

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Promixin, 1 Milione di unità Internazionali, (UI) polvere per soluzione per nebulizzatore

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1 milione di Unità Internazionali (UI) che equivalgono all'incirca a 80 mg di colistimetato di sodio.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per nebulizzatore. La polvere è da bianca a biancastra.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Promixin è indicato per la gestione delle infezioni polmonari croniche da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti adulti e pediatrici affetti da 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

È opportuno che il colistimetato di sodio (CMS) sia somministrato sotto la supervisione di medici che abbiano la dovuta esperienza nell'uso di questo medicinale.

##### Posologia

La posologia può essere modificata in base alla gravità della malattia e alla risposta clinica.

Intervallo di dose raccomandato:

*Somministrazione per via inalatoria*

*Adulti, adolescenti e bambini di età  $\geq 2$  anni*

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

*Bambini di età  $< 2$  anni*

0,5-1 MUI due volte al giorno (massimo 2 MUI/ die)

Devono essere rispettate le linee guida cliniche rilevanti per i regimi terapeutici, comprendenti la durata del trattamento, la periodicità e la somministrazione congiunta di altri antibatterici.

*Anziani*

Un aggiustamento della dose non è considerato necessario.

*Compromissione renale*

Un aggiustamento della dose non è considerato necessario; ma si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Un aggiustamento della dose non è considerato necessario.

#### Modo di somministrazione

Promixin per nebulizzazione è ricostituito con una soluzione diluente e somministrato per nebulizzazione con l'uso di un adeguato nebulizzatore.

Le caratteristiche di rilascio del medicinale negli studi *in vitro* su diversi sistemi di nebulizzazione vengono descritte di seguito:

Agenzia Italiana del Farmaco

Caratteristica		Nebulizzatore		
		Respironics I-neb AAD con serbatoio per medicinale da 0,3 mL (grigio)	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint con compressore Pari Boy SX
		Dose di Promixin nel nebulizzatore		
		1 milione di UI in 1 mL	1 milione di UI in 3 mL	1 milione di UI in 3 mL
(a)	Distribuzione dimensionale delle gocce; dimensione mediana delle particelle: $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	4,34	4,56	4,37
(b)	Farmaco totale rilasciato dal boccaglio del nebulizzatore # (Milioni di UI)	0,333	0,277	0,385
(c)	Frazione di particelle fini (% < $5\mu\text{m}$ )	59,55	58,19	57,73
(d)	Dose di particelle fini rilasciata dal boccaglio del nebulizzatore # (Milioni di UI < $5\mu\text{m}$ )	0,198	0,161	0,222
(e)	Tempo di rilascio #	3 minuti, 36 secondi	5 minuti, 0 secondi	6 minuti, 40 secondi
(f)	Velocità di rilascio del farmaco dal boccaglio del nebulizzatore # (Milioni di UI/minuto)	0,055	0,032	0,033
<p># Misurato utilizzando un rapporto inspirazione: espirazione (I:E) simulato di 1:1, un volume tidale di 500 mL e 15 atti respiratori al minuto.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tutto il Promixin ricostituito con una miscela 50:50 di WFI e 0,9% di soluzione salina fino al volume raccomandato per ciascun nebulizzatore.</li> <li>• Pari Boy SX funzionava ad una pressione di 1,6 bar, velocità di flusso 5,1 L/min.</li> <li>• (d) è calcolato da <math>(b) / 100 \times (c)</math></li> <li>• <math>(f) = (d) / (e)</math></li> </ul>				

Caratteristica		Nebulizzatore		
		Respironics I-neb AAD con serbatoio per medicinale da 0,5 mL (lilla)	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint con compressore Pari Boy SX
		Dose di Promixin nel nebulizzatore		
		1 milione di UI in 1 mL	2 milioni di UI in 4 mL	2 milioni di UI in 4 mL
(a)	Distribuzione dimensionale delle gocce; dimensione mediana delle particelle: $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	4,81	4,31	4,35
(b)	Farmaco totale rilasciato dal boccaglio del nebulizzatore # (Milioni di UI)	0,579	0,601	0,861
(c)	Frazione di particelle fini (% < 5 $\mu\text{m}$ )	53,01	63,11	57,73
(d)	Dose di particelle fini rilasciata dal boccaglio del nebulizzatore # (Milioni di UI < 5 $\mu\text{m}$ )	0,307	0,379	0,497
(e)	Tempo di rilascio #	8 minuti, 29 secondi	6 minuti, 38 secondi	11 minuti, 32 secondi
(f)	Velocità di rilascio del farmaco dal boccaglio del nebulizzatore # (Milioni di UI/minuto)	0,036	0,057	0,043
<p># Misurato utilizzando un rapporto inspirazione: espirazione (I:E) simulato di 1:1, un volume tidale di 500 mL e 15 atti respiratori al minuto.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tutto il Promixin ricostituito con una miscela 50:50 di WFI e 0,9% di soluzione salina fino al volume raccomandato per ciascun nebulizzatore.</li> <li>• Pari Boy SX funzionava ad una pressione di 1,6 bar, velocità di flusso 5,1 L/min.</li> <li>• (d) è calcolato da (b) / 100 x (c)</li> <li>• (f) = (d) / (e)</li> </ul>				

In soluzione acquosa, il colistimetato di sodio è idrolizzato al principio attivo colistina. Per le precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione delle soluzioni ricostituite, vedere paragrafo 6.6.

Se si assumono altri medicinali, questi devono essere assunti nell'ordine consigliato dal medico.

## 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 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 base della colistina (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

Il Promixin è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata al colistimetato di sodio o ad altre polimixine.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Broncospasmo

La nebulizzazione del colistimetato di sodio può indurre tosse o broncospasmo. In alcuni casi è stata segnalata una sensazione di soffocamento. E' consigliabile somministrare la prima dose sotto controllo medico. Si raccomanda un pre-dosaggio con un broncodilatatore e ciò deve essere una prassi di routine, soprattutto se quest'ultimo fa parte del regime terapeutico in uso dal paziente. Devono essere valutate le FEV<sub>1</sub> prima e dopo la somministrazione della dose. Se c'è prova di un'iperreattività bronchiale indotta dal colistimetato di sodio in un paziente che non ha ricevuto un pre-trattamento con broncodilatatori, il test deve essere ripetuto in un'occasione distinta usando un broncodilatatore. Segni di iperreattività bronchiale in presenza di un broncodilatatore possono essere indice di una reazione allergica e il colistimetato di sodio deve essere interrotto. Il broncospasmo che si verifica deve essere trattato come indicato clinicamente.

L'iperreattività bronchiale in risposta al colistimetato di sodio si può sviluppare a seguito di un uso prolungato nel tempo e si raccomanda la valutazione delle FEV<sub>1</sub> prima e dopo il trattamento durante le visite cliniche ordinarie.

### Compromissione renale

Il colistimetato di sodio viene escreto per via renale ed è nefrotossico se vengono raggiunte concentrazioni plasmatiche elevate. Ciò è improbabile durante la terapia con inalazione, tuttavia si raccomanda la valutazione delle concentrazioni plasmatiche, in particolare nei pazienti con compromissione renale.

### **Nefrotossicità**

E' stata riportata una compromissione della funzionalità renale, soprattutto a seguito dell'assunzione per via endovenosa o intramuscolare di dosi più alte rispetto a quelle consigliate in pazienti con funzionalità renale normale, o dovuta alla mancata riduzione del dosaggio endovenoso o intramuscolare in pazienti con disfunzioni renali, o nel caso di uso concomitante con altri farmaci nefrotossici. L'effetto è generalmente reversibile a seguito dell'interruzione della terapia.

### **Neurotossicità**

Alte concentrazioni sieriche di colistimetato di sodio a seguito di somministrazione endovenosa o intramuscolare, possono essere associate a sovradosaggio o ad una mancata riduzione del dosaggio in pazienti con disfunzioni renali, e questo può indurre neurotossicità. Anche l'uso concomitante sia di miorilassanti con effetto non-depolarizzante, sia di antibiotici con effetti neurotossici simili può indurre neurotossicità. Una riduzione del dosaggio di colistimetato di sodio può alleviare i sintomi. Effetti neurotossici che sono stati riportati includono: vertigini, parestesia facciale transitoria, disartria verbale, instabilità vasomotoria, disturbi della vista, confusione, psicosi e apnea (si veda anche il paragrafo 4.5).

### **Porfiria**

Utilizzare con estrema cautela nei pazienti affetti da porfiria.

### **Resistenza microbica**

È stato riferito che durante l'uso clinico il colistimetato di sodio ha acquisito resistenza nei confronti della *Pseudomonas aeruginosa* mucoide. Sui pazienti trattati a lungo termine devono essere eseguiti test di sensibilità, in visite cliniche regolari, e tutte le volte in pazienti con esperienze di peggioramento (vedere paragrafo 5.1).

### **Altro**

E' noto che il colistimetato di sodio 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.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

A causa degli effetti del colistimetato di sodio sul rilascio dell'acetilcolina, l'uso di miorilassanti non depolarizzanti nei pazienti in trattamento con colistimetato di sodio richiede estrema cautela poiché i loro effetti potrebbero essere prolungati (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di colistimetato di sodio per inalazione con altri medicinali nefrotossici o neurotossici (per esempio cefalotina di sodio, aminoglicosidi e miorilassanti non depolarizzanti), compresi quelli somministrati per via e.v. o i.m., deve essere intrapreso con la massima cautela (vedere paragrafo 4.4).

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

## Gravidanza

Non è stata accertata la sicurezza d'uso in gravidanza. Studi sugli animali non indicano un potenziale teratogeno. Tuttavia, è stato dimostrato che il colistimetato di sodio attraversa la placenta e quindi la sua somministrazione in gravidanza è potenzialmente tossica per il feto. Promixin deve essere somministrato durante la gravidanza solo quando i benefici superano i potenziali rischi.

## Allattamento

Poiché il colistimetato di sodio viene escreto nel latte materno, non è raccomandato l'allattamento al seno durante il trattamento.

## Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti del colistimetato di sodio sulla fertilità umana. Gli studi condotti con colistimetato di sodio sugli animali non indicano effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

In seguito alla somministrazione del colistimetato di sodio per via parenterale è stata segnalata neurotossicità caratterizzata da vertigini, confusione o disturbi visivi. In presenza di tali effetti occorre sconsigliare ai pazienti la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni a seguito della nebulizzazione del colistimetato di sodio sono la tosse e il broncospasmo (indicato da costrizione al torace che può essere rilevato da una diminuzione della FEV<sub>1</sub>) in circa il 10% dei pazienti (si veda anche il paragrafo 4.4). Reazioni avverse sono riportate nella seguente tabella, classificate per sistema corporeo e frequenza. Le frequenze sono definite come Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa riportata</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni di ipersensibilità, come eruzioni cutanee
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse, costrizione al torace, broncocostrizione o broncospasmo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Irritazione alla gola e alla bocca

Nel caso si verificano reazioni di ipersensibilità, per esempio sotto forma di eruzioni cutanee, il trattamento con il colistimetato di sodio deve essere interrotto.

I casi di irritazione alla gola e alla bocca possono essere dovuti a ipersensibilità o a superinfezione da *Candida sp.*

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può provocare apnea, debolezza muscolare, vertigini, parestesia facciale transitoria, disartria verbale, instabilità vasomotoria, disturbi della visione, confusione, psicosi e insufficienza renale.

Non sono disponibili antidoti. La gestione del sovradosaggio si effettua tramite una terapia di supporto e provvedimenti mirati ad aumentare l'eliminazione del colistimetato di sodio, come l'induzione di una diuresi osmotica con mannitolo, la dialisi peritoneale o l'emodialisi prolungata.

### 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antibatterici, polimixine.  
CODICE ATC: J01XB01

#### Proprietà generali

##### Meccanismo d'azione

Il colistimetato di sodio è un profarmaco della colistina, una polimixina antibiotica (appartenente al gruppo delle polimixine E). Ha una struttura polipeptidica e è ottenuto dal *Bacillus polymyxa var. colistinus*.

Le polimixine sono antibiotici attivi sulla superficie e agiscono legandosi alla membrana cellulare batterica e modificandone la permeabilità fino a provocare la morte della cellula batterica. Le polimixine sono battericide nei confronti dei batteri Gram-negativi con membrana esterna idrofobica.

##### Effetti farmacodinamici

Le polimixine hanno riportato di avere un effetto battericida sui batteri sensibili concentrazione-dipendente.

##### Meccanismi di resistenza

La resistenza si sviluppa a causa di modificazioni del liposaccaride (LPS) o di altri componenti della membrana cellulare batterica.

##### Sensibilità

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

##### Specie comunemente sensibili

*Acinetobacter* species  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella* species



*Pseudomonas aeruginosa*

### **Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema**

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Achromobacter xylosoxidans* (precedentemente *Alcaligenes xylosoxidans*)

### **Specie intrinsecamente resistenti**

*Burkholderia cepacia* e specie correlate

*Proteus* spp

*Providencia* spp

*Serratia* spp

### **Resistenza**

È stato dimostrato che il colistimetato di sodio sviluppa una resistenza di circa il 3% nei confronti dello *Pseudomonas aeruginosa* mucoide. Comunque, indici locali di resistenze possono variare includendo indici più alti (vedere paragrafo 4.4).

### **Resistenza crociata**

Non si verifica resistenza crociata tra le polimixine e altre famiglie di antibiotici.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

L'assorbimento gastrointestinale è trascurabile, pertanto è improbabile che il colistimetato di sodio che si deposita nel nasofaringe e viene inghiottito incrementi l'esposizione sistemica. L'assorbimento che segue alla somministrazione polmonare è influenzato dal sistema di nebulizzazione, dalla dimensione delle goccioline di aerosol e dalle condizioni patologiche dei polmoni.

Uno studio su volontari sani, trattati con inalazioni di colistimetato di sodio, ha dimostrato che la C<sub>max</sub> della polimixina E1 (il mezzo attivo) variava tra 40,0 e 69,9 ng/mL e l'AUC variava tra 350 e 668 ng/mL/h a seconda del nebulizzatore e del volume di riempimento e della concentrazione, che variavano la dose da 0,3 milioni IU a 2 milioni IU. L'emivita era di circa 5,2 ore. La biodisponibilità assoluta era calcolata per variare tra 5% e 18% a seconda del nebulizzatore. L'AIC in seguito a dose endovenosa di 5,0 milioni IU era di 3352 ng/mL/h e la C<sub>max</sub> era di 1232 ng/mL.

### **Distribuzione**

Ha un basso legame proteico. L'antibiotico colistimetato di sodio è noto per persistere nel tessuto muscolare, nel fegato, nei reni, nel cuore e nel cervello.

In un singolo studio in pazienti con fibrosi cistica il volume di distribuzione del colistimetato di sodio è stato calcolato come 0.09 L/kg.

### **Metabolismo**

*In vivo* il colistimetato di sodio viene convertito nella sua base.

### **Eliminazione**

Non ci sono dati sull'eliminazione del colistimetato di sodio in seguito a nebulizzazione.

Dopo somministrazione e.v. l'escrezione avviene principalmente per via renale, con il 62% di una dose parenterale che si recupera immodificata nelle urine entro 8 ore e circa l'80% nelle 24 ore. Non c'è escrezione biliare.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici derivanti da studi di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo. Gli studi sugli animali con il colistimetato di sodio non indicano effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo embrio-fetale. Mancano dati sulla potenziale carcinogenicità del colistimetato di sodio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nessuno

### **6.2 Incompatibilità**

L'aggiunta di altri antibiotici alle soluzioni di Promixin può provocarne la precipitazione. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Non aperto: 3 anni

Dopo la ricostituzione:

È stato dimostrato che la soluzione ricostituita nel flaconcino originale si mantiene chimicamente e fisicamente stabile fino a 24 ore tra 2 e 8 °C.

I pazienti che scelgono una terapia con antibiotici nebulizzati devono essere informati che devono usare le soluzioni immediatamente dopo la preparazione. Se ciò non è possibile, le soluzioni devono essere conservate in frigorifero per non oltre 24 ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna particolare precauzione per la conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Il prodotto è fornito in un flaconcino di vetro trasparente di tipo I nel formato ISO 10R (volume nominale 10 mL) sigillato con un tappo in gomma di tipo I in clorobutile siliconizzato e protetto da un coperchio a strappo di alluminio da 20 mm che incorpora una sommità centrale di plastica rossa di tipo flip-up. Il prodotto è fornito in confezioni da 30 flaconcini.

Negli Stati membri dove I-neb è disponibile, ciascuna confezione contiene inoltre un Promixin Disc per permettere l'uso con il sistema I-neb AAD.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

È possibile ricostituire il Promixin, ottenendo una soluzione limpida da incolore a giallo chiaro, con acqua per preparazioni iniettabili (p.p.i.) per produrre una soluzione ipotonica, o con una miscela di 50:50 acqua p.p.i. e cloruro di sodio allo 0.9% per produrre una soluzione isotonica, o con cloruro di sodio allo 0,9% per produrre una soluzione ipertonica. Il volume

utilizzato per la ricostituzione deve essere conforme alle istruzioni per l'uso fornite con il nebulizzatore e normalmente non è superiore a 4 ml. Durante la ricostituzione agitare delicatamente per evitare la formazione di schiuma.

Una volta ricostituito è possibile usare Promixin con qualunque nebulizzatore convenzionale adatto al rilascio di soluzioni antibiotiche.

Una volta ricostituite, le soluzioni devono essere usate immediatamente. Se ciò tuttavia non è possibile, le soluzioni devono essere conservate in frigorifero e usate entro 24 ore. Ogni soluzione non utilizzata che rimane all'interno del nebulizzatore deve essere gettata via dopo il trattamento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per le istruzioni relative all'impiego del Promixin con il Sistema I-neb AAD consultare le istruzioni dettagliate fornite con il dispositivo.

I nebulizzatori convenzionali funzionano con un meccanismo di flusso continuo ed è probabile che una parte del farmaco nebulizzato venga rilasciato nell'ambiente circostante. Quando viene utilizzato con un nebulizzatore convenzionale, Promixin deve essere somministrato in una stanza ben ventilata, soprattutto negli ospedali dove può accadere che diversi pazienti utilizzino i nebulizzatori contemporaneamente. Si possono utilizzare tubi o filtri per evitare che l'aerosol di scarto venga immesso nell'ambiente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zambon S.p.A.  
Via Lillo del Duca 10  
20091 Bresso (MI) - Italia

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

AIC n. 037129018

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Aprile 2009/Aprile 2018

## **10. DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO**