

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COLIMICINA

1.000.000 UI/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene: colistimetato di sodio 1.000.000 UI.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colimicina è indicato negli adulti e nei bambini, neonati inclusi, per il trattamento di infezioni gravi dovute a determinati patogeni Gram-negativi in pazienti per i quali le opzioni terapeutiche sono limitate (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l'uso corretto degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose da somministrare e la durata del trattamento devono essere stabilite tenendo conto della gravità dell'infezione e della risposta clinica. Devono essere rispettate le linee guida terapeutiche.

La dose è espressa in unità internazionali (UI) di colistimetato di sodio (CMS). In fondo al paragrafo è riportata una tabella di conversione da UI a mg di CMS e a mg di attività base di colistina (*colistin base activity*, CBA).

Posologia

Le seguenti raccomandazioni posologiche si basano su dati limitati di farmacocinetica di popolazione in pazienti in condizioni critiche (vedere paragrafo 4.4):

Adulti e adolescenti

Dose di mantenimento: 9 MUI/die suddivisi in 2-3 dosi.

Nei pazienti in condizioni critiche deve essere somministrata una dose di carico di 9 MUI. L'intervallo più idoneo fino alla prima dose di mantenimento non è stato stabilito.

I modelli suggeriscono che, in alcuni casi, nei pazienti con buona funzione renale possono essere necessarie dosi di carico e di mantenimento fino a 12 MUI. Tuttavia, l'esperienza clinica con tali dosi è estremamente limitata e la sicurezza non è stata stabilita.

La dose di carico è valida per pazienti con funzione renale normale o ridotta, compresi i soggetti sottoposti a terapia sostitutiva renale.

Compromissione renale

La dose deve essere modificata in presenza di compromissione renale, ma i dati farmacocinetici disponibili per pazienti con funzione renale ridotta sono molto limitati.

Le seguenti modifiche alla dose sono riportate a scopo orientativo.

Una riduzione della dose è consigliata nei pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min: si consigliano due somministrazioni giornaliere.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose giornaliera
<50-30	5,5-7,5 MUI
<30-10	4,5-5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = milioni di UI

Emodialisi ed emo(dia)filtrazione continua

La colistina appare dializzabile tramite metodi convenzionali di emodialisi ed emo(dia)filtrazione venovenosa continua (*continuous venovenous haemo(dia)filtration*, CVVHF, CVVHDF). Sono disponibili dati estremamente limitati dagli studi di farmacocinetica di popolazione su numeri molto piccoli di pazienti sottoposti a terapia sostitutiva renale. Non è possibile formulare raccomandazioni posologiche definitive. I seguenti regimi terapeutici possono essere presi in considerazione.

Emodialisi

Giorni senza emodialisi: 2,25 MUI/die (2,2-2,3 MUI/die).

Giorni di emodialisi: 3 MUI/die nei giorni di emodialisi, da somministrare dopo la seduta emodialitica. Si consigliano due somministrazioni giornaliere.

CVVHF/ CVVHDF

Come nei pazienti con funzione renale normale. Si consigliano tre somministrazioni giornaliere.

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica. Si raccomanda cautela quando si somministra colistimetato di sodio a questi pazienti.

Anziani

Non si ritengono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani con funzione renale normale.

Popolazione pediatrica

I dati a sostegno del regime posologico nei pazienti pediatrici sono molto limitati. Per la determinazione della dose deve essere tenuta in considerazione la maturità renale. La dose deve essere stabilita in base al peso della massa magra corporea.

Bambini ≤40 kg

75.000-150.000 UI/kg/die suddivise in 3 dosi.

Per i bambini con peso corporeo superiore a 40 kg devono essere tenute in considerazione le raccomandazioni posologiche valide per gli adulti.

È stato segnalato l'uso di dosi >150.000 UI/kg/die in bambini con fibrosi cistica.

Non sono disponibili dati sull'uso o sull'entità di dosi di carico in bambini in condizioni critiche.

Non sono state formulate raccomandazioni posologiche in bambini con funzione renale ridotta.

Somministrazione intratecale e intraventricolare

Sulla base di dati limitati si consiglia la seguente dose per gli adulti:

Via intraventricolare

125.000 UI/die

Le dosi somministrate per via intratecale non devono superare quelle consigliate per l'uso intraventricolare.

Non può essere formulata alcuna raccomandazione posologica specifica per le vie di somministrazione intratecale e intraventricolare nei bambini.

Modo di somministrazione

Somministrare Colimicina per via endovenosa tramite infusione lenta della durata di 30-60 minuti.

In soluzione acquosa, il colistimetato di sodio è idrolizzato al principio attivo colistina. Per la preparazione della dose, in particolare quando composta dal contenuto di più flaconcini, la dose necessaria deve essere ricostituita in condizioni di assoluta asepsi (vedere paragrafo 6.6).

Tabella di conversione

Nell'UE, la dose di colistimetato di sodio (CMS) deve essere prescritta e somministrata esclusivamente in unità internazionali (UI). L'etichetta riporta il numero di UI per flaconcino.

In passato si sono verificati confusioni ed errori di somministrazione a causa dell'uso di diverse unità di misura della dose in termini di potenza. Negli USA e in altre parti del mondo, la dose è espressa in milligrammi di attività base della colistina (*milligrams of colistin base activity*, mg CBA).

La seguente tabella di conversione è riportata a scopo orientativo e i valori sono da considerarsi nominali e solo approssimativi.

Tabella di conversione per CMS

Potenza		≈ massa di CMS (mg)*
UI	≈ 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

* Potenza nominale della sostanza farmacologica = 12.500 UI/mg

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla colistina e ad altri antibiotici della famiglia delle polimixine o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando possibile, si consideri la somministrazione congiunta di colistimetato di sodio per via endovenosa con un altro agente antibatterico, tenendo in considerazione la sensibilità rimanente del patogeno o dei patogeni in trattamento. Poiché è stato segnalato lo sviluppo di resistenza alla colistina somministrata per via endovenosa, in particolare quando utilizzata in monoterapia, la somministrazione congiunta con altri antibatterici deve essere considerata anche per prevenire lo sviluppo di resistenza.

Sono disponibili solo dati clinici limitati sull'efficacia e la sicurezza del colistimetato di sodio somministrato per via endovenosa. Anche le dosi raccomandate in tutte le sottopopolazioni si basano su dati limitati (clinici e farmacocinetici/farmacodinamici). In particolare, sono disponibili dati di sicurezza limitati per l'uso di dosi elevate (>6 MUI/die), per l'uso di una dose di carico e per popolazioni particolari (pazienti con compromissione renale e popolazione pediatrica). Il colistimetato di sodio deve essere utilizzato esclusivamente quando altri antibiotici prescritti più comunemente sono inefficaci o non idonei.

Il monitoraggio della funzione renale deve essere effettuato in tutti i pazienti all'inizio del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. La dose di colistimetato di sodio deve essere modificata in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). I pazienti ipovolemici e quelli che ricevono altri farmaci potenzialmente nefrotossici presentano un rischio aumentato di nefrotossicità dovuta alla colistina (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In alcuni studi, la nefrotossicità è stata associata alla dose cumulativa e alla durata del trattamento. Il beneficio di un trattamento prolungato deve essere valutato in rapporto al potenziale aumento del rischio di tossicità renale.

Si raccomanda cautela qualora si somministri colistimetato di sodio a lattanti di età inferiore a 1 anno, perché in questa fascia d'età la funzione renale non ha raggiunto la piena maturità. Inoltre, non è noto l'effetto di una funzione renale e metabolica immatura sulla conversione del colistimetato di sodio a colistina.

In caso di reazione allergica, il trattamento con colistimetato di sodio deve essere interrotto e devono essere adottate le misure opportune.

È stato osservato che concentrazioni sieriche elevate di colistimetato di sodio, che possono essere dovute a sovradosaggio o a mancata riduzione della posologia in pazienti con compromissione renale, inducono effetti neurotossici come parestesia facciale, debolezza muscolare, vertigine, difficoltà di articolazione della parola, instabilità vasomotoria, disturbi della vista, confusione, psicosi e apnea (vedere paragrafo 4.7). Sarà necessaria un'assistenza respiratoria finché non si riducano i livelli ematici. La terapia può essere ripresa, se esiste una situazione di minaccia per la vita del paziente, a dosaggi più bassi. La sintomatologia soggettiva riferita dall'adulto può essere non manifesta nei bambini più piccoli, per cui va tenuta sotto controllo la loro funzionalità renale.

I pazienti devono essere monitorati in merito alla eventuale comparsa di parestesie periorali e di parestesie alle estremità che sono segni di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).

Il colistimetato di sodio riduce notoriamente il rilascio presinaptico dell'acetilcolina nella giunzione neuromuscolare e deve essere utilizzato con la massima cautela e solo se chiaramente necessario nei pazienti con miastenia grave.

Dopo somministrazione intramuscolare di colistimetato di sodio sono stati segnalati casi di arresto respiratorio. Una compromissione della funzione renale aumenta la probabilità di apnea e blocco neuromuscolare dopo somministrazione di colistimetato di sodio.

Il colistimetato di sodio deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti affetti da porfiria.

Colite associata agli antibiotici e colite pseudomembranosa sono state riportate con quasi tutti gli antibatterici e possono manifestarsi anche con il colistimetato di sodio. La loro gravità può variare da lieve a potenzialmente fatale. È importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea durante o dopo l'uso del colistimetato di sodio (vedere paragrafo 4.8). Deve essere valutata l'opportunità di interrompere la terapia e avviare un trattamento specifico per *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Il colistimetato di sodio somministrato per via endovenosa non attraversa la barriera ematoencefalica in misura clinicamente rilevante. La somministrazione intratecale o intraventricolare del colistimetato di sodio nel trattamento della meningite non è stata valutata sistematicamente in studi clinici ed è corroborata solo da segnalazioni di singoli casi clinici. I dati a sostegno della posologia sono molto limitati. L'effetto avverso osservato più comunemente dopo somministrazione di CMS è stata la meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento sistemico, si raccomanda di monitorare la concentrazione plasmatica nei neonati, nei pazienti con insufficienza renale ed in quelli con fibrosi cistica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di uso congiunto di colistimetato di sodio per via endovenosa con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o neurotossici (ad esempio i seguenti antibiotici: kanamicina, neomicina, streptomina, gentamicina, tobramicina) deve essere prestata la massima cautela.

E' stato riportato che taluni antibiotici, quali gli aminoglicosidi e le altre polimixine, sono in grado di interferire con la trasmissione nervosa a livello della giunzione neuromuscolare.

Gli aminoglicosidi e le polimixine non possono essere somministrati insieme alla Colimicina per via parenterale se non sotto stretto controllo medico.

Prestare cautela in caso di uso congiunto con altre forme farmaceutiche di colistimetato di sodio, perché l'esperienza in merito è scarsa ed esiste il rischio di tossicità cumulativa.

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Il meccanismo di conversione del colistimetato di sodio al principio attivo colistina non è caratterizzato. Anche il meccanismo di clearance della colistina, compresi i processi a livello renale, non è noto. Né il colistimetato di sodio né la colistina hanno indotto l'attività di uno qualsiasi degli enzimi P450 (CYP) analizzati (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4/5) in studi *in vitro* su epatociti umani.

Le potenziali interazioni farmacologiche devono essere tenute a mente quando si somministra Colimicina congiuntamente con medicinali che notoriamente inibiscono o inducono gli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci o che costituiscono substrati dei meccanismi di trasporto renale.

A causa degli effetti della colistina sul rilascio di acetilcolina, i miorelassanti non depolarizzanti devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che ricevono colistimetato di sodio, perché i loro effetti possono essere prolungati (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento congiunto con colistimetato di sodio e macrolidi come azitromicina e claritromicina o fluorochinoloni come norfloxacina e ciprofloxacina deve essere effettuato con cautela nei pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso del farmaco è controindicato in caso di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza c'è il rischio di una possibile tossicità fetale. La colistina è presente nel latte, ma è scarsamente assorbita dall'intestino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante la terapia possono avvenire disturbi neurologici (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere avvertiti di non guidare né usare macchinari se si verificano questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità come l'eruzione cutanea e l'angioedema.

Disturbi psichiatrici: confusione, psicosi.

Patologie del sistema nervoso: effetti neurotossici, parestesia, capogiro, formicolio alle estremità ed alla lingua, raramente disturbo del linguaggio e squilibrio del sistema nervoso autonomo. Blocco neuromuscolare in caso di sovradosaggio o associazione con agenti curarizzanti o in caso di insufficienza dell'eliminazione renale.

Patologie dell'occhio: disturbi visivi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: vertigine.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: sofferenza respiratoria fino a insufficienza, apnea.

Patologie gastrointestinali: diarrea (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito generalizzato, orticaria, eruzione cutanea.

Patologie renali ed urinarie: insufficienza renale, compromissione renale dimostrata dall'incremento della creatinina e/o dell'urea nel sangue e/o dalla diminuzione della clearance renale della creatinina.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre, reazione in sede di iniezione.

Esami diagnostici: diminuzione della produzione di urina, diminuzione della clearance della creatinina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi da sovradosaggio possono essere osservati in pazienti con funzionalità renale ridotta. Dosaggi superiori a quelli massimi possono provocare una insufficienza renale acuta che si manifesta con oliguria, iperazotemia, ipercreatininemia, di norma reversibile sospendendo il trattamento.

È stato osservato che concentrazioni sieriche elevate di colistimetato di sodio, che possono essere dovute a sovradosaggio o a mancata riduzione della posologia in pazienti con compromissione renale, inducono effetti neurotossici come letargia, atassia, parestesia facciale, debolezza muscolare, vertigine, difficoltà di articolazione della parola, instabilità vasomotoria, disturbi della vista, confusione, psicosi.

Si può inoltre verificare apnea a seguito della quale si può andare incontro ad arresto respiratorio e morte. I pazienti devono essere monitorati in merito alla eventuale comparsa di parestesie periorali e di parestesie alle estremità che sono segni di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio, il trattamento con colistimetato di sodio deve essere interrotto ed opportune misure di supporto devono essere adottate.

La colistina non è eliminata per emodialisi.

Non è noto se il colistimetato di sodio possa essere rimosso per emodialisi o dialisi peritoneale in casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici, polimixine.

Codice ATC: J01XB01

Meccanismo d'azione

La colistina è un antibatterico polipeptidico ciclico appartenente al gruppo delle polimixine. L'azione delle polimixine si basa sul danneggiamento della membrana cellulare e i conseguenti effetti fisiologici sono letali per i batteri. Le polimixine sono selettive per i batteri aerobi Gram-negativi dotati di una membrana esterna idrofobica.

Resistenza

I batteri resistenti si distinguono per le modifiche ai gruppi fosfato del lipopolisaccaride che sono sostituiti con etanolamina o ammino-arabinosio. I batteri Gram-negativi naturalmente resistenti, come *Proteus mirabilis* e *Burkholderia cepacia*, presentano una sostituzione completa del lipide fosfato con etanolamina o ammino-arabinosio.

Ci si attende una resistenza crociata tra colistina (polimixina E) e polimixina B. Poiché il meccanismo d'azione della polimixina è diverso da quello di altri antibatterici, la resistenza a colistina e polimixina dovuta al solo meccanismo descritto sopra non dovrebbe indurre resistenza nei confronti di altre classi di farmaci.

Correlazione farmacocinetica/farmacodinamica

È stato osservato che le polimixine presentano un effetto battericida concentrazione-dipendente sui batteri sensibili. Si ritiene che fAUC/MIC sia correlata all'efficacia clinica.

Concentrazioni limite EUCAST

	Sensibile (S)	Resistente (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i>	S≤4	R>4 mg/L

^a Le concentrazioni limite sono valide per una posologia di 2-3 MUI x 3. Può essere necessaria una dose di carico (9 MUI).

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per determinate specie ed è consigliabile avere informazioni locali sulla resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, deve essere richiesto il parere di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità del medicinale, almeno in alcuni tipi di infezione.

Specie comunemente sensibili
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella sp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (in passato <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Organismi intrinsecamente resistenti
<i>Burkholderia cepacia</i> e specie correlate
<i>Proteus spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Serratia spp</i>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le informazioni sulla farmacocinetica del colistimetato di sodio (CMS) e della colistina sono limitate. Alcuni dati indicano che, nei pazienti in condizioni critiche, la farmacocinetica è differente da quella

osservata in pazienti con squilibri fisiologici meno gravi e in volontari sani. I dati seguenti si basano su studi condotti con il metodo HPLC per determinare le concentrazioni plasmatiche di CMS/colistina.

Dopo infusione di colistimetato di sodio, il profarmaco inattivo è convertito alla sostanza attiva colistina. Le concentrazioni plasmatiche di picco della colistina sono state osservate con un ritardo massimo di 7 ore dopo somministrazione di colistimetato di sodio in pazienti in condizioni critiche.

Distribuzione

Il volume di distribuzione della colistina in volontari sani è basso e corrisponde approssimativamente al liquido extracellulare. Il volume di distribuzione aumenta in misura rilevante nei soggetti in condizioni critiche. Il legame con le proteine è moderato e diminuisce a concentrazioni più elevate. In assenza di infiammazione meningea, la penetrazione nel liquido cerebrospinale è minima, ma aumenta in presenza di infiammazione meningea.

Sia il CMS che la colistina presentano una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosaggio clinicamente rilevante.

Eliminazione

Si stima che il 30 % circa del colistimetato di sodio sia convertito a colistina nei soggetti sani; la sua clearance è dipendente dalla clearance della creatinina e una percentuale maggiore di CMS è convertita a colistina in caso di riduzione della funzione renale. Nei pazienti con funzione renale fortemente ridotta (clearance della creatinina <30 ml/min), la percentuale di conversione potrebbe raggiungere il 60-70%. Il CMS è eliminato principalmente per via renale tramite filtrazione glomerulare. Nei soggetti sani, il 60%-70% del CMS è escreto immodificato nelle urine entro 24 ore.

L'eliminazione della sostanza attiva colistina è caratterizzata solo in parte. La colistina è ampiamente riassorbita nel tubulo renale e può essere eliminata sia per via non renale sia tramite metabolismo renale, con il rischio di accumulo nei reni. La clearance della colistina è ridotta in caso di compromissione renale, verosimilmente a causa di un'umentata conversione del CMS.

L'emivita della colistina in soggetti sani e in soggetti con fibrosi cistica ammonta, rispettivamente, a circa 3 h e 4 h, con una clearance totale di circa 3 L/h. Nei pazienti in condizioni critiche l'emivita è prolungata a circa 9-18 h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti tossici della Colistina possono essere dovuti alla colistimetato di sodio e si esprimono sotto forma di un danno tubulare. Con 3 mg/kg si può avere aumento dell'azotemia; con 2,5 mg/kg si può avere albuminuria ed ematuria. Tuttavia questi fenomeni sono reversibili dopo la sospensione della terapia. Dosi elevate e protratte di colistimetato di sodio in pazienti con patologie renali possono essere causa di neurotossicità e nefrotossicità, per cui le dosi devono essere opportunamente ridotte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro da 1.000.000 UI di colistimetato di sodio + 1 fiala solvente 4 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sciogliere la polvere contenuta nel flaconcino solo al momento dell'uso con la soluzione fisiologica contenuta nella fiala. Durante questa operazione è possibile percepire variazioni nella pressione da esercitare sullo stantuffo della siringa per introdurre il solvente nel flaconcino con la polvere. Tali differenze, che si possono notare tra diverse confezioni di Colimicina, non sono di per sé indice di un difetto di qualità del medicinale.

Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere diluita ad un volume adeguato per un'infusione della durata di 30-60 minuti con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle o alterazioni del colore prima della somministrazione. La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida e priva di particelle.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.p.A. – Via Varesina, 162 – 20156 Milano (Italia).

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 011297013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 1956

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO