

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colistimetato Xellia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: nessuno.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

La polvere è da bianca a biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

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

Adulti e adolescenti

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

Nei pazienti in condizioni critiche deve essere somministrata una dose di carico di 9 MUI.

L'intervallo più idoneo fino alla prima dose di mantenimento non è stato stabilito.

UK-H-5099-01-DC

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Compromissione renale

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

Le seguenti modifiche alla dose sono riportate a scopo orientativo.

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

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

MUI = milioni di UI

Emodialisi ed emo(dia)filtrazione continua

La colistina appare dializzabile tramite metodi convenzionali di emodialisi ed emo(dia)filtrazione 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 sostitutiva renale. Non è possibile formulare raccomandazioni posologiche definitive. I seguenti regimi terapeutici possono essere presi in considerazione.

Emodialisi

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

Giorni di emodialisi: 3 MUI/die nei giorni di emodialisi, da somministrare dopo la seduta emodialitica.

Si consigliano due somministrazioni giornaliere.

CVVHF/ CVVHDF

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

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Bambini ≤ 40 kg

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

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

È stato segnalato l'uso di dosi > 150.000 UI/kg/die in bambini con fibrosi cistica. Non sono disponibili dati sull'uso o sull'entità di dosi di carico in bambini in condizioni critiche.

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

Somministrazione intratecale e intraventricolare

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

Via intraventricolare

125.000 UI/die

Le dosi somministrate per 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 Colistimetato Xellia per via endovenosa tramite infusione lenta della durata di 30-60 minuti.

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

Tabella di conversione

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

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

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

Tabella di conversione per CMS

Potenza		≈ massa di CMS (mg)*
UI	≈ mg CBA	
12.500	0,4	1

150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

*Potenza nominale della sostanza farmacologica = 12.500 UI/mg

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altre polimixine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

È stato osservato che concentrazioni sieriche elevate di colistimetato di sodio, che possono essere dovute a sovradosaggio o a mancata riduzione della posologia in pazienti con compromissione renale, inducono effetti neurotossici come parestesia facciale, debolezza muscolare, vertigine, difficoltà di

articolazione della parola, instabilità vasomotoria, disturbi della vista, confusione, psicosi e apnea. I pazienti devono essere monitorati in merito alla eventuale comparsa di parestesie periorali e di parestesie alle estremità che sono segni di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti del colistimetato sodico sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non mostrano effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza nella gravidanza umana. Gli studi sugli animali non sono sufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). È stato evidenziato che il colistimetato sodico attraversa la placenta e conseguentemente esiste il potenziale di tossicità fetale in caso di somministrazione durante la gravidanza. Pertanto, Colistimetato Xellia deve essere somministrato in gravidanza solo se i benefici superano i rischi potenziali.

Allattamento

Il colistimetato sodico viene escreto nel latte materno, pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato durante la terapia.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa riferita più comunemente è la compromissione della funzionalità renale, più raramente l'insufficienza renale, in genere successivamente all'uso di dosi superiori a quelle raccomandate in pazienti con funzionalità renale normale o alla mancata riduzione della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale oppure quando il farmaco è usato in concomitanza con altri antibiotici nefrotossici. L'effetto è solitamente reversibile con l'interruzione della terapia, ma raramente può essere necessario un intervento terapeutico (terapia di sostituzione renale).

È stato segnalato che concentrazioni sieriche elevate di colistimetato sodico, che possono essere associate a sovradosaggio o alla mancanza di riduzione della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale, inducono effetti neurotossici quali parestesia facciale, debolezza muscolare, vertigini, linguaggio indistinto, instabilità vasomotoria, disturbi visivi, confusione, psicosi e apnea. L'uso concomitante con miorilassanti non depolarizzanti o antibiotici con effetti neurotossici simili può altresì causare neurotossicità. La riduzione della dose di colistimetato sodico può alleviare i sintomi.

È nota la comparsa di reazioni di ipersensibilità quali eruzione cutanea o angioedema. Nel caso in cui si manifestino queste reazioni, interrompere il trattamento con colistimetato sodico.

Le reazioni avverse sono riportate di seguito in forma tabulare, suddivise in funzione della classificazione per sistemi e organi e della frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema corporeo	Frequenza	Reazione avversa segnalata
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni di ipersensibilità quali eruzione cutanea o angioedema
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neurotossicità quale parestesia facciale, della bocca e peri-orale, cefalea e debolezza muscolare
	Non nota	Capogiro Atassia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Prurito
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Compromissione della funzionalità renale dimostrata dall'aumento della creatinina ematica e/o dell'urea e/o dalla riduzione della clearance della creatinina renale
	Rara	Insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Reazione in sede di iniezione

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare danno renale, insufficienza renale, apnea, debolezza muscolare, vertigini, linguaggio indistinto, instabilità vasomotoria, disturbi visivi, confusione e psicosi.

Non è disponibile un antidoto.

La gestione del sovradosaggio prevede trattamento di supporto e misure destinate ad aumentare la clearance del colistimetato sodico, quali induzione di una diuresi osmotica con mannitolo, dialisi peritoneale o emodialisi prolungata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: J01XB01

Meccanismo d'azione

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

Resistenza

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

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

Correlazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Concentrazioni limite EUCAST

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

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

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per determinate specie ed è consigliabile avere informazioni locali sulla resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario,

deve essere richiesto il parere di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità del medicinale, almeno in alcuni tipi di infezione.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le informazioni sulla farmacocinetica del colistimetato di sodio (CMS) e della colistina sono limitate. Alcuni dati indicano che, nei pazienti in condizioni critiche, la farmacocinetica è differente da quella osservata in pazienti con squilibri fisiologici meno gravi e in volontari sani. I dati seguenti si basano su studi condotti con il metodo HPLC per determinare le concentrazioni plasmatiche di CMS/colistina.

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

renale tramite filtrazione glomerulare. Nei soggetti sani, il 60 %-70 % del CMS è escreto immodificato nelle urine entro 24 ore.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati sulla genotossicità potenziale sono limitati e non sono disponibili dati di cancerogenicità per il colistimetato sodico. *In vitro*, il colistimetato sodico ha mostrato di indurre aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani. Questo effetto può essere correlato a una riduzione dell'indice mitotico, che è stata anch'essa osservata.

Gli studi di tossicità della riproduzione condotti nei ratti e nei topi non indicano potenziale di teratogenicità. Tuttavia, nei conigli, il colistimetato sodico somministrato per via intramuscolare durante l'organogenesi in dosi di 4,15 e 9,3 mg/kg ha determinato piede torto congenito 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. Si è inoltre verificato un maggiore riassorbimento alla dose di 9,3 mg/kg.

Non si sono osservati effetti sulla fertilità nel topo o nel ratto a dosi endovenose di un massimo di 25 mg/kg/giorno.

Non esistono altri dati preclinici di sicurezza rilevanti per i medici, che si aggiungano ai dati di sicurezza provenienti dall'esposizione dei pazienti e già inclusi in altri paragrafi del RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Integro:

2 anni

Dopo la ricostituzione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente.

Dal punto di vista microbiologico, le soluzioni devono essere utilizzate immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le

condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare normalmente le 24 ore a 2°C -8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia stata eseguita in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è fornito in flaconcini di vetro trasparente di tipo I, sigillati con un tappo in gomma clorobutilica siliconizzata di tipo I e protetti da un capsula di chiusura a strappo in alluminio da 20 mm che incorpora una sommità centrale di plastica rossa di tipo flip-up. Il prodotto è fornito in confezioni da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso.

Colistimetato Xellia deve essere ricostituito, in condizioni asettiche, con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o acqua per preparazioni iniettabili, per produrre una soluzione trasparente da incolore a giallo chiaro. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere diluita fino a un volume adatto per l'infusione nell'arco di 30 minuti, utilizzando una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato o alterazioni della colorazione. La soluzione deve essere utilizzata esclusivamente se è trasparente e priva di particelle.

Le soluzioni devono essere utilizzate immediatamente dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 4.2).

Per le informazioni relative alla stabilità del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Copenhagen S
Danimarca

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

042399016 - "1 Milione U.I. Polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 10
Flaconcini in vetro

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari

**Colistimetato Xellia
colistimetato sodico**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colistimetato Xellia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: nessuno.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

La polvere è da bianca a biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

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

Adulti e adolescenti

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

Nei pazienti in condizioni critiche deve essere somministrata una dose di carico di 9 MUI.

L'intervallo più idoneo fino alla prima dose di mantenimento non è stato stabilito.

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

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

Compromissione renale

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

Le seguenti modifiche alla dose sono riportate a scopo orientativo.

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

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

MUI = milioni di UI

Emodialisi ed emo(dia)filtrazione continua

La colistina appare dializzabile tramite metodi convenzionali di emodialisi ed emo(dia)filtrazione 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 sostitutiva renale. Non è possibile formulare raccomandazioni posologiche definitive. I seguenti regimi terapeutici possono essere presi in considerazione.

Emodialisi

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

Giorni di emodialisi: 3 MUI/die nei giorni di emodialisi, da somministrare dopo la seduta emodialitica.

Si consigliano due somministrazioni giornaliere.

CVVHF/ CVVHDF

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

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Bambini ≤ 40 kg

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

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

È stato segnalato l'uso di dosi >150.000 UI/kg/die in bambini con fibrosi cistica. Non sono disponibili dati sull'uso o sull'entità di dosi di carico in bambini in condizioni critiche.

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

Somministrazione intratecale e intraventricolare

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

Via intraventricolare

125.000 UI/die

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

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

Modo di somministrazione

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

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

Tabella di conversione

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

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

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

Tabella di conversione per CMS

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

*Potenza nominale della sostanza farmacologica = 12.500 UI/mg

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altre polimixine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

È stato osservato che concentrazioni sieriche elevate di colistimetato di sodio, che possono essere dovute a sovradosaggio o a mancata riduzione della posologia in pazienti con compromissione renale, inducono effetti neurotossici come parestesia facciale, debolezza muscolare, vertigine, difficoltà di articolazione della parola, instabilità vasomotoria, disturbi della vista, confusione, psicosi e apnea. I pazienti devono essere monitorati in merito alla eventuale comparsa di parestesie periorali e di parestesie alle estremità che sono segni di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti del colistimetato sodico sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non mostrano effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza nella gravidanza umana. Gli studi sugli animali non sono sufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). È stato evidenziato che il colistimetato sodico attraversa la placenta e conseguentemente esiste il potenziale di tossicità fetale in caso di somministrazione durante la gravidanza. Pertanto, Colistimetato Xellia deve essere somministrato in gravidanza solo se i benefici superano i rischi potenziali.

Allattamento

Il colistimetato sodico viene escreto nel latte materno, pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato durante la terapia.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa riferita più comunemente è la compromissione della funzionalità renale, più raramente l'insufficienza renale, in genere successivamente all'uso di dosi superiori a quelle raccomandate in pazienti con

funzionalità renale normale o alla mancata riduzione della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale oppure quando il farmaco è usato in concomitanza con altri antibiotici nefrotossici. L'effetto è solitamente reversibile con l'interruzione della terapia, ma raramente può essere necessario un intervento terapeutico (terapia di sostituzione renale).

È stato segnalato che concentrazioni sieriche elevate di colistimetato sodico, che possono essere associate a sovradosaggio o alla mancanza di riduzione della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale, inducono effetti neurotossici quali parestesia facciale, debolezza muscolare, vertigini, linguaggio indistinto, instabilità vasomotoria, disturbi visivi, confusione, psicosi e apnea. L'uso concomitante con miorilassanti non depolarizzanti o antibiotici con effetti neurotossici simili può altresì causare neurotossicità. La riduzione della dose di colistimetato sodico può alleviare i sintomi.

È nota la comparsa di reazioni di ipersensibilità quali eruzione cutanea o angioedema. Nel caso in cui si manifestino queste reazioni, interrompere il trattamento con colistimetato sodico.

Le reazioni avverse sono riportate di seguito in forma tabulare, suddivise in funzione della classificazione per sistemi e organi e della frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema corporeo	Frequenza	Reazione avversa segnalata
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni di ipersensibilità quali eruzione cutanea o angioedema
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neurotossicità quale parestesia facciale, della bocca e peri-orale, cefalea e debolezza muscolare
	Non nota	Capogiro Atassia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Prurito
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Compromissione della funzionalità renale dimostrata dall'aumento della creatinina ematica e/o dell'urea e/o dalla riduzione della clearance della creatinina renale
	Rara	Insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Reazione in sede di iniezione

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare danno renale, insufficienza renale, apnea, debolezza muscolare, vertigini, linguaggio indistinto, instabilità vasomotoria, disturbi visivi, confusione e psicosi.

Non è disponibile un antidoto.

La gestione del sovradosaggio prevede trattamento di supporto e misure destinate ad aumentare la clearance del colistimetato sodico, quali induzione di una diuresi osmotica con mannitolo, dialisi peritoneale o emodialisi prolungata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: J01XB01

Meccanismo d'azione

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

Resistenza

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

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

Correlazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Concentrazioni limite EUCAST

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

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

Sensibilità

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le informazioni sulla farmacocinetica del colistimetato di sodio (CMS) e della colistina sono limitate. Alcuni dati indicano che, nei pazienti in condizioni critiche, la farmacocinetica è differente da quella osservata in pazienti con squilibri fisiologici meno gravi e in volontari sani. I dati seguenti si basano su studi condotti con il metodo HPLC per determinare le concentrazioni plasmatiche di CMS/colistina.

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati sulla genotossicità potenziale sono limitati e non sono disponibili dati di cancerogenicità per il colistimetato sodico. *In vitro*, il colistimetato sodico ha mostrato di indurre aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani. Questo effetto può essere correlato a una riduzione dell'indice mitotico, che è stata anch'essa osservata.

Gli studi di tossicità della riproduzione condotti nei ratti e nei topi non indicano potenziale di teratogenicità. Tuttavia, nei conigli, il colistimetato sodico somministrato per via intramuscolare durante l'organogenesi in dosi di 4,15 e 9,3 mg/kg ha determinato piede torto congenito 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. Si è inoltre verificato un maggiore riassorbimento alla dose di 9,3 mg/kg.

Non si sono osservati effetti sulla fertilità nel topo o nel ratto a dosi endovenose di un massimo di 25 mg/kg/giorno.

Non esistono altri dati preclinici di sicurezza rilevanti per i medici, che si aggiungano ai dati di sicurezza provenienti dall'esposizione dei pazienti e già inclusi in altri paragrafi del RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Integro:

2 anni

Dopo la ricostituzione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente.

Dal punto di vista microbiologico, le soluzioni devono essere utilizzate immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare normalmente le 24 ore a 2°C -8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia stata eseguita in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto è fornito in flaconcini di vetro trasparente di tipo I, sigillati con un tappo in gomma clorobutilica siliconizzata di tipo I e protetti da un capsula di chiusura a strappo in alluminio da 20 mm che incorpora una sommità centrale di plastica rossa di tipo flip-up. Il prodotto è fornito in confezioni da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso.

Colistimetato Xellia deve essere ricostituito, in condizioni asettiche, con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o acqua per preparazioni iniettabili, per produrre una soluzione trasparente da incolore a giallo chiaro. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere diluita fino a un volume adatto per l'infusione nell'arco di 30 minuti, utilizzando una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato o alterazioni della colorazione. La soluzione deve essere utilizzata esclusivamente se è trasparente e priva di particelle.

Le soluzioni devono essere utilizzate immediatamente dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 4.2).

Per le informazioni relative alla stabilità del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Copenhagen S

Danimarca

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042399016 - "1 Milione U.I. Polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 10
Flaconcini in vetro

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco