinder unter 2 Jahren beträgt 0,5-1 Million Einheiten zweimal täglich (höchstens 2 Millionen Einheiten pro Tag).

Ihr Arzt kann die Dosis an Ihre persönliche Situation anpassen. Wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel zum Inhalieren anwenden, wird der Arzt Ihnen sagen, in welcher Reihenfolge sie angewendet werden müssen.