

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Promixin, 1 millón de Unidades Internacionales (UI), polvo para solución para inhalación por nebulizador.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 millón de unidades internacionales (UI), lo que equivale aproximadamente a 80 mg de colistimetato de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inhalación por nebulizador. El polvo es blanco o blanquecino..

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Promixin está indicado en adultos y pacientes pediátricos para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, en pacientes con fibrosis quística (ver sección 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Se recomienda que el colistimetato de sodio (CMS) se administre bajo la supervisión de médicos con la experiencia adecuada en su uso.

Posología

La dosificación se puede ajustar en función de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta clínica.

Intervalo de dosis recomendado:

Administración por vía inhalatoria

Adultos, adolescentes y niños ≥ 2 años
1-2 MUI dos o tres veces al día (máx. 6 MUI/día)

Niños < 2 años
0,5-1 MUI dos veces al día (máx. 2 MUI/día)

Deben observarse las guías clínicas pertinentes sobre pautas posológicas, incluyendo la duración del tratamiento, la periodicidad del tratamiento y la administración combinada de otros agentes antibacterianos.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario el ajuste de la dosis

Insuficiencia renal

No se considera necesario el ajuste de la dosis, sin embargo, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario el ajuste de la dosis

Forma de administración

Proximix está reconstituido con una solución diluyente y administrado mediante un nebulizador adecuado. A continuación se presentan las características de la administración del medicamento según los datos obtenidos en estudios *in vitro* con diferentes nebulizadores:

Característica		Sistema de nebulización		
		Sistema I-neb AAD de Respironics con cámara de medicamento (gris) de 0,3 ml	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint con compresor Pari Boy SX
		Dosis de Promixin puesta en el nebulizador		
		1 millón de UI en 1 ml	1 millón de UI en 3 ml	1 millón de UI en 3 ml
(a)	Distribución del tamaño de las gotículas; Tamaño medio de partícula: d_{50} (μm)	4,34	4,56	4,37
(b)	Total de medicamento que sale de la boquilla del nebulizador # (Millones de UI)	0,333	0,277	0,385
(c)	Fracción de partículas finas ($\% < 5 \mu\text{m}$)	59,55	58,19	57,73
(d)	Dosis de partículas finas que sale de la boquilla del nebulizador # (Millones de UI $< 5 \mu\text{m}$)	0,198	0,161	0,222
(e)	Tiempo de administración #	3 minutos, 36 segundos	5 minutos, 0 segundos	6 minutos, 40 segundos
(f)	Velocidad de administración del medicamento que sale de la boquilla del nebulizador # (Millones de UI/minuto)	0,055	0,032	0,033
<p># Medido usando una inhalación simulada; ratio de exhalación (I:E) de 1:1, un volumen corriente de 500ml y 15 respiraciones por minuto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todo el Promixin reconstituido con una mezcla 50:50 de agua para inyección y 0,9% de suero salino, con el volumen recomendado para cada sistema de nebulizador. • Pari Boy SX que funciona a 1,6 bares de presión, 5,1 l/min de velocidad de flujo. • (d) se calcula desde (b) / 100 x (c) • (f) = (d) / (e) 				

Característica		Sistema de nebulización		
		Sistema I-neb AAD de Respironics con cámara de medicamento (lila) de 0,5 ml	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint con compresor Pari Boy SX

		Dosis de Promixin puesta en el nebulizador		
		1 millón de UI en 1 ml	2 millones de UI en 4 ml	2 millones de UI en 4 ml
(a)	Distribución del tamaño de las gotículas; Tamaño medio de partícula: d_{50} (μm)	4,81	4,31	4,35
(b)	Total de medicamento que sale de la boquilla del nebulizador # (Millones de UI)	0,579	0,601	0,861
(c)	Fracción de partículas finas ($\% < 5\mu\text{m}$)	53,01	63,11	57,73
(d)	Dosis de partículas finas que sale de la boquilla del nebulizador # (Millones de UI $< 5\mu\text{m}$)	0,307	0,379	0,497
(e)	Tiempo de administración #	8 minutos, 29 segundos	6 minutos, 38 segundos	11 minutos, 32 segundos
(f)	Velocidad de administración del medicamento que sale de la boquilla del nebulizador # (Millones de UI/minuto)	0,036	0,057	0,043

Medido usando una inhalación simulada; ratio de exhalación (I:E) de 1:1, un volumen corriente de 500 ml y 15 respiraciones por minuto.

- Todo el Promixin reconstituido con una mezcla 50:50 de agua para inyección y 0.9% de suero salino, con el volumen recomendado para cada sistema de nebulizador
- Pari Boy SX que funciona a 1,6 bares de presión, 5,1 l/min de velocidad de flujo.
- (d) se calcula desde (b) / 100 x (c)
- (f) = (d) / (e)

El colistimetato de sodio en solución acuosa se hidroliza al principio activo colistina.

Consulte las precauciones especiales de eliminación y de manipulación de soluciones reconstituidas en la sección 6.6.

Si está tomando otros tratamientos, debe tomarlos en el orden recomendado por su médico.

Tabla de conversión de dosis:

En la UE, la dosis de colistimetato de sodio (CMS) se debe prescribir y administrar únicamente en forma de Unidades Internacionales (UI). La etiqueta del producto indica el número de UI por vial.

Se han producido confusiones y errores de medicación debido a las diferentes formas de expresar la dosis en términos de potencia. En EE.UU. y en otras partes del mundo, la dosis se expresa como miligramos de actividad de colistina base (mg CBA).

La siguiente tabla de conversión ha sido preparada a título informativo y los valores recogidos se deben considerar solamente nominales y aproximados.

Tabla de conversión de CMS

Potencia	\approx masa de CMS (mg)*
----------	-----------------------------

U.I.	≈ 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

***Potencia nominal del principio activo = 12.500 UI/mg**

4.3. Contraindicaciones

Promixin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al colistimetato de sodio u otras polimixinas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Broncocoespasmo

La administración por nebulización de colistimetato de sodio puede provocar tos o broncospasmo. Se ha notificado sensación de asfixia en algunos casos. Es aconsejable administrar la primera dosis bajo supervisión médica. Se recomienda administrar previamente un broncodilatador de forma rutinaria, sobre todo si éste forma parte del régimen terapéutico actual del paciente. Debe evaluarse el VEF₁ antes y después de la nebulización. Si se observa que el colistimetato de sodio produce hiperreactividad bronquial en un paciente que no está recibiendo broncodilatadores, se deberá repetir la prueba empleando un broncodilatador. La evidencia de broncospasmo en presencia de tratamiento broncodilatador puede indicar una respuesta alérgica debiéndose interrumpir el tratamiento con colistimetato de sodio. El broncospasmo así producido debe tratarse a criterio médico.

El uso continuado de colistimetato de sodio puede dar lugar al desarrollo de hiperreactividad bronquial por lo que se recomienda la evaluación de los valores de VEF₁ anteriores y posteriores al tratamiento durante las visitas clínicas regulares.

Insuficiencia renal

El colistimetato de sodio se elimina a través del riñón y es nefrotóxico si se alcanzan concentraciones elevadas en suero. Aunque esto es improbable durante un tratamiento por inhalación, se recomienda controlar la concentración en suero, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Nefrotoxicidad

Se ha comunicado insuficiencia renal, que suele ser posterior al uso de dosis intravenosas o intramusculares superiores a las recomendadas en pacientes con la función renal normal, o fallo al reducir la dosificación intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia renal o cuando se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos. El efecto suele ser reversible al interrumpir la terapia.

Neurotoxicidad

Las concentraciones elevadas de colistimetato de sodio en suero tras la administración intravenosa o intramuscular, puede estar asociada a sobredosis o fallo al reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y esto puede producir neurotoxicidad. El uso concomitante con relajantes musculares no despolarizantes o antibióticos con similares efectos neurotóxicos también puede producir neurotoxicidad. Una reducción de la dosis de colistimetato de sodio puede aliviar los síntomas. Los efectos neurotóxicos que se han descrito incluyen: vértigo, parestesia facial transitoria, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea, (ver también la sección 4.5).

Porfiria

Se debe utilizar con extrema cautela en pacientes con porfiria.

Resistencia microbiana

Se han comunicado casos de resistencia adquirida al colistimetato de sodio en *Pseudomonas aeruginosa* mucoide durante el uso clínico. Deben realizarse tests de sensibilidad en pacientes que se van a tratar durante periodos prolongados (ver sección 5.1), en sus revisiones periódicas y siempre que el paciente sufra una exacerbación de su enfermedad.

Otros

Se sabe que el colistimetato de sodio reduce la liberación presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular por lo que debe usarse con la mayor precaución en pacientes con miastenia gravis y solo si es claramente necesario.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a los efectos del colistimetato de sodio sobre la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares no despolarizantes deben emplearse con extrema cautela en los pacientes tratados con colistimetato de sodio dado que sus efectos pueden prolongarse (ver sección 4.4).

El uso concomitante de colistimetato de sodio inhalado con otros medicamentos nefrotóxicos o neurotóxicos (p.ej. cefalotina sódica, aminoglucósidos y relajantes musculares no despolarizantes) incluyendo aquellos que se administran por vía i.v. o i.m. sólo debe realizarse tomando las máximas precauciones (ver sección 4.4)

El tratamiento concomitante con colistimetato de sodio y macrólidos, tales como azitromicina y claritromicina, o fluoroquinolonas, como norfloxacin y ciprofloxacino, se debe realizar con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4).

.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican un potencial teratogénico. Sin embargo hay datos que indican que el colistimetato de sodio atraviesa la placenta por lo que existe la posibilidad de toxicidad fetal si se administra durante el embarazo. Promixin sólo se debe administrar durante el embarazo en caso de que los beneficios superen cualquier posible riesgo.

Lactancia

No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento debido a que el colistimetato de sodio se excreta a través de la leche materna.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos del colistimetato de sodio en la fertilidad humana. Los estudios en animales con colistimetato no indican efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han comunicado casos de neurotoxicidad consistente en mareos, confusión o alteraciones visuales tras la administración parenteral de colistimetato de sodio. Es necesario advertir a los pacientes que no deben conducir ni utilizar máquinas si aparecen estos efectos.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes después de la nebulización de colistimetato de sodio son tos y broncoespasmo (que se manifiesta en forma de opresión en el pecho que se puede detectar mediante un descenso del VEF₁) en aproximadamente el 10% de los pacientes (Ver también la sección 4.4). Las reacciones adversas se tabulan a continuación según la clasificación de órgano- sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano-sistema	Frecuencia	Reacción adversa comunicada
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos, opresión en el pecho, broncoconstricción o broncoespasmo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Dolor de garganta e irritación bucal.

Los casos de dolor de garganta o irritación bucal pueden ser debidos a hipersensibilidad o superinfección con especies de *Candida*.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad tales como erupción cutánea, debe retirarse el tratamiento con colistimetato de sodio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del:

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede provocar apnea, debilidad muscular, vértigo, parestesia facial transitoria, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis e insuficiencia renal.

No hay ningún antídoto disponible. El tratamiento de la sobredosis consiste en medidas de soporte y otras encaminadas a aumentar la eliminación del colistimetato de sodio, mediante inducción de la diuresis osmótica con manitol, diálisis peritoneal o hemodiálisis prolongada..

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:Otros antibacterianos, polimixinas. Código ATC: J01XB01

Propiedades generales

Mecanismo de acción

El colistimetato de sodio, que es un profármaco de la colistina, es un antibiótico del grupo de las polimixinas (que pertenece al grupo E de polimixinas). Es una estructura de polipéptido que se obtiene del *Bacillus polymyxa var. colistinus*.

Las polimixinas son agentes que actúan al nivel de la superficie celular uniéndose a la membrana celular de la bacteria y modificando su permeabilidad, causando la muerte de la célula bacteriana. Las polimixinas presentan acción bactericida frente a bacterias Gram-negativas dotadas de membrana externa hidrofóbica.

Efectos farmacodinámicos

Según se ha descrito, las polimixinas tienen un efecto bactericida sobre las bacterias susceptibles que depende de la concentración.

Mecanismos de resistencia

La resistencia se desarrolla debido a las modificaciones de lipopolisacáridos (LPS) u otros componentes de la membrana celular bacteriana.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar según el área geográfica, y con el tiempo, para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local especialmente cuando se están tratando infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar el consejo de un experto, cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, es cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles

Acinetobacter spp.

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Especies para las cuales puede ser un problema la resistencia adquirida

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (anteriormente *Alcaligenes xylosoxidans*)

Organismos inherentemente resistentes

Burkholderia cepacia y especies relacionadas

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

Resistencia

La resistencia adquirida al colistimetato de sodio en cepas mucoides de *Pseudomonas aeruginosa* es, según se ha descrito, aproximadamente del 3%. Sin embargo, las tasas locales de resistencia pueden variar, e incluso aumentar (ver sección 4.4).

Resistencia cruzada

No existe resistencia cruzada entre las polimixinas y otras familias de antibióticos..

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción gastrointestinal es insignificante, por lo que es improbable que la ingestión de colistimetato de sodio depositado en la nasofaringe contribuya a aumentar la exposición sistémica.

La absorción tras administración pulmonar se ve influenciada por el sistema de nebulización, por el tamaño de la partícula del aerosol y por el estadio de la enfermedad pulmonar.

En un estudio en voluntarios sanos que inhalaban colistimetato de sodio, se demostró que la Cmax de la polimixina E1 (la fracción activa) variaba entre 40,0 y 69,9 ng/ml y que el AUC oscilaba entre 350 y 668 ng/ml/h, dependiendo del nebulizador y del volumen de llenado y la concentración, que a su vez varió la dosis de 0,3 millones de UI a 2 millones de UI. La semivida fue aproximadamente de 5,2 horas. La biodisponibilidad absoluta se calculó que oscilaba entre el 5% y el 18% dependiendo del nebulizador. El AUC después de una dosis intravenosa de 0,5 millones de UI fue de 3.352 ng/ml/h y la Cmax de 1.232 ng/ml.

Distribución

La unión a proteínas es baja. Se sabe que los antibióticos de colistimetato de sodio persisten en el tejido muscular, el hígado, el riñón, el corazón y el cerebro.

El volumen de distribución se ha calculado en 0,09 l/kg en un único estudio en pacientes con fibrosis quística.

Metabolismo

In vivo, el colistimetato de sodio sufre conversión a su base.

Eliminación

No se dispone de información acerca de la eliminación del colistimetato de sodio tras su administración mediante nebulización.

Tras administración por vía i.v., la excreción es fundamentalmente renal recuperándose inalterada en orina el 62 % de una dosis parenteral en las primeras 8 horas y alrededor del 80% a las 24 horas. No hay excreción biliar.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios con colistimetato de sodio en animales no muestran que existan efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el desarrollo embrio-fetal.

No se dispone de datos sobre el potencial carcinogénico del colistimetato de sodio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

La adición de otros antibióticos a soluciones de Promixin puede dar lugar a precipitación.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos a excepción de los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 3 años.

Después de la reconstitución: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida en el vial original durante un máximo de 24 horas a 2 a 8°C.

Se debe recomendar a los pacientes que se autotraten con antibiótico nebulizado que usen las soluciones inmediatamente después de su preparación. Si ello no es posible, las soluciones no deben conservarse durante un período superior a 24 horas en un frigorífico.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación..

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El producto se proporciona en un vial 10R ISO de vidrio transparente de tipo I (volumen nominal 10 ml) sellado con un tapón de goma de clorobutilo siliconizado de tipo I y protegido por una cápsula de aluminio desprendible de 20 mm, que incluye una cubierta central de plástico rojo “*flip-up*”. El producto se suministra en envases de 30 viales. En los estados miembros donde se utiliza el sistema I-neb, cada envase también contiene un Disco Promixin que puede usarse con el sistema I-neb AAD.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Promixin se puede reconstituir para producir una solución transparente incolora o amarillenta ya sea con agua para inyección (API) para producir una solución hipotónica, con una mezcla al 50:50 de API y cloruro de sodio al 0,9%, con el fin de preparar una solución isotónica, o bien con cloruro de sodio al 0,9% para obtener una solución hipertónica. El volumen utilizado para la reconstitución deberá concordar con las instrucciones de uso que acompañan al dispositivo nebulizador, y que normalmente no supera los 4 ml. Durante la reconstitución, haga girar el recipiente con cuidado para evitar la formación de espuma. Una vez reconstituido, Promixin se puede utilizar con cualquier nebulizador convencional apropiado para la administración de soluciones de antibióticos.

Las soluciones se deben usar inmediatamente después de su reconstitución; sin embargo, si esto no es posible, las soluciones deben usarse en un plazo de 24 horas y conservarse en un frigorífico. Se debe desechar todo resto de solución sin usar que quede en el nebulizador tras el tratamiento. Cualquier solución o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Para obtener información acerca del uso de Promixin con el sistema I-neb AAD, consulte las instrucciones detalladas que se facilitan con el dispositivo.

Los nebulizadores convencionales utilizan un flujo continuo y es probable que se libere alguna cantidad de fármaco nebulizado al medio ambiente. Cuando se usa con un nebulizador convencional, la administración de Promixin debe realizarse en una habitación bien ventilada, especialmente en hospitales en los que es posible que varios pacientes estén empleando nebulizadores simultáneamente.

Se pueden usar conexiones o filtros para evitar que pasen residuos de aerosol al ambiente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.387

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

20 de febrero de 2003/ Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022