

Allegato III

**Modifiche a paragrafi rilevanti del riassunto delle caratteristiche del
prodotto e del foglio illustrativo**

Modifiche approvate dal CHMP alle informazioni sul prodotto per medicinali iniettabili o per infusione contenenti CMS

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nota: sostituire il testo di questo paragrafo con il testo seguente

[Nome del prodotto] 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.

Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nota: sostituire il testo di questo paragrafo con il testo seguente

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

MUI = milioni 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.

Nota: le seguenti raccomandazioni posologiche per la somministrazione intratecale e intraventricolare devono essere incluse nell'RCP, perché l'attuale forma farmaceutica di tutti i prodotti inclusi nella procedura è idonea a tali vie di somministrazione (sulla base del pH, dell'assenza di conservanti e

antiossidanti e del volume iniettabile).

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 [Nome del prodotto] 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

Paragrafo 4.3 Controindicazioni

Nota: qualsiasi eventuale controindicazione nella miastenia grave deve essere cancellata e sostituita da un'avvertenza nel paragrafo 4.4, come riportato in basso.

Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nota: il testo di questo paragrafo deve essere rivisto per l'RCP di tutti i prodotti contenenti CMS/colistina destinati alla somministrazione endovenosa e deve contenere le seguenti avvertenze:

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.

Nota: se la somministrazione intratecale è inclusa nell'RCP del proprio prodotto, deve essere incluso anche il testo seguente:

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).

Paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: il testo di questo paragrafo deve essere rivisto per gli RCP di tutti i prodotti contenenti CMS/colistina destinati alla somministrazione endovenosa e deve contenere le seguenti dichiarazioni:

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 [Nome del prodotto] congiuntamente con medicinali che notoriamente inibiscono o inducono gli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci o che costituiscono substrati dei meccanismi di trasporto renale.

A causa degli effetti della colistina sul rilascio di acetilcolina, i miorellassanti non depolarizzanti devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che ricevono 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).

Paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Nota: il testo di questo paragrafo deve essere rivisto per gli RCP di tutti i prodotti contenenti CMS/colistina destinati alla somministrazione endovenosa e deve contenere le seguenti dichiarazioni:

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 spp</i>	S≤4	R>4 mg/L

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

Sensibilità

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

Specie comunemente sensibili
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può 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 spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Serratia spp</i>

Paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nota: il testo di questo paragrafo deve essere rivisto per gli RCP di tutti i prodotti contenenti CMS/colistina destinati alla somministrazione endovenosa e deve contenere le seguenti dichiarazioni:

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.

Foglio illustrativo

1. Che cos'è [Nome del prodotto] e a cosa serve

Nota: il foglio illustrativo deve essere modificato (aggiunta, sostituzione o cancellazione di parti di testo, a seconda dei casi) in conformità al testo seguente:

[Nome del prodotto] viene somministrato tramite iniezione per il trattamento di alcuni tipi di infezioni gravi causate da determinati batteri. [Nome del prodotto] viene utilizzato quando altri antibiotici non sono adatti.

2. Cosa deve sapere prima di <prendere><usare> [Nome del prodotto]

*Nota: il foglio illustrativo deve essere modificato (aggiunta, sostituzione o cancellazione di parti di testo, a seconda dei casi) in conformità al testo seguente. **Qualsiasi eventuale controindicazione nella miastenia grave deve essere cancellata e sostituita con un'avvertenza, come riportato in basso.***

Non <prenda><usi> [Nome del prodotto]

- Se è allergico (ipersensibile) al colistimetato di sodio, alla colistina o ad altre polimixine.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare [Nome del prodotto]

- se ha o ha avuto problemi ai reni.
- se soffre di miastenia grave
- se soffre di porfiria

Nei bambini prematuri e nei neonati deve essere prestata particolare attenzione durante l'uso di [Nome del prodotto], perché i reni non sono ancora completamente sviluppati.

Altri medicinali e [Nome del prodotto]

- medicinali che possono influire sulla funzione dei reni. Se assume questo tipo di medicinali contemporaneamente a [Nome del prodotto], il rischio di danno ai reni può aumentare.
- medicinali che possono influire sul sistema nervoso. Se assume questo tipo di medicinali contemporaneamente a [Nome del prodotto], il rischio di effetti indesiderati a carico del sistema nervoso può aumentare.
- medicinali denominati miorilassanti, spesso utilizzati durante l'anestesia generale. [Nome del prodotto] può potenziare gli effetti di questi medicinali. Se le viene somministrato un anestetico generale, informi l'anestesista dell'uso di [Nome del prodotto].

Se soffre di miastenia grave e assume anche altri antibiotici denominati macrolidi (come azitromicina, claritromicina o eritromicina) o antibiotici denominati fluorochinoloni (come ofloxacina, norfloxacina e ciprofloxacina), l'assunzione di [Nome del prodotto] aumenta ulteriormente il rischio di debolezza muscolare e difficoltà respiratorie.

Se riceve [Nome del prodotto] contemporaneamente tramite infusione e inalazione, il rischio di effetti indesiderati può aumentare.

3. Come <prendere><usare> [Nome del prodotto]

Nota: il foglio illustrativo deve essere modificato (aggiunta, sostituzione o cancellazione di parti di testo, a seconda dei casi) in conformità al testo seguente. Può essere considerato accettabile riportare la posologia sotto forma di tabella.

[Nome del prodotto] viene somministrato dal medico tramite infusione in una vena della durata di 30-60 minuti.

La dose giornaliera abituale per gli adulti è pari a 9 milioni di unità, suddivisi in due o tre dosi. Se sta piuttosto male, le sarà somministrata una dose maggiore di 9 milioni di unità, una volta, all'inizio del trattamento.

In alcuni casi, il medico potrebbe decidere di somministrarle una dose giornaliera maggiore, fino a un massimo di 12 milioni di unità.

La dose giornaliera abituale per i bambini che pesano fino a 40 kg è pari a 75.000-150.000 unità per chilogrammo di peso corporeo, suddivise in tre dosi.

Occasionalmente sono state somministrate dosi superiori nella fibrosi cistica.

I bambini e gli adulti con problemi renali, anche se sottoposti a dialisi, ricevono normalmente dosi inferiori.

Il medico controllerà regolarmente la funzione dei reni mentre riceve [Nome del prodotto].

Modifiche approvate dal CHMP alle informazioni sul prodotto per soluzioni per inalazione o da nebulizzare contenenti CMS

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Nota: sostituire il testo di questo paragrafo con il testo seguente:

Paragrafo 4.1 Indicazioni terapeutiche

[Nome del prodotto] 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.

Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nota: sostituire il testo di questo paragrafo con il testo seguente:

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.

Possono essere allegate informazioni sul nebulizzatore o sui nebulizzatori idonei e sulle caratteristiche di emissione.

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

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

Tabella di conversione

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

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

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

Tabella di conversione per CMS

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

* Potenza nominale della sostanza farmacologica = 12.500 UI/mg

Foglio illustrativo

1. Che cos'è [Nome del prodotto] e a cosa serve

Nota: il foglio illustrativo deve essere modificato (aggiunta, sostituzione o cancellazione di parti di testo, a seconda dei casi) in conformità al testo seguente:

[Nome del prodotto] viene somministrato tramite inalazione per il trattamento delle infezioni croniche del torace in pazienti con fibrosi cistica. [Nome del prodotto] viene utilizzato quando queste infezioni sono dovute a batteri specifici denominati *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Cosa deve sapere prima di <prendere><usare> [Nome del prodotto]

Nota: il foglio illustrativo deve essere modificato (aggiunta, sostituzione o cancellazione di parti di testo, a seconda dei casi) in conformità al testo seguente. Qualsiasi eventuale controindicazione nella miastenia grave deve essere cancellata e sostituita con un'avvertenza, come riportato in basso.

Non <prenda><usi> [Nome del prodotto]

- Se è allergico (ipersensibile) al colistimetato di sodio, alla colistina o ad altre polimixine.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare [Nome del prodotto]

- se ha o ha avuto problemi ai reni.
- se soffre di miastenia grave
- se soffre di porfiria
- se soffre di asma.

Nei bambini prematuri e nei neonati deve essere prestata particolare attenzione durante l'uso di [Nome del prodotto], perché i reni non sono ancora completamente sviluppati.

Altri medicinali e [Nome del prodotto]

- medicinali che possono influire sulla funzione dei reni. Se assume questo tipo di medicinali contemporaneamente a [Nome del prodotto], il rischio di danno ai reni può aumentare.
- medicinali che possono influire sul sistema nervoso. Se assume questo tipo di medicinali contemporaneamente a [Nome del prodotto], il rischio di effetti collaterali a carico del sistema nervoso può aumentare.
- medicinali denominati miorilassanti, spesso utilizzati durante l'anestesia generale. [Nome del prodotto] può potenziare gli effetti di questi medicinali. Se le viene somministrato un anestetico generale, informi l'anestesista dell'uso di [Nome del prodotto].

Se soffre di miastenia grave e assume anche altri antibiotici denominati macrolidi (come azitromicina, claritromicina o eritromicina) o antibiotici denominati fluorochinoloni (come ofloxacina, norfloxacin e ciprofloxacina), l'assunzione di [Nome del prodotto] aumenta ulteriormente il rischio di debolezza muscolare e difficoltà respiratorie.

Se riceve [Nome del prodotto] contemporaneamente tramite infusione e inalazione, il rischio di effetti indesiderati può aumentare.

3. Come <prendere><usare> [Nome del prodotto]

Nota: il foglio illustrativo deve essere modificato (aggiunta, sostituzione o cancellazione di parti di testo, a seconda dei casi) in conformità al testo seguente. Può essere considerato accettabile riportare la posologia sotto forma di tabella.

La dose abituale per gli adulti, gli adolescenti e i bambini di età pari o superiore ai 2 anni è pari a 1-2 milioni di unità due o tre volte al giorno (massimo 6 milioni di unità al giorno).

La dose abituale per i bambini di età inferiore ai 2 anni è pari a 0,5-1 milione di unità due volte al giorno (massimo 2 milioni di unità al giorno).

Il medico potrà decidere di modificare la dose a seconda delle circostanze. Se assume altri medicinali per via inalatoria, il medico le dirà in quale ordine deve prenderli.