

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colfinair, 1 Milione di Unità Internazionali, polvere per soluzione per nebulizzatore.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 1 milione di Unità Internazionali che equivalgono a 80 mg di colistimetato sodico.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per nebulizzatore.
Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colfinair 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 ≥ 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

Per uso inalatorio.

Per l'uso nei bambini al di sotto dei due anni, è raccomandato Pari LC SPRINT Baby con mascherina (erogatore rosso).

Il contenuto di una flaconcino di Colfinair 1 MUI deve essere disciolto in 3 ml di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) .

Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Caratteristiche di rilascio del farmaco previste come da studi *in vitro* con diversi sistemi di nebulizzazione di Colfinair 1 Milione di Unità Internazionali disciolto in 3 ml di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (min –max).

Tabella 1

Sistema di Nebulizzazione	PARI LC SPRINT con compressore PARI BOY S	Nebulizzatore eFlow <i>rapid</i>
Farmaco totale rilasciato	25 mg CMS (22,1 – 27,2)	27 mg CMS (19,9 – 30,5)
Particelle fini di massa < 5 µm	15 mg CMS (12,7 – 16,8)	18 mg CMS (13,0 – 20,8)
Velocità di rilascio del farmaco	4,6 mg CMS/ min (4,3 – 5,0)	7,0 mg CMS/ min (5,2 – 7,7)
Diametro aerodinamico medio di massa	3,8 µm (3,3 -4,3)	4,1 µm (4,0 – 4,4)
Deviazione standard geometrica	2,2	1,6

- Il tempo di nebulizzazione può incrementare durante i 60 cicli di nebulizzazione da circa 3 minuti a circa 4,5 minuti con il nebulizzatore portatile eFlow rapid.
- Il nebulizzatore deve essere mantenuto in posizione orizzontale durante l'inalazione.
- Il paziente deve sedere con il busto in posizione eretta durante l'inalazione. L'inalazione deve essere effettuata mantenendo un regolare ritmo respiratorio senza interruzioni.
- Il nebulizzatore deve essere pulito e disinfettato dopo l'uso come descritto nelle istruzioni per l'uso di ogni specifico nebulizzatore.

Non sono disponibili informazioni relative all'inalazione polmonare e ai modelli di deposito con nebulizzatori che non sono stati studiati durante il programma di sviluppo; l'uso di un nebulizzatore alternativo non testato può alterare il deposito del principio attivo in sede polmonare, questo a sua volta può alterare l'efficacia e la sicurezza del medicinale.

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 2 di conversione per CMS

Potenza		≈ massa di
UI	≈ mg CBA	CMS (mg)*
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
2.000.000	68	160
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Potenza nominale della sostanza farmacologica = 12.500 UI/mg

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla colistina o ad altre polimixine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tosse e broncospasmo

Tosse e broncospasmo possono verificarsi con l'inalazione di antibiotici.

È raccomandato somministrare la prima dose sotto controllo medico. È raccomandata la premedicazione con un broncodilatatore e ciò deve essere una prassi di routine, specialmente se essa è parte del regime terapeutico in uso dal paziente. Devono essere valutate le FEV₁ prima e dopo la somministrazione della dose. Se c'è prova di un'iper-reattività bronchiale indotta dal colistimetato sodico in un paziente che non ha ricevuto un pre-trattamento con broncodilatatori, il test deve essere ripetuto in un'occasione diversa usando un broncodilatatore. Segni di iper reattività bronchiale in presenza di un broncodilatatore possono essere indice di una reazione allergica e il trattamento con Colfinair deve essere interrotto. Il broncospasmo deve essere trattato come clinicamente indicato.

L'iper reattività bronchiale in risposta al colistimetato sodico si può sviluppare a seguito di un uso prolungato nel tempo e si raccomanda la valutazione delle FEV₁ prima e dopo il trattamento durante le visite cliniche ordinarie.

In caso di ipersensibilità alla dose e volume raccomandati una maggiore diluizione deve essere utilizzata aggiungendo circa 1-3 ml di soluzione isotonica salina alla dose e volume raccomandati.

Nefrotossicità/neurotossicità

Si possono manifestare nefrotossicità o neurotossicità se la dose parenterale raccomandata viene superata. Questo rischio è ridotto grazie alla bassa biodisponibilità durante l'inalazione, ma Colfinair

deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione renale. La comparsa di effetti neurotossici così come la funzione renale devono essere monitorate.

Nei bambini prematuri e nei neonati, deve essere prestata particolare attenzione dato che la funzione renale in questa popolazione è solo parzialmente sviluppata.

Compromissione renale

Il colistimetato sodico viene escreto per via renale ed è nefrotossico se vengono raggiunte concentrazioni sieriche elevate. Mentre ciò è improbabile durante la terapia con inalazione, si raccomanda la valutazione delle concentrazioni sieriche, in particolare nei pazienti con compromissione renale.

Resistenza microbica

Durante l'uso clinico è stata segnalata resistenza acquisita al colistimetato sodico da parte della *Pseudomonas aeruginosa* mucoide. Sui pazienti trattati a lungo termine devono essere eseguiti test di sensibilità, in visite cliniche regolari, e ogni volta in cui un paziente manifesti una riacutizzazione (vedere paragrafo 5.1).

