

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Colistimetato de sodio Teva 1 millón de UI polvo para solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 10 ml contiene 1 millón de unidades internacionales (UI) de colistimetato de sodio.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inhalación por nebulizador.

Polvo de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Colistimetato de sodio Teva 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 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 Millones UI dos o tres veces al día (máx. 6 Millones UI/día)

Niños < 2 años

0,5-1 Millón UI dos veces al día (máx. 2 Millones UI/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

Vía inhalatoria.

Colistimetato de sodio Teva 1 millón UI está indicado para la administración por nebulización utilizando un nebulizador adecuado.

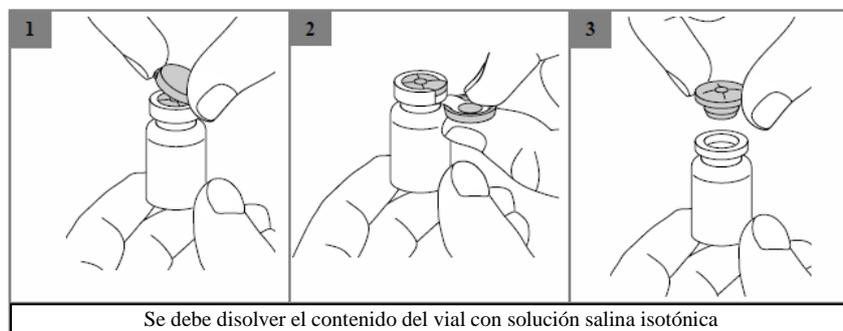
A continuación se presentan las características de la administración del medicamento de los estudios *in vitro* con diferentes sistemas nebulizadores:

Sistema nebulizador	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow Rapid
Cantidad total del medicamento administrado de la boquilla del nebulizador (Millones de UI)	0,611	0,682	0,544
Velocidad de administración del medicamento (Millones de UI/minuto)	0,078	0,092	0,159
Fracción de partículas finas (% <5 µm)	51,8	57,9	48,2
Distribución del tamaño de las gotículas/diámetro aerodinámico de masa media (DAMM) (µm)	4,7	4,0	5,1
Desviación estándar geométrica (DEG)	2,2	2,3	2,0
Determinado utilizando Colistimetato de sodio 1 millón de UI reconstituido con 3 ml de solución de cloruro sódico 0,9 %.			

El colistimetato de sodio es muy soluble en el medio de reconstitución. La técnica recomendada para disolver el medicamento consiste en añadir 3 ml de solución isotónica de cloruro sódico (0,9 % p/p) al vial que contiene Colistimetato de sodio 1 millón de UI y, a continuación, agitarlo suavemente. Debido a la posible formación de espuma, se debe evitar la agitación enérgica.

La solución para inhalación por nebulizador resultante debe ser transparente y se debe transferir con cuidado al reservorio de medicación del nebulizador.

La solución es para un solo uso y se debe desechar cualquier resto de solución.



Los nebulizadores adecuados son los nebulizadores de chorro reutilizables PARI LC PLUS o PARI LC SPRINT, que se utilizan con un compresor apropiado, o el nebulizador de membrana eFlow Rapid.

- El nebulizador se debe utilizar de acuerdo con las instrucciones de uso del correspondiente nebulizador durante el uso.
- El paciente se debe sentar en posición erguida durante la inhalación. La inhalación se debe realizar con un patrón de respiración normal sin interrupción.
- El nebulizador se debe limpiar y desinfectar después del uso de la forma descrita en las instrucciones de uso del correspondiente nebulizador.

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		≈ 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

Hipersensibilidad al colistimetato de sodio, sulfato de colistina o a otras polimixinas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Colistimetato de sodio se debe utilizar con precaución extrema en pacientes con miastenia *gravis* debido a la posibilidad de bloqueo neuromuscular inducido por el medicamento.

La administración mediante nebulizador de colistimetato de sodio puede provocar tos o broncoespasmo.

Se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica. Se recomienda administrar previamente un broncodilatador de forma rutinaria, especialmente si forma parte del régimen terapéutico actual del paciente. Se debe evaluar el VEF1 antes y después de la nebulización.

Si se observa que el colistimetato de sodio produce hiperreactividad bronquial en un paciente que no esté recibiendo broncodilatadores pretratamiento, se debe repetir la nebulización empleando un broncodilatador.

El hallazgo de hiperreactividad bronquial en presencia de tratamiento broncodilatador puede indicar hipersensibilidad debiéndose interrumpir el tratamiento con Colistimetato de sodio Teva.

Si se produce broncoespasmo se debe tratar según criterio médico. Se puede desarrollar hiperreactividad bronquial como respuesta al uso continuado de colistimetato de sodio y se recomienda evaluar el VEF1 antes y después del tratamiento en las visitas periódicas al consultorio.

Insuficiencia renal

El colistimetato de sodio se excreta por vía renal y es nefrotóxico si se alcanzan concentraciones elevadas en suero. Aunque esto es poco probable en la administración por vía inhalatoria, se debe controlar tanto la aparición de reacciones neurotóxicas como la función renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Nefrotoxicidad

Se han descrito casos de deterioro de la función renal, generalmente tras la administración por vía intravenosa o intramuscular de dosis superiores a las recomendadas en pacientes con función renal normal o en pacientes con insuficiencia renal en los que no ha habido ajuste de dosis, o bien en el caso de utilización concomitante de otros antibióticos nefrotóxicos. Estos efectos son generalmente reversibles si se interrumpe el tratamiento.

Neurotoxicidad

La presencia de concentraciones séricas elevadas de colistimetato de sodio tras la administración intravenosa o intramuscular puede estar asociada con sobredosis o con una falta de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, y esto puede producir neurotoxicidad. El uso concomitante con relajantes musculares no despolarizantes o antibióticos con efectos neurotóxicos similares puede dar lugar también a la aparición de neurotoxicidad. La reducción de la dosis de colistimetato de sodio puede aliviar los síntomas. Los efectos neurotóxicos descritos incluyen: vértigo, parestesias faciales transitorias, lenguaje incoherente, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea (ver también las secciones 4.5 y 4.7)

Porfiria

Se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con porfiria.

Resistencia microbiana

Se han descrito casos de resistencia adquirida al colistimetato de sodio en *Pseudomonas aeruginosa* durante el uso clínico. Se deben realizar pruebas de sensibilidad en pacientes que reciben tratamiento prolongado (ver sección 5.1).

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 se deben utilizar con extrema precaución en pacientes que reciban Colistimetato de sodio ya que sus efectos pueden prolongarse (ver sección 4.4).

El uso concomitante del colistimetato de sodio con otros medicamentos con potencial nefrotóxico o neurotóxico (p. ej.: cefalosporinas, aminoglucósidos, relajantes musculares no despolarizantes) incluidos los que se administran por vía IV o IM solo debe realizarse con la máxima precaución (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en cuanto al efecto del colistimetato de sodio sobre la reproducción y el desarrollo (ver sección 5.3). Sin embargo, existen datos que demuestran que el colistimetato de sodio atraviesa la placenta y consecuentemente existe riesgo de toxicidad fetal cuando se administra durante el embarazo. Colistimetato

de sodio solo debe administrarse durante el embarazo si los beneficios compensan cualquier riesgo potencial.

Lactancia

El colistimetato de sodio se excreta en la leche materna. El colistimetato de sodio solo debe administrarse a mujeres durante la lactancia cuando esté claramente indicado y los beneficios para la madre compensen cualquier posible riesgo para el niño.

Fertilidad

No hay datos sobre el posible impacto de colistimetato de sodio en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El colistimetato de sodio puede tener una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han comunicado casos de neurotoxicidad caracterizada por mareos, confusión o alteraciones visuales tras la administración parenteral de colistimetato de sodio. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si aparecen estos efectos.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de colistimetato de sodio mediante nebulizador son tos y broncoespasmo (que se manifiesta como opresión en el pecho y que puede detectarse mediante un descenso del VEF1) en aproximadamente un 10 % de los pacientes (ver también la sección 4.4).

La probabilidad de reacciones adversas puede estar relacionada con la edad, la función renal y la afección del paciente.

Las reacciones adversas se indican a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa notificada
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Tos, opresión en el pecho, broncoconstricción o broncoespasmo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Dolor de garganta y dolor de boca

Si se producen reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas, se debe suspender el tratamiento con colistimetato de sodio.

Los casos de dolor de garganta y dolor de boca se pueden deber a hipersensibilidad o a sobreinfección con especies de *Candida*.

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, <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas:

La sobredosis puede dar lugar a apnea, debilidad muscular, vértigo, parestesias faciales transitorias, lenguaje incoherente, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis e insuficiencia renal.

Tratamiento:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos, polimixinas, código ATC: J01X B01.

Mecanismo de acción

El colistimetato de sodio (también conocido como colistina) es un antibiótico polipeptídico cíclico derivado de *Paenibacillus polymyxa var. colistinus* y pertenece al grupo de las polimixinas. Los antibióticos del grupo de las polimixinas son agentes tensioactivos catiónicos que actúan uniéndose y alterando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana produciendo con ello la muerte celular. Las polimixinas son bactericidas frente a bacterias gramnegativas que poseen una membrana externa hidrófoba.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Se ha notificado que las polimixinas tienen un efecto bactericida en las bacterias susceptibles que depende de la concentración.

Puntos de corte epidemiológicos

El punto de corte epidemiológico de la colistina para *Pseudomonas aeruginosa*, distinguiendo la población salvaje de los aislados con rasgos de resistencia adquirida, es de 4 mg/l (Base de datos EUCAST 2018).

Mecanismos de resistencia

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

Resistencia cruzada

No existe resistencia cruzada entre la colistina y otras familias de antibióticos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción gastrointestinal es insignificante, por lo que es poco probable que la ingestión de colistimetato de sodio depositado en la nasofaringe incremente la exposición sistémica.

La absorción después de la administración pulmonar se ve influenciada por el sistema nebulizador, tamaño de la gotícula del aerosol y por el estadio de la enfermedad pulmonar.

Farmacocinética

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

Biotransformación

In vivo el colistimetato de sodio se convierte en su base.

Eliminación

No se dispone de información sobre la eliminación de colistimetato de sodio tras la nebulización.

Tras la administración intravenosa, la excreción es fundamentalmente renal, recuperándose un 62 % de la dosis parenteral en la orina en las primeras 8 horas y alrededor de un 80 % a las 24 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre la reproducción. No se observaron efectos destacables sobre la fertilidad o sobre la reproducción en general en ratas o ratones machos o hembras.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas y ratones no indican propiedades teratógenas. Sin embargo, el colistimetato de sodio administrado por vía intramuscular durante la organogénesis a conejos a dosis de 4,15 y 9,3 mg/kg se tradujo en pie equino varo en el 2,6 % y el 2,9 % de los fetos respectivamente. Estas dosis son 0,5 y 1,2 veces la dosis humana diaria máxima. Además se produjo un aumento de la resorción con la dosis de 9,3 mg/kg.

Los datos sobre la posible genotoxicidad son limitados y no hay datos de carcinogenicidad del colistimetato de sodio. *In vitro*, se ha demostrado que el colistimetato de sodio induce aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos. Este efecto podría estar relacionado con una reducción del índice mitótico, que también se observó.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años

Soluciones reconstituidas/ diluídas:

La hidrólisis de colistimetato se incrementa significativamente cuando se reconstituye y se diluye por debajo de su concentración micelar crítica de aproximadamente 80.000 UI por ml.

Las soluciones por debajo de esta concentración deben utilizarse inmediatamente.

Para soluciones para nebulización, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida en el vial original, con una concentración $\geq 80\ 000$ UI/ml, durante 24 horas entre 2 y 8 ° C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución evite el riesgo de contaminación microbiológica.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio incoloro (Tipo I) de 10 ml con un tapón de goma con un tapón rojo de aluminio desprendible.

- 1 vial
- 2 viales
- 10 viales
- 14 viales
- 28 viales
- 56 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstituir el contenido del vial, bien con agua para preparaciones inyectables o con una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

El volumen de reconstitución debe seguir las instrucciones de uso del dispositivo de administración de nebulización, y normalmente no es más de 4 ml.

Durante la reconstitución agitar suavemente para evitar la formación de espuma.

Para un solo uso y la solución restante debe desecharse.

Los nebulizadores convencionales producen un flujo continuo de aerosol, lo que significa que puede liberarse algo del Colistimetato de sodio nebulizado al medio ambiente al exhalar. Por lo tanto, cuando se utilice con un nebulizador convencional, la administración de Colistimetato de sodio Teva 1 millón de UI debe realizarse en una habitación bien ventilada. El uso de filtros/equipos de válvulas especiales puede evitar que el medicamento inhalado pase al medio ambiente al exhalar.

Se debe limpiar y desinfectar el nebulizador después de cada uso de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem,

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Colistimetato de sodio Teva 1 millón de UI polvo para solución para inhalación por nebulizador, nº registro: 78689

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

Fecha de la primera autorización abril 2018

Fecha de la última revalidación: octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019