

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colistimetato Accord 1 milione di Unità Internazionali (UI) polvere per soluzione iniettabile e per infusione

Colistimetato Accord 2 milioni di Unità Internazionali (UI) polvere per soluzione iniettabile e per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Colistimetato Accord 1 milione di UI:

Ogni flaconcino contiene 1 milione di unità internazionali (UI) che sono equivalenti a circa 80 mg di sodio colistimetato (INN).

Colistimetato Accord 2 milioni di UI:

Ogni flaconcino contiene 2 milioni di unità internazionali (UI) che sono approssimativamente equivalenti a 160 mg di sodio colistimetato (INN).

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile e per infusione.

Polvere di colore da bianco a biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Uso endovenoso:

Colistimetato Accord 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).

Si deve prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

- Uso inalatorio

Colistimetato Accord 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).

Si deve prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l'uso corretto degli agenti antibatterici.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

- Somministrazione endovenosa:

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 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.

#### *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.

<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>Dose giornaliera</b>
< 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 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 posologici 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 colistimetatoa questi pazienti.

#### *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 $\leq$ 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 riportato 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 patologiche 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 vie intratecale non devono superare quelle consigliate per l'uso intraventricolare.

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

### Modo di somministrazione

Somministrare sodio colistimetato per via endovenosa tramite infusione lenta della durata di 30–60 minuti.

In soluzione acquosa, il sodio colistimetato 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 usando condizioni di assoluta asepsi (vedere paragrafo 6.6).

- Per via inalatoria:

E' opportuno che il sodio colistimetato (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 pertinenti linee guida cliniche sui regimi terapeutici, comprendenti la durata del trattamento, la periodicità e la co-somministrazione di altri antibiotici.

*Pazienti anziani*

Un aggiustamento della dose non è considerato necessario.

*Danno renale*

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

*Compromissione epatica*

Un aggiustamento della dose non è considerato necessario.

### Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

In soluzione acquosa, il sodio colistimetato 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 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 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 attiva= 12.500 UI/mg

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al sodio colistimetato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 < 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, vertigini, difficoltà di articolazione della parola, instabilità vasomotoria, disturbi della vista, confusione, psicosi e apnea. Deve essere eseguito un monitoraggio 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 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).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, per cui può essere considerato essenzialmente "privo di sodio".

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

L'uso concomitante di sodio colistimetato per via endovenosa con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o neurotossici deve essere intrapreso con la massima cautela.

Prestare cautela in caso di uso concomitante con altre forme farmaceutiche di sodio colistimetato, perché l'esperienza in merito è poca 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. 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 sodio colistimetato in concomitanza 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 sodio colistimetato, perché i loro effetti possono essere prolungati (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante 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).

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

##### Gravidanza

La sicurezza di sodio colistimetato durante la gravidanza non è stata stabilita. È stato evidenziato che il sodio colistimetato attraversa la barriera placentare e conseguentemente può esservi un rischio di tossicità fetale se somministrato a pazienti in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti per valutare l'effetto sulla riproduzione. Questo medicinale deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio è superiore al rischio potenziale.

##### Allattamento

Il sodio colistimetato è secreto nel latte materno e l'allattamento deve quindi essere evitato durante il trattamento.

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

In seguito al trattamento per via parenterale con sodio colistimetato sono stati riportati neurotossicità, caratterizzata da capogiro, confusione o disturbi visivi. I pazienti devono essere avvisati che, in presenza di questi effetti, non devono guidare veicoli o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### - *Patologie del sistema nervoso*

Capogiro, parestesia facciale transitoria, linguaggio indistinto, instabilità vasomotoria, disturbi visivi, confusione, psicosi e apnea.

La comparsa di manifestazioni di neurotossicità può essere associata alla presenza di elevate concentrazioni sieriche di sodio colistimetato, associate a sovradosaggio o alla mancata riduzione della dose nei pazienti con danno della funzionalità renale.

L'uso concomitante con bloccanti neuromuscolari curaromimetici o antibiotici con effetti neurotossici simili può portare anche allo sviluppo di neurotossicità. La riduzione della dose può alleviare i sintomi.

##### - *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Le reazioni avverse più comuni in seguito alla somministrazione di sodio colistimetato per inalazione sono tosse o broncospasmo (circa 10% dei pazienti), che si manifesta come oppressione toracica e che può essere rilevata con la diminuzione della FEV1.

##### - *Patologie renali e urinarie*

Sono state riportate reazioni avverse sulla funzionalità renale compromessa, di solito in seguito all'uso di dosi intramuscolari o endovenose più alte rispetto a quelle raccomandate in pazienti con normale funzionalità renale, o alla mancanza di riduzione della dose in pazienti con danno renale o durante l'uso concomitante di altri antibiotici nefrotossici. Questi effetti sono solitamente reversibili in seguito all'interruzione della terapia.

##### - *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, come eruzione cutanea. Qualora si verificano, il trattamento con sodio colistimetato deve essere interrotto.

Sono stati segnalati casi di mal di gola o infiammazione della bocca, che possono essere dovuti a fenomeni di ipersensibilità o candidosi.

È stata riportata irritazione locale al sito di somministrazione.

##### 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può provocare apnea, debolezza muscolare e danno renale. Non esiste un antidoto.

È possibile gestire il sovradosaggio tramite trattamento e misure di supporto destinate ad aumentare la clearance del sodio colistimetato, come ad es. inducendo una diuresi osmotica con mannitolo, emodialisi prolungata o dialisi peritoneale.



## 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. Le polimixine agiscono danneggiando la 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 amminoarabinosio. I batteri Gram-negativi naturalmente resistenti, come *Proteus mirabilis* e *Burkholderia cepacia*, presentano una sostituzione completa del lipide fosfato con etanolamina o amminoarabinosio.

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 il rapporto fAUC/ MIC sia correlato all'efficacia clinica.

#### **Beakpoints EUCAST (v 7.1 Gennaio 2017)**

	Sensibile (S)	Resistente (R) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/l

a I breakpoints sono validi 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.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (formerly <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>

<i>Burkholderia cepacia</i> e specie correlate
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

## 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 nella 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.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione della colistina in volontari sani è basso e corrisponde approssimativamente al liquido extracellulare (ECF). 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 (CSF) 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 solo in parte. La colistina è ampiamente riassorbita nel tubulo renale e può essere eliminata sia per via non renale sia attraverso metabolismo renale, con il rischio di accumulo nei reni. La clearance della colistina è ridotta in caso di danno 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

Non sono stati condotti studi di mutagenità o genotossicità.

Non sono stati riscontrati effetti avversi sulla fertilità o sulla riproduzione nei ratti a dosi di 9,3 mg/kg/die (0,30 volte la dose massima giornaliera nell'uomo espressa in mg/mm<sup>2</sup>). Tuttavia, gli studi sugli animali non sono sufficienti per valutare gli effetti sulla riproduzione.

Il sodio colistimetato somministrato per via intramuscolare a esemplari di coniglio durante l'organogenesi a dosi comprese tra 4,15 e 9,3 mg/kg ha provocato piede equinovaro rispettivamente nel 2,6% e nel 2,9% dei feti. Queste dosi corrispondono a 0,5 e 1,2 volte la dose massima giornaliera per l'uomo. Inoltre, alla dose di 9,3 mg/kg si osserva un maggior riassorbimento. Sodio colistimetato

non era teratogenico nei ratti alla dose di 4,15 o 9,3 mg/kg. Queste dosi sono 0,13 e 0,30 volte la dose massima giornaliera per l'uomo espressa in mg/mm<sup>2</sup>.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nessuno.

### **6.2 Incompatibilità**

L'aggiunta di soluzioni di sodio colistimetato ad altri antibiotici come eritromicina, tetraciclina e cefalotina può portare alla formazione di precipitato.

### **6.3 Periodo di validità**

#### **Prima dell'apertura:**

3 anni

L'idrolisi del colistimetato aumenta significativamente quando ricostituito e diluito al di sotto della sua concentrazione micellare critica di circa 80.000 UI per ml.

Soluzioni al di sotto di tale concentrazione devono essere usate immediatamente.

Le soluzioni ricostituite per iniezione in bolo o per nebulizzazione con una concentrazione  $\geq 80.000$  UI/ml sono chimicamente e fisicamente stabili nel flaconcino originale per 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il sistema di apertura/ricostituzione/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Soluzioni iniettabili che siano state diluite oltre il volume del flaconcino originale e/o con una concentrazione  $< 80.000$  UI/ml devono essere utilizzate immediatamente.

Con soluzioni per somministrazione intratecale e intraventricolare, il volume della soluzione somministrata non deve superare 1 ml (concentrazione del ricostituito di 125.000 UI/ml). La soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del prodotto dopo la ricostituzione/diluizione vedere paragrafo 6.3.

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

Il prodotto si presenta in flaconcini in vetro di tipo I da 10 ml sigillati con tappo di gomma clorobutilica siliconizzata di tipo I e protetti da una capsula removibile in alluminio da 20 mm con al centro un coperchio flip-off di plastica rossa.

Il prodotto si presenta in scatole di 10 flaconcini.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Per iniezione in bolo:

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

Per infusione:

Il contenuto del flaconcino ricostituito può essere diluito, generalmente con 50 ml di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml di soluzione iniettabile.

Per inalazione con nebulizzatore:

Ricostituire il contenuto del flaconcino con acqua per preparazioni iniettabili per ottenere una soluzione ipotonica oppure con una miscela al 50:50 di acqua per preparazioni iniettabili e soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per ottenere una soluzione isotonica oppure con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per ottenere una soluzione ipertonica.

Il volume della soluzione ricostituita deve corrispondere a quanto riportato nelle istruzioni per l'uso del nebulizzatore ed è solitamente non superiore a 4 ml.

Per somministrazione intratecale e intraventricolare:

Il volume somministrato non deve superare 1 ml (concentrazione del ricostituito di 125.000 UI/ml). Il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente.

Durante la ricostituzione agitare delicatamente per evitare la formazione di schiuma.

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata. Il residuo deve essere smaltito in accordo alla legislazione locale.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319, Pinner Road  
North Harrow, Middlesex,  
HA1 4HF  
Regno Unito

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

045312016 - "1.000.000 U.I. polvere per soluzione iniettabile/infusione" 10 flaconcini in vetro

045312028 - "2.000.000 U.I. polvere per soluzione iniettabile/infusione" 10 flaconcini in vetro

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**