Altro

Il colistimetato sodico deve essere utilizzato con estrema attenzione in pazienti affetti da miastenia grave a causa del potenziale rischio di blocco neuromuscolare indotto dal farmaco (vedere paragrafo 4.5).

Il colistimetato sodico deve essere utilizzato con estrema attenzione in pazienti affetti da porfiria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di colistimetato sodico con altri medicinali potenzialmente neurotossici e/o nefrotossici (es. cefalosporine, aminoglicosidi, ciclosporine) compresi quelli che sono somministrati per via e.v. o i.m. devono essere evitati.

Durante l'uso concomitante di narcotici per via inalatoria (es. etere, alotano), muscolo rilassanti e aminoglicosidi con colistimetato sodico, la comparsa di reazioni neurotossiche deve essere accuratamente monitorata a causa dell'effetto di prolungamento dell'inalazione di narcotici.

A causa degli effetti del colistimetato sodico sul rilascio dell'acetilcolina, l'uso di miorilassanti non depolarizzanti nei pazienti in trattamento con colistimetato sodico deve essere effettuato con estrema cautela poiché i loro effetti possono essere prolungati.

Il co-trattamento con colistimetato sodico e macrolidi come azitromicina, claritromicina e eritromicina o fluorochinoloni come la norfloxacin, ciprofloxacina e ofloxacina deve essere effettuato con cautela in pazienti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).

Si deve prestare attenzione all'uso concomitante con altre formulazioni a base colistimetato sodico in quanto è possibile che la tossicità si sommi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del colistimetato sodico in donne in gravidanza. Studi sulla dose singola in donne in gravidanza mostrano che il colistimetato sodico attraversa la barriera placentare e può esserci rischio di tossicità fetale se sono somministrate dosi ripetute in pazienti in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti del colistimetato sodico

sulla riproduzione e lo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Colistimetato sodico non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi il rischio potenziale per il feto.

Il colistimetato sodico è escreto nel latte materno. Colistimetato sodico deve essere somministrato alle donne in allattamento solo quando chiaramente indicato e il beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il bambino.

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

Colfinair ha moderata influenza sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari. Durante il trattamento con colistimetato sodico può verificarsi neurotossicità con possibilità di capogiri, confusione o disturbi della vista. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari se compaiono questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni, a seguito della nebulizzazione del colistimetato sodico sono la tosse e il broncospasmo in circa il 10% dei pazienti. In pazienti con fibrosi cistica trattati con iniezione e.v. o i.m. sono stati segnalati eventi neurologici in più del 27% dei pazienti.

Elenco tabulato degli effetti indesiderati

Effetti indesiderati da farmaco sono elencati nella tabella 3, in accordo alla classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno ogni classe organo/sistemica, gli effetti indesiderati da farmaco sono ordinati a seconda della frequenza, con l'evento più frequente per primo. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

In aggiunta, le corrispondenti categorie di frequenza, utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III):

Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La probabilità di effetti indesiderati può essere correlata all'età, alla funzione renale e alle condizioni del paziente.

Tabella 3 Effetti indesiderati

Classe organo sistemica	Categoria di Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi psichiatrici	Non nota	Stato confusionale Disturbi psicotici
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Capogiri Parestesia Disartria Squilibri del sistema nervoso autonomo
Patologie dell'occhio	Non nota	Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dolore faringolaringeo Irritazione faringolaringea Tosse

		Dispnea Sibilo Respiro affannoso Diminuzione del volume espiratorio forzato Apnea
Patologie renali e urinarie	Non nota	Insufficienza renale

Pazienti con grave compromissione renale che assumono alti dosaggi possono riscontrare effetti indesiderati noti con somministrazione intravenosa.

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 Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio può provocare debolezza muscolare, apnea e possibile arresto respiratorio così come insufficienza renale acuta caratterizzata da diminuita produzione di urina ed aumentata concentrazione sierica di BUN e creatinina.

Non sono disponibili antidoti specifici.

Trattamento

La gestione del sovradosaggio si effettua tramite un trattamento di supporto e provvedimenti mirati ad aumentare la velocità di eliminazione del colistimetato sodico, 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

Meccanismo di azione

Colistimetato sodico è un antibiotico polipeptide ciclico derivato da *Bacillus polymyxa var. colistinus*. Gli antibiotici polimixine sono agenti cationici che agiscono danneggiando la membrana cellulare. Gli effetti fisiologici risultanti sono letali per il batterio. Le polimixine sono selettive per i batteri Gram negativi che hanno la membrana esterna idrofobica.

Breakpoints

Sensibile (S) ≤ 4 mg/l

Resistente (R) ≥ 8 mg/l

Resistenza

I batteri resistenti sono caratterizzati da modificazione dei gruppi fosfati di liposaccaride che viene sostituito con etanolamina o aminoarabinosio. La resistenza naturale dei batteri Gram negativi come il *Proteus mirabilis* e la *Bulkholderia cepacia*, evidenziano una completa sostituzione dei loro lipidi fosfati con etanolamina o aminoarabinosio.

La resistenza acquisita da *Pseudomonas aeruginosa* mucoide al colistimetato sodico è stata segnalata essere di circa il 3%. Test di sensibilità devono essere effettuati in pazienti che sono trattati per periodi prolungati.

