

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colistimetato Hikma 1 000000 Unità Internazionali.

Polvere per soluzione iniettabile/infusione o per soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1 milione di Unità Internazionali di sodio colistimetato (approssimativamente 80 mg di polvere).

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/infusione o per soluzione da nebulizzare

Polvere bianca in un flaconcino di vetro incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per iniezione o infusione

Colistimetato Hikma è indicato negli adulti e nei bambini, inclusi i neonati, 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).

Per soluzione da nebulizzare

Colistimetato Hikma per inalazione è indicato per la gestione di infezioni polmonari croniche dovute a *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti adulti e pediatrici con fibrosi cistica (vedere paragrafo 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per iniezione o infusione

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 sodio colistimetato (CMS). In fondo al paragrafo è riportata una tabella di conversione da UI a mg di CMS e a mg di attività colistina base.

Posologia

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

Adulti ed 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 renale sostitutiva.

Danno renale

La dose deve essere modificata in presenza di danno 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 Unità Internazionali

Emodialisi ed emo(dia)filtrazione continua

La colistina appare dializzabile tramite metodi convenzionali di emodialisi ed emo(dia)filtrazione veno-venosa 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 renale sostitutiva. 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 sodio colistimetato 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 ≤ 40kg

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 ed 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 fornita alcuna raccomandazione posologica specifica per la via di somministrazione intratecale e intraventricolare nei bambini.

Modo di somministrazione

Colistimetato Hikma viene somministrato per via endovenosa come infusione lenta per 30-60 minuti.

I pazienti dotati di un dispositivo di accesso venoso totalmente impiantabile (TIVAD) possono tollerare un'iniezione in bolo fino a 2 milioni di unità in 10 ml somministrati per un minimo di 5 minuti (vedere paragrafo 6.6).

Il sodio colistimetato è idrolizzato nel principio attivo colistina in soluzione acquosa. Per la preparazione della dose, in particolare quando è necessario il contenuto di più flaconcini, la ricostituzione della dose necessaria deve essere condotta usando una tecnica di assoluta asepsi (vedere paragrafo 6.6).

Soluzione per nebulizzazione

Si raccomanda che il sodio colistimetato (CMS) sia somministrato sotto la supervisione di medici con un'esperienza adeguata nel suo utilizzo.

Posologia

Il dosaggio può essere regolato in funzione della gravità della condizione e della risposta clinica.

Range di dosaggio consigliato:

Somministrazione attraverso inalazione

Adulti, adolescenti e bambini ≥ 2 anni

1-2 MUI due o tre volte al giorno (max 6 MUI/die)

Bambini < 2 anni

0.5-1 MUI due volte al giorno (max 2 MUI/ die)

Deve essere rispettata la pertinente guida clinica sui regimi di trattamento, compresa la durata del trattamento, la periodicità e la co-somministrazione di altri agenti antibatterici.

Anziani

L'aggiustamento del dosaggio non è considerato necessario

Danno renale

L'aggiustamento del dosaggio non è considerato necessario, tuttavia deve essere usata cautela nei pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

L'aggiustamento del dosaggio non è considerato necessario

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio

Il sodio colistimetato è idrolizzato nella sostanza attiva colistina in soluzione acquosa.

Il contenuto di un flacone di Colistimetato Hikma 1 milione unità internazionali deve essere sciolto in 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili soluzione salina (sodio cloruro 0,9%) o una miscela 50:50 di acqua per preparazioni iniettabili e sodio cloruro 0,9%).

Per le precauzioni speciali per lo smaltimento e la manipolazione delle soluzioni ricostituite, vedere paragrafo 6.6.

Se sono stati intrapresi altri trattamenti, dovrebbero essere intrapresi nell'ordine raccomandato dal medico.

Caratteristiche predittive del rilascio del farmaco studiate in vitro (in vitro) utilizzando le specifiche del modello respiratorio dell'adulto e il seguente dispositivo nebulizzatore per Colistimetato Hikma 1 milione di Unità Internazionali disciolte in 3 ml di cloruro di sodio isotonico 0,9% o 50:50 di acqua per preparazioni iniettabili e cloruro di sodio allo 0,9%. (minimo - massimo)

	PARI LC-SPRINT (equipaggiato con boccaglio con valvola espiratoria) con compressore PARI Turbo Boy	
	0.9% Sodio Cloruro	Miscela 50:50 di acqua e sodio cloruro 0.9%
Farmaco totale erogato (DD)	31.64 mg CMS (28.60 - 34.28)	29.94 mg CMS (28.73 – 30.67)
Fine Particle Mass <5 µm (FPD)	16.29 mg CMS (15.67 – 16.89)	16.87 mg CMS (15.95 – 17.30)
Percentuale di Farmaco somministrato (DDR)	14.37mg CMS /min (12.84 – 16.27)	14.27 mg CMS /min (13.77 – 14.42)
Diametro aerodinamico di massa mediana (MMAD)	3.00 µm (2.80 – 3.12)	2.87 µm (2.72 – 3.12)
Deviazione standard geometrica (GSD)	2.64 (2.47 – 2.72)	2.70 (2.67 – 2.74)

Il paziente dovrebbe sedere in posizione verticale durante l'inalazione. L'inalazione deve essere eseguita applicando un normale schema di respirazione senza interruzione.

Il nebulizzatore deve essere pulito e disinfettato dopo l'uso come descritto nelle istruzioni d'uso del corrispondente nebulizzatore.

Tabella di conversione del dosaggio:

Nell'UE, la dose di sodio colistimetato (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 confusione 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 della colistina base

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 del principio attivo= 12.500 UI/mg

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al sodio colistimetato, alla colistina o ad altre polimixine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Quando possibile, si consideri la somministrazione congiunta di sodio colistimetato 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 sodio colistimetato 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 sodio colistimetato 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 sodio colistimetato 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 sodio colistimetato 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 sodio colistimetato a colistina.

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

È stato osservato che concentrazioni sieriche elevate di sodio colistimetato, che possono essere dovute a sovradosaggio o a mancata riduzione della posologia in pazienti con danno renale, inducono effetti neurotossici come parestesia facciale, debolezza muscolare, vertigine, linguaggio indistinto, instabilità vasomotoria, disturbi della vista, confusione, psicosi e apnea. 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).

È noto che il sodio colistimetato riduce 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 sodio colistimetato sono stati segnalati casi di arresto respiratorio. Una compromissione della funzione renale aumenta la probabilità di apnea e blocco neuromuscolare dopo somministrazione di sodio colistimetato.

Il sodio colistimetato 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 sodio colistimetato. 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 sodio colistimetato (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 sodio colistimetato somministrato per via endovenosa non attraversa la barriera ematoencefalica in misura clinicamente rilevante. La somministrazione intratecale o intraventricolare del sodio colistimetato nel trattamento della meningite non è stata valutata sistematicamente in studi clinici ed è supportata soltanto da 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).

Si può manifestare broncospasmo con gli antibiotici per inalazione. Ciò può essere prevenuto o trattato con l'uso appropriato di beta₂-agonisti. Se insorgono dei problemi il trattamento deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di uso concomitante di sodio colistimetato per via endovenosa con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o neurotossici deve essere prestata la massima cautela.

Prestare cautela in caso di uso concomitante con altre forme farmaceutiche di sodio colistimetato, 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 sodio colistimetato 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 sodio colistimetato 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 Colistimetato Hikma 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 miorellassanti non depolarizzanti devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che ricevono sodio colistimetato, perché i loro effetti possono essere prolungati (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento congiunto con sodio colistimetato 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).

L'uso concomitante di sodio colistimetato con altri medicinali con potenziale neurotossico e/o nefrotossico deve essere evitato. Questi comprendono antibiotici aminoglicosidi come gentamicina, amikacina, netilmicina e tobramicina. Ci può essere un aumentato rischio di nefrotossicità se somministrato contemporaneamente ad antibiotici cefalosporinici.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza nella gravidanza umana. Gli studi sugli animali non sono sufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). È stato evidenziato che il sodio colistimetato attraversa la placenta e di conseguenza esiste potenziale tossicità fetale in caso di somministrazione durante la gravidanza. Pertanto, sodio colistimetato deve essere somministrato in gravidanza solo se il beneficio supera il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Il sodio colistimetato assorbito può essere secreto nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o di continuare/interrompere la terapia con il sodio colistimetato dovrebbe essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino bilanciato rispetto al beneficio della terapia con sodio colistimetato per la donna.

Fertilità

Sodio colistimetato non ha effetti significativi sulla fertilità nei maschi o nelle femmine di ratto o di topo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Dopo la somministrazione parenterale di sodio colistimetato potrebbe verificarsi neurotossicità, caratterizzata da capogiro, confusione o disturbi visivi. I pazienti devono essere avvisati di astenersi dal guidare o utilizzare macchinari qualora si manifestino questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento sistemico

La probabilità di eventi avversi può essere correlata all'età, alla funzionalità renale e allo stato del paziente. Nei pazienti con fibrosi cistica sono stati riportati eventi neurologici fino al 27% dei pazienti. Questi sono generalmente lievi e si risolvono durante o subito dopo il trattamento.

La neurotossicità può essere associata a sovradosaggio, ad insuccesso nella riduzione della dose in pazienti con insufficienza renale e uso concomitante di farmaci o neuromuscolari o altri farmaci con effetti neurologici simili. Ridurre la dose può alleviare i sintomi. Gli effetti possono comprendere l'apnea, i disturbi sensoriali transitori (come la parestesia del viso e la vertigine) e, raramente, l'instabilità vasomotoria, illinguaggio indistinto, i disturbi visivi, la confusione o la psicosi.

Effetti negativi sulla funzionalità renale sono stati segnalati, di solito dopo l'uso di dosi superiori a quelle raccomandate nei pazienti con funzionalità renale normale o insuccesso nella riduzione del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o durante l'uso concomitante di altri farmaci nefrotossici. Gli effetti sono di solito reversibili alla sospensione della terapia.

Nei pazienti con fibrosi cistica trattati entro i limiti di dosaggio raccomandati, la nefrotossicità sembra essere rara (meno dell'1%). Nei pazienti non FC con ospedalizzazione grave, i segni di nefrotossicità sono stati riportati in circa il 20% dei pazienti.

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità tra cui eruzione cutanea e febbre da farmaco. Se questi si verificano, il trattamento deve essere ritirato.

Possono verificarsi irritazioni locali nel sito dell'iniezione.

Trattamento per inalazione

L'inalazione può indurre tosse o broncospasmo.

È stato riportato mal di gola o di bocca e potrebbe essere dovuto ad infezione o ipersensibilità da *Candida albicans*. L'eruzione cutanea può anche indicare ipersensibilità, se ciò accade, il trattamento deve essere sospeso.

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 all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare blocco neuromuscolare che può portare a debolezza muscolare, apnea e possibile arresto respiratorio. Il sovradosaggio può anche causare insufficienza renale acuta caratterizzata da diminuzione della produzione di urina e aumento delle concentrazioni sieriche di BUN e creatinina.

Non esiste un antidoto specifico, gestire con trattamento di supporto. Misure per aumentare il tasso di eliminazione della colistina ad es. la diuresi da mannitolo, l'emodialisi prolungata o la dialisi peritoneale possono essere tentate, ma l'efficacia non è nota.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: JOIXB01

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 il batterio. 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

	Suscettibile (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 spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (formalmente <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 sodio colistimetato (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 sodio colistimetato, 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 sodio colistimetato in pazienti in condizioni critiche.

L'assorbimento dal tratto gastrointestinale non si verifica in misura sensibile nell'individuo normale.

Se somministrato per nebulizzazione, è stato riportato un assorbimento variabile che può dipendere dalla dimensione delle particelle aerosol, dal sistema nebulizzatore e dal polmone. Gli studi su volontari sani e sui pazienti con varie infezioni hanno riportato livelli di sierici da zero a concentrazioni potenzialmente terapeutiche di 4mg/l o più. Pertanto, la possibilità di assorbimento sistemico deve essere sempre tenuta in considerazione nel trattamento per inalazione dei pazienti.

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 sodio colistimetato 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 in modo incompleto. 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' aumentata 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 di sicurezza preclinici

I dati non clinici basati su studi convenzionali di genotossicità non mostrano un pericolo particolare per gli esseri umani.

Gli studi sugli animali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta o tossicità per la riproduzione, impiegando vie di somministrazione che assicurano l'esposizione sistemica, non hanno mostrato particolari pericoli. Non ci sono stati notevoli effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive generali in ratti o topi maschi o femmine. Negli studi di sviluppo embrionale-fetale nei topi, sono stati osservati riassorbimenti e ridotta ossificazione, e nei ratti la riduzione dei pesi fetali, la ridotta ossificazione e l'elevata dose di 10 mg di colistina base al giorno hanno ridotto la sopravvivenza postnatale. Uno studio embryo-fetale nei conigli non ha riportato effetti a dosi intravenose fino a 80 mg/kg di sodio colistimetato (32 mg di colistina base/kg).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura:

2 anni.

Soluzioni ricostituite:

Soluzioni iniettabili o per infusione:

L'idrolisi del colistimetato è significativamente aumentata quando ricostituita e diluita sotto la sua concentrazione micellare critica di circa 80.000 UI per ml.

Le soluzioni al di sotto di questa concentrazione devono essere utilizzate immediatamente.

Per le soluzioni iniettabili in bolo o per nebulizzazione, la stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita nel flacone originale, con una concentrazione ≥ 80.000 UI / ml, è stata dimostrata per 6 ore a 2-8 ° C e 2 ore a temperatura ambiente.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Le soluzioni per l'infusione, che sono state diluite oltre il volume originale del flaconcino e/o con una concentrazione <80.000 UI / ml, devono essere utilizzate immediatamente.

Per le soluzioni per somministrazione intratecale e intraventricolare, il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere i flaconcini nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per la conservazione delle soluzioni dopo la ricostituzione, fare riferimento al paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto della confezione

1 milione UI/flacone:

Flacone di vetro tipo I da 10 ml con tappi in gomma clorobutilica e tappo flip-off fornito in scatole da uno o dieci flaconcini.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e altra manipolazione

Per iniezione in bolo:

Ricostituire il contenuto del flacone con non più di 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili o sodio cloruro 0,9% .

Per infusione:

Il contenuto del flacone ricostituito può essere diluito, di solito con 50 ml di sodio cloruro 0,9%.

Quando vengono utilizzate le vie di somministrazioni intratecali e intraventricolari, il volume somministrato non deve superare 1 ml (concentrazione ricostituita 125.000 UI/ml).

Inalazione:

1. Rimuovere il tappo di plastica
2. Con una siringa aspirare il volume necessario di solvente dal contenitore del solvente (acqua sterile o soluzione fisiologica sterile 0,9% (salina) o 50:50 di acqua sterile e soluzione salina sterile 0,9%, per dissolvere la polvere come segue: 1 flaconcino da 1 milione di unità: 3 ml di acqua sterile

o 3 ml di soluzione salina 0.9% sterile o 1,5 ml di acqua sterile e 1,5 ml di soluzione salina 0.9% sterile).

3. Con la siringa forare il tappo al centro e iniettare lentamente il contenuto della siringa nel flaconcino

4. Girare sottosopra delicatamente il flaconcino due volte.

5. Ruotare il flaconcino delicatamente tra le mani per dissolvere tutta la polvere di Colistimetato Hikma visibile sul fondo e sui lati del flaconcino. Non scuotere troppo bruscamente il flaconcino perchè ciò può rendere la soluzione schiumosa.

6. Girare il flaconcino e con la siringa aspirare la soluzione finale

7. Togliere l'ago dalla siringa e versare la soluzione nel nebulizzatore. Poi inalare come di consueto.

Usare il nebulizzatore secondo le istruzioni del produttore.

Agenzia Italiana del Farmaco

La soluzione è solo per uso singolo e qualsiasi soluzione rimanente deve essere eliminata.

Qualsiasi soluzione antibiotica residua nonché tutti i materiali utilizzati per la somministrazione devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, n°8, 8A/8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

045368014 - " 1.000.000 U.I. polvere per soluzione iniettabile/infusione o per soluzione da nebulizzare " 1 flaconcino in vetro
045368026 - " 1.000.000 U.I. polvere per soluzione iniettabile/infusione o per soluzione da nebulizzare " 10 flaconcini in vetro

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

10. Data di revisione del testo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colistimetato Hikma 2 000 000 UI
Polvere per soluzione iniettabile/infusione o per soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2 milioni di Unità Internazionali di sodio colistimetato.
Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/infusione o per soluzione da nebulizzare
Polvere bianca in un flaconcino di vetro incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colistimetato Hikma mediante somministrazione endovenosa è indicato negli adulti e nei bambini, inclusi i neonati, 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).

Colistimetato Hikma per inalazione è indicato per la gestione di infezioni polmonari croniche dovute a *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti adulti e pediatrici con fibrosi cistica (vedere paragrafo 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per iniezione o infusione

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 sodio colistimetato (CMS). In fondo al paragrafo è riportata una tabella di conversione da UI a mg di CMS e a mg di attività colistina base.

Posologia

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

Adulti ed 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 nei pazienti con buona funzione renale possono essere necessarie dosi di carico e di mantenimento fino a 12 MUI, in alcuni casi. 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 renale sostitutiva.

Danno renale

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

A scopo orientativo sono riportate le seguenti modifiche alla dose.

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 Unità Internazionali

Emodialisi ed emo(dia)filtrazione continua

La colistina appare dializzabile tramite metodi convenzionali di emodialisi ed emo(dia)filtrazione veno-venosa 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 renale sostitutiva.

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 sodio colistimetato 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 \leq 40kg

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 ed intraventricolare

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

Via intraventricolare

125.000 UI/die

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

Non può essere fornita alcuna raccomandazione posologica specifica per la via di somministrazione intratecale e intraventricolare nei bambini.

Modo di somministrazione

Colistimetato Hikma viene somministrato per via endovenosa come infusione lenta per 30-60 minuti.

I pazienti dotati di un dispositivo di accesso venoso totalmente impiantabile (TIVAD) possono tollerare un'iniezione in bolo fino a 2 milioni di unità in 10 ml somministrati per un minimo di 5 minuti (vedere paragrafo 6.6).

Il sodio colistimetato è idrolizzato a colistina, principio attivo, in soluzione acquosa. Per la preparazione della dose, in particolare quando è necessario l'utilizzo combinato di più flaconcini, la ricostituzione della dose necessaria deve essere condotta usando una tecnica di assoluta asepsi (vedere paragrafo 6.6).

Soluzione per nebulizzazione

Si raccomanda la somministrazione di sodio colistimetato (CMS) sotto la supervisione di medici con un'esperienza adeguata nel suo utilizzo.

Posologia

Il dosaggio può essere regolato in funzione della gravità della condizione e della risposta clinica.

Range di dosaggio consigliato:

Somministrazione attraverso inalazione

Adulti, adolescenti e bambini ≥ 2 anni

1-2 MUI due o tre volte al giorno (max 6 MUI/die)

Bambini < 2 anni

0.5-1 MUI due volte al giorno (max 2 MUI/ die)

Deve essere rispettata la pertinente guida clinica sui regimi di trattamento, compresa la durata del trattamento, la periodicità e la co-somministrazione di altri agenti antibatterici.

Anziani

L'aggiustamento del dosaggio non è considerato necessario.

Danno renale

L'aggiustamento del dosaggio non è considerato necessario, tuttavia deve essere usata cautela nei pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

L'aggiustamento del dosaggio non è considerato necessario.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

Il sodio colistimetato è idrolizzato a colistina, sostanza attiva, in soluzione acquosa.

Il contenuto di un flacone di Colistimetato Hikma 2 milioni unità internazionali deve essere sciolto in 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione salina (sodio cloruro 0,9%) o in 4ml di una miscela 50:50 di acqua per preparazioni iniettabili e sodio cloruro 0,9%). Per le precauzioni speciali per lo smaltimento e la manipolazione delle soluzioni ricostituite, vedere paragrafo 6.6.

Se sono stati intrapresi altri trattamenti, dovrebbero essere intrapresi nell'ordine raccomandato dal medico.

Il paziente deve sedere in posizione eretta durante l'inalazione. L'inalazione deve essere eseguita con una normale respirazione senza interruzioni.

Il nebulizzatore deve essere pulito e disinfettato dopo l'uso come descritto nelle istruzioni per l'uso del nebulizzatore.

Tabella di conversione del dosaggio:

Nell'UE, la dose di sodio colistimetato (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 confusione 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 della colistina base.

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 sodio colistimetato)*
UI di sodio colistimetato	≈ 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 del principio attivo= 12.500 UI/mg

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al sodio colistimetato, alla colistina o ad altre polimixine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Quando possibile, si consideri la somministrazione congiunta di sodio colistimetato 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 sodio colistimetato somministrato per via endovenosa.

Anche le dosi raccomandate in tutte le sotto-popolazioni 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 sodio colistimetato 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 sodio colistimetato 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 sodio colistimetato 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 sodio colistimetato a colistina.

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

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

E' noto che il sodio colistimetato riduce 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 sodio colistimetato sono stati segnalati casi di arresto respiratorio. Una compromissione della funzione renale aumenta la probabilità di apnea e blocco neuromuscolare dopo somministrazione di sodio colistimetato.

Il sodio colistimetato 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 sodio colistimetato. 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 sodio colistimetato (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 sodio colistimetato somministrato per via endovenosa non attraversa la barriera ematoencefalica in misura clinicamente rilevante. La somministrazione intratecale o intraventricolare del sodio colistimetato nel trattamento della meningite non è stata valutata sistematicamente in studi clinici ed è supportata soltanto da 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).

Si può manifestare broncospasmo con gli antibiotici per inalazione. Ciò può essere prevenuto o trattato con l'uso appropriato di beta₂-agonisti. Se insorgono dei problemi il trattamento deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Deve essere prestata la massima cautela in caso di uso concomitante di sodio colistimetato per via endovenosa con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o neurotossici.

Prestare cautela in caso di uso concomitante con altre forme farmaceutiche di sodio colistimetato, 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 sodio colistimetato al principio attivo colistina non è caratterizzato. Anche il meccanismo di clearance della colistina, compresi i processi a livello renale, non è noto.

In studi *in vitro* su epatociti umani, né il sodio colistimetato né la colistina hanno indotto l'attività di uno qualsiasi degli enzimi P450 (CYP) analizzati (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4/5).

Le potenziali interazioni farmacologiche devono essere tenute a mente quando si somministra Colistimetato Hikma 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 miorellassanti non depolarizzanti devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che ricevono sodio colistimetato, perché i loro effetti possono essere prolungati (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento congiunto con sodio colistimetato 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).

L'uso concomitante di sodio colistimetato con altri medicinali con potenziale neurotossico e/o nefrotossico deve essere evitato. Questi comprendono antibiotici aminoglicosidi come gentamicina, amikacina, netilmicina e tobramicina. Ci può essere un aumentato rischio di nefrotossicità se somministrato contemporaneamente ad antibiotici cefalosporinici.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sodio colistimetato per via inalatoria in donne in gravidanza non sono disponibili o sono disponibili in quantità limitate. Studi sugli animali utilizzando la somministrazione parenterale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Studi endovenosi a dose singola nella gravidanza umana mostrano che il sodio colistimetato attraversa la placenta e di conseguenza esiste un potenziale rischio di tossicità fetale se somministrato durante la gravidanza.

Il sodio colistimetato non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

I dati fisico-chimici indicano l'escrezione di colistimetato di sodio nel latte umano. Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti. La decisione di interrompere l'allattamento o di interrompere/astenersi dalla terapia con sodio colistimetato dovrebbe essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino rispetto al beneficio della terapia con sodio colistimetato per la donna.

Fertilità

Sodio colistimetato non ha effetti significativi sulla fertilità nei maschi o nelle femmine di ratto o di topo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Dopo la somministrazione parenterale di sodio colistimetato potrebbe verificarsi neurotossicità, caratterizzata da capogiro, confusione o disturbi visivi. I pazienti devono essere avvisati di astenersi dal guidare o utilizzare macchinari qualora si manifestassero questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento sistemico

La probabilità di eventi avversi può essere correlata all'età, alla funzionalità renale e allo stato del paziente.

Nei pazienti con fibrosi cistica sono stati riportati eventi neurologici fino al 27% dei pazienti. Questi sono generalmente lievi e si risolvono durante o subito dopo il trattamento.

La neurotossicità può essere associata a sovradosaggio, ad insuccesso nella riduzione della dose in pazienti con insufficienza renale e uso concomitante di farmaci o neuromuscolari o altri farmaci con effetti neurologici simili. Ridurre la dose può alleviare i sintomi. Gli effetti possono comprendere l'apnea, i disturbi sensoriali transitori (come la parestesia del viso e la vertigine) e, raramente, l'instabilità vasomotoria, il linguaggio indistinto, i disturbi visivi, la confusione o la psicosi.

Effetti negativi sulla funzionalità renale sono stati segnalati, di solito dopo l'uso di dosi superiori a quelle raccomandate nei pazienti con funzionalità renale normale o insuccesso nella riduzione del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o durante l'uso concomitante di altri farmaci nefrotossici. Gli effetti sono di solito reversibili alla sospensione della terapia.

Nei pazienti con fibrosi cistica trattati entro i limiti di dosaggio raccomandati, la nefrotossicità sembra essere rara (meno dell'1%). Nei pazienti non-FC con ospedalizzazione grave, i segni di nefrotossicità sono stati riportati in circa il 20% dei pazienti.

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità tra cui eruzione cutanea e febbre da farmaco. Se queste si verificano, il trattamento deve essere sospeso. Possono verificarsi irritazioni locali nel sito dell'iniezione.

Trattamento per inalazione

L'inalazione può indurre tosse o broncospasmo.

È stato riportato mal di gola o di bocca e potrebbe essere dovuto ad infezione o ipersensibilità da *Candida albicans*. L'eruzione cutanea può anche indicare ipersensibilità, se ciò accade, il trattamento deve essere sospeso.

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 rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare blocco neuromuscolare che può portare a debolezza muscolare, apnea e possibile arresto respiratorio. Il sovradosaggio può anche causare insufficienza renale acuta caratterizzata da diminuzione della produzione di urina e aumento delle concentrazioni sieriche di BUN e creatinina.

Non esiste un antidoto specifico, bisogna gestire con un trattamento di supporto. Misure per aumentare il tasso di eliminazione della colistina ad es. la diuresi da mannitolo, l'emodialisi prolungata o la dialisi peritoneale possono essere tentate, ma l'efficacia non è nota.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: JOIXB01

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 il batterio. 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

	Suscettibile (S)	Resistente (R) ^a
<i>Acinetobacter</i> ¹	S _≤ 2	R>2 mg/ L
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	S _≤ 2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i> ¹	S _≤ 4	R>4 mg/L

^a Le concentrazioni limite si applicano al dosaggio di 2-3 MUI x 3. Potrebbe essere necessaria una dose di carico (9 MUI).

¹ La determinazione della MIC della colistina deve essere eseguita con la microdiluizione del brodo. Il controllo di qualità deve essere eseguito sia con un ceppo QC suscettibile (E. coli ATCC 25922 o P. aeruginosa ATCC 27853) sia con l'E. coli NCTC 13846 resistente alla colistina (mcr-1 positivo)

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 spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (formalmente <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

Assorbimento

Le informazioni sulla farmacocinetica del sodio colistimetato (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 sodio colistimetato, 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 sodio colistimetato in pazienti in condizioni critiche.

L'assorbimento dal tratto gastrointestinale non si verifica in misura sensibile nell'individuo normale.

Se somministrato per nebulizzazione, è stato riportato un assorbimento variabile che può dipendere dalla dimensione delle particelle aerosol, dal sistema nebulizzatore e dallo stato del polmone. Gli studi su volontari sani e sui pazienti con varie infezioni hanno riportato livelli sierici da zero a concentrazioni potenzialmente terapeutiche di 4mg/l o più. Pertanto, la possibilità di assorbimento sistemico deve essere sempre tenuta in considerazione nel trattamento per inalazione dei pazienti.

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 sodio colistimetato 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 non è caratterizzata in modo completo. 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' aumentata 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 di sicurezza preclinici

I dati non clinici basati su studi convenzionali di genotossicità non mostrano un pericolo particolare per gli esseri umani.

Gli studi sugli animali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta o tossicità per la riproduzione, impiegando vie di somministrazione che assicurano l'esposizione sistemica, non hanno mostrato particolari pericoli. Non ci sono stati notevoli effetti sulla fertilità o sulle

prestazioni riproduttive generali in ratti o topi maschi o femmine. Negli studi di sviluppo embrionale-fetale nei topi, sono stati osservati riassorbimenti e ridotta ossificazione, e nei ratti la riduzione dei pesi fetali, la ridotta ossificazione e l'elevata dose di 10 mg di colistina base al giorno hanno ridotto la sopravvivenza postnatale. Uno studio embrio-fetale nei conigli non ha riportato effetti a dosi intravenose fino a 80 mg/kg di sodio colistimetato (32 mg di colistina base/kg).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura:

2 anni.

Soluzioni ricostituite:

Soluzioni iniettabili o per infusione:

L'idrolisi del colistimetato è significativamente aumentata quando ricostituita e diluita al di sotto della sua concentrazione micellare critica di circa 80.000 UI per ml.

Le soluzioni al di sotto di questa concentrazione devono essere utilizzate immediatamente.

Per le soluzioni iniettabili in bolo o per nebulizzazione, la stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita nel flacone originale, con una concentrazione ≥ 80.000 UI / ml, è stata dimostrata per 24 ore a 2-8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Le soluzioni per l'infusione, che sono state diluite oltre il volume originale del flaconcino e/o con una concentrazione <80.000 UI / ml, devono essere utilizzate immediatamente.

Per le soluzioni per somministrazione intratecale e intraventricolare, il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere i flaconcini nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per la conservazione delle soluzioni dopo la ricostituzione, fare riferimento al paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto della confezione

2 milioni UI/flacone:

Flacone di vetro tipo I, con capacità nominale di 10 ml con capsula flip-off, fornito in scatole da uno o dieci flaconcini.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento

Per iniezione in bolo:

Ricostituire il contenuto del flacone con non più di 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili o sodio cloruro 0,9% .

Per infusione:

Il contenuto del flacone ricostituito può essere diluito, di solito con 50 ml di sodio cloruro 0,9%.

Quando vengono utilizzate le vie di somministrazioni intratecali e intraventricolari, il volume somministrato non deve superare 1 ml (concentrazione ricostituita 125.000 UI/ml).

Inalazione:

1. Rimuovere il tappo di plastica
2. Con una siringa aspirare il volume necessario di solvente dal contenitore del solvente (acqua per preparazioni iniettabili per produrre una soluzione ipotonica o miscela 50:50 di acqua per preparazioni iniettabili e soluzione salina sterile 0,9% per produrre una soluzione isotonica, o soluzione salina 0,9% per produrre una soluzione ipertonica) per dissolvere la polvere come segue: 1 flaconcino da 2 milioni di unità:
4 ml di acqua sterile o
2 ml di acqua sterile e 2 ml di soluzione salina 0.9% sterile, o
4 ml di soluzione salina 0.9% sterile
3. Con la siringa forare il tappo al centro e iniettare lentamente il contenuto della siringa nel flaoncino.
4. Girare sottosopra delicatamente il flaoncino due volte.
5. Ruotare il flaoncino delicatamente tra le mani per dissolvere tutta la polvere di Colistimetato Hikma visibile sul fondo e sui lati del flaoncino. Non scuotere troppo bruscamente il flaoncino perchè ciò può rendere la soluzione schiumosa.
6. Girare il flaoncino e con la siringa aspirare la soluzione finale
7. Togliere l'ago dalla siringa e versare la soluzione nel nebulizzatore. Poi inalare come di consueto. Usare il nebulizzatore secondo le istruzioni del produttore.

La soluzione è solo per uso singolo e qualsiasi soluzione rimanente deve essere eliminata.

Qualsiasi soluzione antibiotica residua nonché tutti i materiali utilizzati per la somministrazione devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, n°8, 8A/8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

045368038 - "2.000.000 UI Polvere per soluzione iniettabile/infusione o per soluzione da nebulizzare" 1 Flaoncino in vetro da 10 ml
045368040 - "2.000.000 UI Polvere per soluzione iniettabile/infusione o per soluzione da nebulizzare" 10 Flaoncini in vetro da 10 ml

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

10. Data di revisione del testo