Resistenza crociata

È attesa una resistenza crociata tra colistimetato sodico e polymixina B. Siccome il meccanismo di azione delle polimixine è differente da quello degli altri agenti antibatterici, la resistenza al colistimetato sodico e alla polymixina, risultante dal solo meccanismo sopradescritto, non implica resistenza alle altre classi di farmaci.

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 di resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

Tabella 4

Specie comunemente sensibili
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Specie <i>Enterobacter</i> Specie <i>Klebsiella</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Specie <i>Brucella</i> <i>Burkholderia cepacia</i> e specie relative. Specie <i>Neisseria</i> Specie <i>Proteus</i> Specie <i>Providencia</i> Specie <i>Serratia</i> Anaerobi Tutti i microorganismi Gram positivi

Caratteristiche dell'Aerosol

PARI LC PLUS e PARI LC STAR sono i nebulizzatori che sono stati utilizzati in passato per nebulizzare il colistimetato sodico. Questi nebulizzatori a getto sono confrontati con *eFlow rapid* per la nebulizzazione di 1 Milione di Unità Internazionali di colistimetato sodico solubilizzati in 3 ml di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) in test *in vitro*.

Tabella 5

Nebulizzatore:	eFlow rapid	PARI LC PLUS	PARI LC STAR
Farmaco totale rilasciato [mg ± 95% CI*]	26,6 ± 1,62	26,0 ± 0,33	27,5 ± 2,06

Velocità di rilascio del farmaco [mg/min \pm 95% CI*]	7,0 \pm 0,39	4,3 \pm 0,14	3,2 \pm 0,27
--	----------------	----------------	----------------

*Intervallo di confidenza

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del tratto gastrointestinale è trascurabile.

Quando somministrato per via inalatoria, è stato descritto che l'assorbimento variabile può dipendere dalle dimensioni delle particelle nebulizzate, dal sistema di nebulizzazione e dallo stato dei polmoni. Studi su volontari sani e pazienti con differenti infezioni hanno evidenziato livelli sierici da zero a concentrazioni potenzialmente terapeutiche di 4mg/l o superiori. Inoltre la possibilità di un assorbimento sistemico deve sempre essere tenuta in mente quando si tratta un paziente per via inalatoria.

Distribuzione

Dopo la somministrazione a pazienti con fibrosi cistica di 7,5 mg/kg/die in differenti dosi somministrate per e.v. ogni 30 minuti, allo steady state la C_{max} determinata era 23 ± 6 mg/l e C_{min} a 8 h era $4,5 \pm 4$ mg/l.

In un altro studio in pazienti analoghi che ricevevano 2 MUI ogni 8 ore per 12 giorni la C_{max} era 12,9 mg/l (5,7 – 29,6 mg/l) e la C_{min} era 2,76 mg/l (1,0 – 6,2 mg/l). In volontari sani che ricevevano 150 mg (circa 2 Milioni di Unità Internazionali) in bolo per via iniettiva, è stato osservato un livello di picco sierico di 18mg/l 10 minuti dopo la iniezione.

Il legame con le proteine è basso. Le polymixine si concentrano in fegato, reni, cervello, cuore e muscoli. Uno studio in pazienti con fibrosi cistica fornisce il volume di distribuzione allo steady state di 0,09 l/kg.

Biotrasformazione

Colistimetato di sodio è convertito nella sua base *in vivo*. Dato che l'80% della dose può essere ritrovata in forma immutata nelle urine e non c'è escrezione biliare, può essere assunto che la rimanente quota di principio attivo è attiva nei tessuti. Il meccanismo è sconosciuto.

Eliminazione

La principale via di eliminazione dopo somministrazione parenterale è la escrezione renale con il 40% della dose parenterale ritrovata nelle urine entro 8 ore e circa l'80% nelle 24 ore. Poiché il colistimetato sodico è largamente escreto nelle urine, una riduzione della dose è richiesta nella compromissione renale per prevenire fenomeni di accumulo. Fare riferimento alla tabella al paragrafo 4.2. Dopo somministrazione endovenosa in adulti sani l'emivita di eliminazione è circa 1,5 ore. In uno studio in pazienti con fibrosi cistica trattati con una singola infusione endovenosa di 30 minuti l'emivita di eliminazione era $3,4 \pm 1,4$ ore.

L'eliminazione del colistimetato sodico dopo nebulizzazione non è stata studiata. Uno studio in pazienti con fibrosi cistica non consentiva di evidenziare colistimetato di sodio nelle urine dopo la inalazione di 1 Milione di Unità Internazionali due volte al giorno per tre mesi. La cinetica del colistimetato sodico sembra essere identica sia nei bambini sia negli adulti, inclusi gli anziani, con funzione renale normale. Sono disponibili dati limitati sull'uso nel neonato che suggeriscono come le cinetiche sono simili a quelle dei bambini e degli adulti ma la possibilità di più alti picchi di livelli sierici e di prolungata emivita deve essere considerata in questi pazienti e monitorati i livelli sierici.

Concentrazioni sieriche e parametri farmacocinetici in 5 pazienti che hanno ricevuto colistimetato di sodio per via inalatoria

Parametro	160 mg (circa 2 MUI) di CMS inalato
AUC ₀₋₄ (h/mg/l)	165,9 ± 76,5
C _{max} (mg/l)	0,051 ± 0,0244
t _{max} (h)	1,9 ± 1,2
Ka (h ⁻¹)	3,0 ± 1,8
t _{1/2} (h)	10,4 ± 3,6
Cl/F	0,27 ± 0,15

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sul potenziale rischio di genotossicità sono limitati e non sono disponibili dati di carcinogenesi per colistimetato sodico. Colistimetato sodico è stato evidenziato indurre aberrazione cromosomica in lifociti umani, *in vitro*. Questo effetto può essere relativo alla riduzione dell'indice mitotico, che è stato inoltre osservato.

Gli studi sulla tossicità riproduttiva nel ratto e nel topo non evidenziano proprietà teratogene. Tuttavia, il colistimetato sodico somministrato per via intramuscolare durante l'organogenesi in conigli a 4,15 e 9,3 mg/kg ha evidenziato deformità nel piede nel 2,6% e 2,9% dei feti rispettivamente. Queste dosi sono 0,5 e 1,2 volte le massime dosi giornaliere nell'uomo. In aggiunta, incremento del riassorbimento avveniva a 9,3 mg/kg.

Non ci sono altri dati preclinici di sicurezza di rilevanza per il prescrittore che sono aggiuntivi ai dati di sicurezza derivanti dal trattamento di pazienti esposti e già inclusi in altri paragrafi del RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mischiato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita:

L'idrolisi di colistimetato aumenta significativamente quando è 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.

Colfinair può essere conservato, dopo ricostituzione con soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per 24 ore al di sotto di 25°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 utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Seguire le istruzioni del produttore per il corretto utilizzo del nebulizzatore selezionato da utilizzare con Colfinair soluzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggerli dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

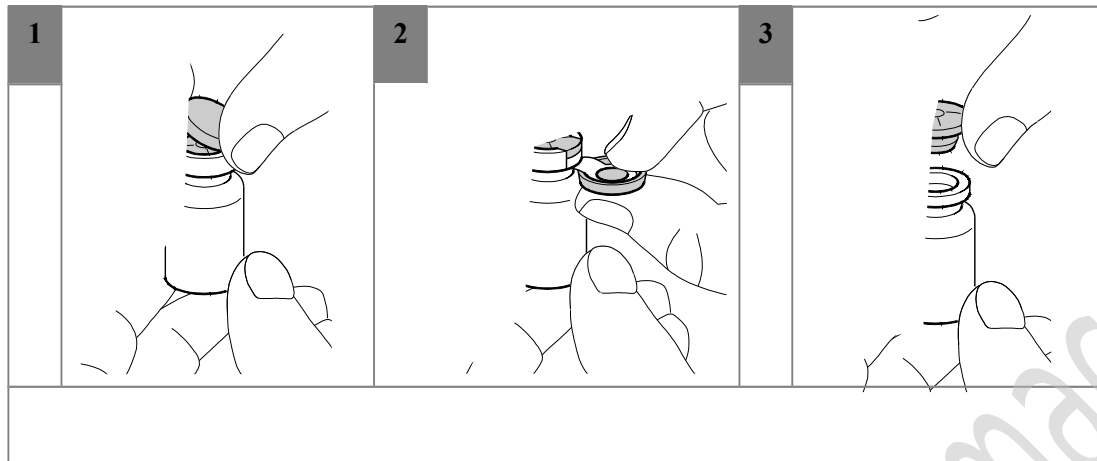
Colfinair 1 Milione di Unità Internazionali: 10 ml flaconcini di vetro trasparenti con tappo rosso con apertura a strappo.

Dimensione della confezione:

- Scatola di cartone contenente 8 astucci di cartone da 7 flaconcini ciascuno (56 flaconcini).
Più 2 astucci INQUA contenenti 30 flaconcini di NaCl 0,9% da 3 ml ognuno per inalazione (60 flaconcini).
Più nebulizzatore *eFlow rapid* portatile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La dose richiesta di Colfinair deve essere disciolta nel rispettivo volume di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Durante la ricostituzione, la soluzione deve essere agitata con cautela per evitare la formazione di schiuma. La risultante soluzione per nebulizzazione deve essere attentamente trasferita nel reservoir del nebulizzatore. Per ulteriori istruzioni sull'utilizzo consultare le istruzioni per l'uso del nebulizzatore.



- L'aspetto della soluzione dopo la ricostituzione deve risultare limpido.
- La nebulizzazione deve avvenire in una stanza ben ventilata.
- La soluzione è per utilizzo singolo e ogni rimanente soluzione deve essere eliminata.
- Per istruzioni maggiormente dettagliate sul device fare riferimento al manuale di istruzioni del nebulizzatore.
- Per istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARI Pharma GmbH
 Moosstrasse 3
 82319 Starnberg
 Germania

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

040651010 1 Milione UI polvere per soluzione per nebulizzatore- 56 flaconcini polvere +
 nebulizzatore + 60 flaconcini soluzione salina 0,9%

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 03 Dicembre 2012
 Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colfinair, 2 Milioni di Unità Internazionali, polvere per soluzione per nebulizzatore.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 2 milioni di Unità Internazionali che equivalgono a 160 mg di colistimetato sodico.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per nebulizzatore.
Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colfinair 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 ≥ 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

Per uso inalatorio.

Per l'uso nei bambini al di sotto dei due anni, è raccomandato Pari LC SPRINT Baby con mascherina. (erogatore rosso).

Il contenuto di una flaconcino di Colfinair 2 MUI deve essere disciolto in 4 ml di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) .

Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Caratteristiche di rilascio del farmaco previste come da studi *in vitro*) con diversi sistemi di nebulizzazione di Colfinair 2 Milioni di Unità Internazionali disciolto in 4 ml di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (min –max).

Tabella 6

Sistema di Nebulizzazione	PARI LC SPRINT con compressore PARI BOY S	Nebulizzatore eFlow <i>rapid</i>
Farmaco totale rilasciato	65 mg CMS (59,9 – 72,5)	58 mg CMS (54,6 – 62,5)
Particelle fini di massa < 5 µm	39,1 mg CMS (36,0 – 45,8)	40 mg CMS (36,8 – 43,2)
Velocità di rilascio del farmaco	6,7 mg CMS/ min (5,7 – 8,6)	9,5 mg CMS/ min (8,1 – 10,7)
Diametro aerodinamico medio di massa	4,1 µm (3,9 -4,4)	4,0 µm (3,8 – 4,3)
Deviazione standard geometrica	2,1	1,6

- Il tempo di nebulizzazione può incrementare durante i 60 cicli di nebulizzazione da circa 3 minuti a circa 4,5 minuti con il nebulizzatore portatile eFlow rapid.
- Il nebulizzatore deve essere mantenuto in posizione orizzontale durante l'inalazione.
- Il paziente deve sedere con il busto in posizione eretta durante l'inalazione. L'inalazione deve essere effettuata mantenendo un regolare ritmo respiratorio senza interruzioni.
- Il nebulizzatore deve essere pulito e disinfettato dopo l'uso come descritto nelle istruzioni per l'uso di ogni specifico nebulizzatore.

Non sono disponibili informazioni relative all'inalazione polmonare e ai modelli di deposito con nebulizzatori che non sono stati studiati durante il programma di sviluppo; l'uso di un nebulizzatore alternativo non testato può alterare il deposito del principio attivo in sede polmonare, questo a sua volta può alterare l'efficacia e la sicurezza del medicinale.

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 confusioni ed errori di somministrazione a causa dell'uso di diverse unità di misura della dose in termini di potenza. Negli USA e in altre parti del mondo, la dose è espressa in milligrammi di attività base della colistina (mg CBA).

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

Tabella 7 di conversione per CMS

Potenza		≈ massa di
UI	≈ mg CBA	CMS (mg)*
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
2.000.000	68	160
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Potenza nominale della sostanza farmacologica = 12.500 UI/mg

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla colistina o ad altre polimixine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tosse e broncospasmo

Tosse e broncospasmo possono verificarsi con l'inalazione di antibiotici.

È raccomandato somministrare la prima dose sotto controllo medico. È raccomandata la premedicazione con un broncodilatatore e ciò deve essere una prassi di routine, specialmente se essa è parte del regime terapeutico in uso dal paziente. Devono essere valutate le FEV₁ prima e dopo la somministrazione della dose. Se c'è prova di un'iper-reattività bronchiale indotta dal colistimetato sodico in un paziente che non ha ricevuto un pre-trattamento con broncodilatatori, il test deve essere ripetuto in un'occasione diversa usando un broncodilatatore. Segni di iper reattività bronchiale in presenza di un broncodilatatore possono essere indice di una reazione allergica e il trattamento con Colfinair deve essere interrotto. Il broncospasmo deve essere trattato come clinicamente indicato.

L'iper reattività bronchiale in risposta al colistimetato sodico si può sviluppare a seguito di un uso prolungato nel tempo e si raccomanda la valutazione delle FEV₁ prima e dopo il trattamento durante le visite cliniche ordinarie.

In caso di ipersensibilità alla dose e volume raccomandati una maggiore diluizione deve essere utilizzata aggiungendo circa 1-3 ml di soluzione isotonica salina alla dose e volume raccomandati.

Nefrotossicità/neurotossicità

Si possono manifestare nefrotossicità o neurotossicità se la dose parenterale raccomandata viene superata. Questo rischio è ridotto grazie alla bassa biodisponibilità durante l'inalazione, ma Colfinair

deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione renale. La comparsa di effetti neurotossici così come la funzione renale devono essere monitorate.

Nei bambini prematuri e nei neonati, deve essere prestata particolare attenzione dato che la funzione renale in questa popolazione è solo parzialmente sviluppata.

Compromissione renale

Il colistimetato sodico viene escreto per via renale ed è nefrotossico se vengono raggiunte concentrazioni sieriche elevate. Mentre ciò è improbabile durante la terapia con inalazione, si raccomanda la valutazione delle concentrazioni sieriche, in particolare nei pazienti con compromissione renale.

Resistenza microbica

Durante l'uso clinico è stata segnalata resistenza acquisita al colistimetato sodico da parte della *Pseudomonas aeruginosa* mucoide. Sui pazienti trattati a lungo termine devono essere eseguiti test di sensibilità, in visite cliniche regolari, e ogni volta in cui un paziente manifesti una riacutizzazione (vedere paragrafo 5.1).

Altro

Il colistimetato sodico deve essere utilizzato con estrema attenzione in pazienti affetti da miastenia grave a causa del potenziale rischio di blocco neuromuscolare indotto dal farmaco (vedere paragrafo 4.5).

Il colistimetato sodico deve essere utilizzato con estrema attenzione in pazienti affetti da porfiria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di colistimetato sodico con altri medicinali potenzialmente neurotossici e/o nefrotossici (es. cefalosporine, aminoglicosidi, ciclosporine) compresi quelli che sono somministrati per via e.v. o i.m. devono essere evitati.

Durante l'uso concomitante di narcotici per via inalatoria (es. etere, alotano), muscolo rilassanti e aminoglicosidi con colistimetato sodico, la comparsa di reazioni neurotossiche deve essere accuratamente monitorata a causa dell'effetto di prolungamento dell'inalazione di narcotici.

A causa degli effetti del colistimetato sodico sul rilascio dell'acetilcolina, l'uso di miorilassanti non depolarizzanti nei pazienti in trattamento con colistimetato sodico deve essere effettuato con estrema cautela poiché i loro effetti possono essere prolungati.

Il co-trattamento con colistimetato sodico e macrolidi come azitromicina, claritromicina e eritromicina o fluorochinoloni come la norfloxacin, ciprofloxacina e ofloxacina deve essere effettuato con cautela in pazienti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).

Si deve prestare attenzione all'uso concomitante con altre formulazioni a base colistimetato sodico in quanto è possibile che la tossicità si sommi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del colistimetato sodico in donne in gravidanza. Studi sulla dose singola in donne in gravidanza mostrano che il colistimetato sodico attraversa la barriera placentare e può esserci rischio di tossicità fetale se sono somministrate dosi ripetute in pazienti in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti del colistimetato sodico

sulla riproduzione e lo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Colistimetato sodico non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi il rischio potenziale per il feto.

Il colistimetato sodico è escreto nel latte materno. Colistimetato sodico deve essere somministrato alle donne in allattamento solo quando chiaramente indicato e il beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il bambino.

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

Colfinair ha moderata influenza sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari. Durante il trattamento con colistimetato sodico può verificarsi neurotossicità con possibilità di capogiri, confusione o disturbi della vista. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari se compaiono questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni, a seguito della nebulizzazione del colistimetato sodico sono la tosse e il broncospasmo in circa il 10% dei pazienti. In pazienti con fibrosi cistica trattati con iniezione e.v. o i.m. sono stati segnalati eventi neurologici in più del 27% dei pazienti.

Elenco tabulato degli effetti indesiderati

Effetti indesiderati da farmaco sono elencati nella tabella 3, in accordo alla classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno ogni classe organo/sistemica, gli effetti indesiderati da farmaco sono ordinati a seconda della frequenza, con l'evento più frequente per primo. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

In aggiunta, le corrispondenti categorie di frequenza, utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III):

Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La probabilità di effetti indesiderati può essere correlata all'età, alla funzione renale e alle condizioni del paziente.

Tabella 8 Effetti indesiderati

Classe organo sistemica	Categoria di Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi psichiatrici	Non nota	Stato confusionale Disturbi psicotici
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Capogiri Parestesia Disartria Squilibri del sistema nervoso autonomo
Patologie dell'occhio	Non nota	Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dolore faringolaringeo Irritazione faringolaringea Tosse

		Dispnea Sibilo Respiro affannoso Diminuzione del volume espiratorio forzato Apnea
Patologie renali e urinarie	Non nota	Insufficienza renale

Pazienti con grave compromissione renale che assumono alti dosaggi possono riscontrare effetti indesiderati noti con somministrazione intravenosa.

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 Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio può provocare debolezza muscolare, apnea e possibile arresto respiratorio così come insufficienza renale acuta caratterizzata da diminuita produzione di urina ed aumentata concentrazione sierica di BUN e creatinina.

Non sono disponibili antidoti specifici.

Trattamento

La gestione del sovradosaggio si effettua tramite un trattamento di supporto e provvedimenti mirati ad aumentare la velocità di eliminazione del colistimetato sodico, 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

Meccanismo di azione

Colistimetato sodico è un antibiotico polipeptide ciclico derivato da *Bacillus polymyxa var. colistinus*. Gli antibiotici polimixine sono agenti cationici che agiscono danneggiando la membrana cellulare. Gli effetti fisiologici risultanti sono letali per il batterio. Le polimixine sono selettive per i batteri Gram negativi che hanno la membrana esterna idrofobica.

Breakpoints

Sensibile (S) ≤ 4 mg/l

Resistente (R) ≥ 8 mg/l

Resistenza

I batteri resistenti sono caratterizzati da modificazione dei gruppi fosfati di liposaccaride che viene sostituito con etanolamina o aminoarabinosio. La resistenza naturale dei batteri Gram negativi come il *Proteus mirabilis* e la *Bulkholderia cepacia*, evidenziano una completa sostituzione dei loro lipidi fosfati con etanolamina o aminoarabinosio.

La resistenza acquisita da *Pseudomonas aeruginosa* mucoide al colistimetato sodico è stata segnalata essere di circa il 3%. Test di sensibilità devono essere effettuati in pazienti che sono trattati per periodi prolungati.

Resistenza crociata

È attesa una resistenza crociata tra colistimetato sodico e polymixina B. Siccome il meccanismo di azione delle polimixine è differente da quello degli altri agenti antibatterici, la resistenza al colistimetato sodico e alla polymixina, risultante dal solo meccanismo sopradescritto, non implica resistenza alle altre classi di farmaci.

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 di resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

Tabella 9

Specie comunemente sensibili
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Specie <i>Enterobacter</i> Specie <i>Klebsiella</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Specie <i>Brucella</i> <i>Burkholderia cepacia</i> e specie relative. Specie <i>Neisseria</i> Specie <i>Proteus</i> Specie <i>Providencia</i> Specie <i>Serratia</i> Anaerobi Tutti i microorganismi Gram positivi

Caratteristiche dell'Aerosol

PARI LC PLUS e PARI LC STAR sono i nebulizzatori che sono stati utilizzati in passato per nebulizzare il colistimetato sodico. Questi nebulizzatori a getto sono confrontati con *eFlow rapid* per la nebulizzazione di 2 Milioni di Unità Internazionali di colistimetato sodico solubilizzati in 4 ml di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) in test *in vitro*.

Tabella 10

Nebulizzatore:	eFlow rapid	PARI LC PLUS	PARI LC STAR
Farmaco totale rilasciato	57,8 ± 1,56	61,3 ± 1,25	60,1 ± 1,20

[mg ± 95% CI*]			
Velocità di rilascio del farmaco [mg/min ± 95% CI*]	9,5 ± 0,51	6,6 ± 0,41	4,1 ± 0,15

*Intervallo di confidenza

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento del tratto gastrointestinale è trascurabile.

Quando somministrato per via inalatoria, è stato descritto che l'assorbimento variabile può dipendere dalle dimensioni delle particelle nebulizzate, dal sistema di nebulizzazione e dallo stato dei polmoni. Studi su volontari sani e pazienti con differenti infezioni hanno evidenziato livelli sierici da zero a concentrazioni potenzialmente terapeutiche di 4mg/l o superiori. Inoltre la possibilità di un assorbimento sistemico deve sempre essere tenuta in mente quando si tratta un paziente per via inalatoria.

Distribuzione

Dopo la somministrazione a pazienti con fibrosi cistica di 7,5 mg/kg/die in differenti dosi somministrate per e.v. ogni 30 minuti, allo steady state la C_{max} determinata era 23 ± 6 mg/l e C_{min} a 8 h era $4,5 \pm 4$ mg/l.

In un altro studio in pazienti analoghi che ricevevano 2 MUI ogni 8 ore per 12 giorni la C_{max} era 12,9 mg/l (5,7 – 29,6 mg/l) e la C_{min} era 2,76 mg/l (1,0 – 6,2 mg/l). In volontari sani che ricevevano 150 mg (circa 2 Milioni di Unità Internazionali) in bolo per via iniettiva, è stato osservato un livello di picco sierico di 18mg/l 10 minuti dopo la iniezione.

Il legame con le proteine è basso. Le polymixine si concentrano in fegato, reni, cervello, cuore e muscoli. Uno studio in pazienti con fibrosi cistica fornisce il volume di distribuzione allo steady state di 0,09 l/kg.

Biotrasformazione

Colistimetato di sodio è convertito nella sua base *in vivo*. Dato che l'80% della dose può essere ritrovata in forma imm modificata nelle urine e non c'è escrezione biliare, può essere assunto che la rimanente quota di principio attivo è attiva nei tessuti. Il meccanismo è sconosciuto.

Eliminazione

La principale via di eliminazione dopo somministrazione parenterale è la escrezione renale con il 40% della dose parenterale ritrovata nelle urine entro 8 ore e circa l'80% nelle 24 ore. Poiché il colistimetato sodico è largamente escreto nelle urine, una riduzione della dose è richiesta nella compromissione renale per prevenire fenomeni di accumulo. Fare riferimento alla tabella al paragrafo 4.2. Dopo somministrazione endovenosa in adulti sani l'emivita di eliminazione è circa 1,5 ore. In uno studio in pazienti con fibrosi cistica trattati con una singola infusione endovenosa di 30 minuti l'emivita di eliminazione era $3,4 \pm 1,4$ ore.

L'eliminazione del colistimetato sodico dopo nebulizzazione non è stata studiata. Uno studio in pazienti con fibrosi cistica non consentiva di evidenziare colistimetato di sodio nelle urine dopo la inalazione di 1 Milione di Unità Internazionali due volte al giorno per tre mesi. La cinetica del colistimetato sodico sembra essere identica sia nei bambini sia negli adulti, inclusi gli anziani, con funzione renale normale. Sono disponibili dati limitati sull'uso nel neonato che suggeriscono come le cinetiche sono simili a quelle dei bambini e degli adulti ma la possibilità di più alti picchi di livelli sierici e di prolungata emivita deve essere considerata in questi pazienti e monitorati i livelli sierici.

Concentrazioni sieriche e parametri farmacocinetici in 5 pazienti che hanno ricevuto colistimetato di sodio per via inalatoria

Parametro	160 mg (circa 2 MUI) di CMS inalato
AUC ₀₋₄ (h/mg/l)	165,9 ± 76,5
C _{max} (mg/l)	0,051 ± 0,0244
t _{max} (h)	1,9 ± 1,2
Ka (h ⁻¹)	3,0 ± 1,8
t _{1/2} (h)	10,4 ± 3,6
Cl/F	0,27 ± 0,15

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sul potenziale rischio di genotossicità sono limitati e non sono disponibili dati di carcinogenesi per colistimetato sodico. Colistimetato sodico è stato evidenziato indurre aberrazione cromosomica in lifociti umani, *in vitro*. Questo effetto può essere relativo alla riduzione dell'indice mitotico, che è stato inoltre osservato.

Gli studi sulla tossicità riproduttiva nel ratto e nel topo non evidenziano proprietà teratogene. Tuttavia, il colistimetato sodico somministrato per via intramuscolare durante l'organogenesi in conigli a 4,15 e 9,3 mg/kg ha evidenziato deformità nel piede nel 2,6% e 2,9% dei feti rispettivamente. Queste dosi sono 0,5 e 1,2 volte le massime dosi giornaliere nell'uomo. In aggiunta, incremento del riassorbimento avveniva a 9,3 mg/kg.

Non ci sono altri dati preclinici di sicurezza di rilevanza per il prescrittore che sono aggiuntivi ai dati di sicurezza derivanti dal trattamento di pazienti esposti e già inclusi in altri paragrafi del RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mischiato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita:

L'idrolisi di colistimetato aumenta significativamente quando è 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.

Colfinair può essere conservato, dopo ricostituzione con soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per 24 ore al di sotto di 25°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 utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Seguire le istruzioni del produttore per il corretto utilizzo del nebulizzatore selezionato da utilizzare con Colfinair soluzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggerli dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

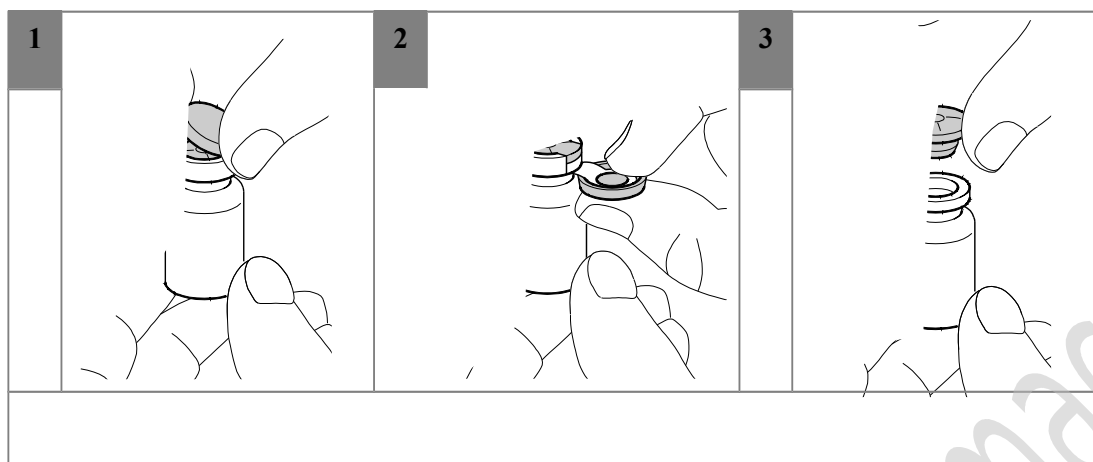
Colfinair 2 Milioni di Unità Internazionali: 10 ml flaconcini di vetro trasparenti con tappo color lavanda con apertura a strappo.

Dimensione della confezione:

- Scatola di cartone contenente 8 astucci di cartone da 7 flaconcini ciascuno (56 flaconcini).
Più 2 astucci INQUA contenenti 30 flaconcini di NaCl 0,9% da 4 ml ognuno per inalazione (60 flaconcini).
Più nebulizzatore *eFlow rapid* portatile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La dose richiesta di Colfinair deve essere disciolta nel rispettivo volume di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Durante la ricostituzione, la soluzione deve essere agitata con cautela per evitare la formazione di schiuma. La risultante soluzione per nebulizzazione deve essere attentamente trasferita nel reservoir del nebulizzatore. Per ulteriori istruzioni sull'utilizzo consultare le istruzioni per l'uso del nebulizzatore.



- L'aspetto della soluzione dopo la ricostituzione deve risultare limpido.
- La nebulizzazione deve avvenire in una stanza ben ventilata.
- La soluzione è per utilizzo singolo e ogni rimanente soluzione deve essere eliminata.
- Per istruzioni maggiormente dettagliate sul device fare riferimento al manuale di istruzioni del nebulizzatore.
- Per istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARI Pharma GmbH
 Moosstrasse 3
 82319 Starnberg
 Germania

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

040651022 2 Milioni UI polvere per soluzione per nebulizzatore- 56 flaconcini polvere +
 nebulizzatore + 60 flaconcini soluzione salina 0,9%

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 03 Dicembre 2012
 Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO