

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 millón de UI de colistimetato de sodio.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inhalación por nebulizador.

Polvo blanco o casi blanco.

pH de 1 vial de colistimetato de sodio 1 millón de UI polvo en 3 ml: 6,5-8,5

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Colistimetato de sodio Noridem por inhalación 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 administrar el colistimetato de sodio (CMS) bajo la supervisión de médicos con experiencia adecuada en su uso.

##### Posología

La dosis puede ajustarse en función de la gravedad del trastorno y de la respuesta clínica.

Intervalo de dosis recomendadas:

##### *Administración por vía inhalatoria*

##### *Adultos, adolescentes y niños $\geq 2$ años*

1-2 millones de UI dos o tres veces al día (máx. 6 millones de UI /día).

##### *Niños <de 2 años*

0,5-1 millones de UI dos veces al día (máx. 2 millones de UI al día).

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

##### Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

No se considera necesario ajustar la dosis.

### *Insuficiencia renal*

No se considera necesario ajustar 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 ajustar la dosis.

### Forma de administración

Vía inhalatoria.

Los nebulizadores adecuados son los nebulizadores de chorro, que comprenden el PARI LC PLUS o el PARI LC SPRINT y se usan con un compresor apto (PARI TurboBOY SX), o un nebulizador de membrana, concretamente el eFlow rapid.

Ambos tipos de compresores tienen un interruptor de encendido y apagado y son fáciles de usar.

**Colistimetato de sodio Noridem 1 millón de UI** está indicado para la administración por nebulización utilizando un nebulizador adecuado conforme a lo descrito anteriormente.

A continuación se presentan las características de liberación del fármaco de los estudios *in vitro* con los diferentes sistemas nebulizadores:

Parámetro	Sistema nebulizador		
	<i>PARI LC Sprint</i>	<i>PARI LC plus</i>	eFlow rapid
Total de fármaco liberado de la boquilla del nebulizador (millón de UI)	0,670	0,607	0,542
Tasa de liberación del fármaco (millón de UI / minuto)	0,076	0,068	0,128
Fracción de partículas finas (% <5 µm)	59,74	51,1	49,5
Distribución del tamaño de las gotículas/diámetro aerodinámico mediano másico (DAMM; µm)	3,8	4,6	4,6
Desviación estándar geométrica (DEG)	2,5	2,4	2,1
Medida utilizando colistimetato de sodio 1 millón de UI reconstituido con 3 ml de solución de cloruro de sodio al 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 de sodio (al 0,9 % p/p) al vial que contiene colistimetato de sodio 1 millón de UI y agitarlo suavemente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Debido a la posible formación de espuma, debe evitarse agitar vigorosamente. La solución resultante para la nebulización debe ser transparente y transferirse cuidadosamente al depósito de medicamento del nebulizador.

La solución es para un solo uso y debe desecharse el resto de solución no utilizada.

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 y respirar con normal 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 se hidroliza en el principio activo colistina en la solución acuosa. Para consultar las precauciones especiales de manipulación y eliminación de las soluciones reconstituidas, ver sección 6.6.

Si se están administrando otros medicamentos, deben seguir el orden recomendado por el 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 modo informativo y los valores deben considerarse nominales y apenas aproximados.

*Tabla de conversión del CMS*

Potencia		≈ masa de CMS (mg)*
UI	≈ mg de ACB	
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, la colistina u otras polimixinas.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es preciso efectuar un seguimiento de la función renal al principio del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento en todos los pacientes. Debe ajustarse la dosis de colistimetato de sodio en función del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). Los pacientes hipovolémicos o los que reciben otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos presentan un riesgo mayor de nefrotoxicidad debida a la colistina (ver las secciones 4.5 y 4.8). Se ha referido nefrotoxicidad asociada a la dosis acumulada y la duración del tratamiento en algunos estudios. Deben sopesarse los beneficios de la prolongación del tratamiento con respecto al posible aumento del riesgo de toxicidad renal.

Se recomienda precaución al administrar colistimetato de sodio a lactantes < 1 año, ya que la función renal no ha madurado por completo en este grupo de edad. Asimismo, no se conoce el efecto de la inmadurez de las funciones renal y metabólica en la conversión del colistimetato de sodio en colistina.

En caso de que se produzca una reacción alérgica, deben suspenderse el tratamiento con colistimetato de sodio e instaurarse medidas adecuadas.

Se han observado que las concentraciones séricas altas de colistimetato de sodio, que pueden asociarse a una sobredosis o a no reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, derivan en efectos neurotóxicos como parestesia facial, debilidad muscular, vértigo, habla arrastrada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. Es preciso llevar a cabo un seguimiento para detectar la parestesia perioral y en las extremidades, que son signos de sobredosis (ver sección 4.9).

Se ha confirmado que el colistimetato de sodio reduce la liberación presináptica de acetilcolina en la placa motora y debe utilizarse con la máxima precaución en pacientes con miastenia grave solo si es estrictamente necesario.

Se ha informado de la aparición de paradas respiratorias tras la administración intramuscular del colistimetato de sodio. La insuficiencia renal incrementa la posibilidad de aparición de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración de colistimetato de sodio.

El colistimetato de sodio debe emplearse con extrema precaución en pacientes con porfiria.

Se han notificado casos de colitis asociada a antibióticos y de colitis pseudomembranosa con casi todos los fármacos antibacterianos, y pueden producirse con el colistimetato de sodio; su gravedad puede ser desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea después de usar colistimetato de sodio (ver sección 4.8). Debe considerarse la suspensión del tratamiento y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Puede producirse broncoespasmo con la inhalación de antibióticos; se puede evitar o tratar con un uso apropiado de agonistas  $\beta_2$ . Si resulta problemático, debe retirarse el tratamiento.

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

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es preciso actuar con precaución cuando se utilicen de forma concomitante otras formulaciones de colistimetato de sodio, dado que la experiencia es escasa y existe la posibilidad de que se produzca una toxicidad aditiva.

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. No se ha caracterizado el mecanismo de conversión del colistimetato de sodio en el principio activo, la colistina. Se desconoce el mecanismo de eliminación de la colistina, incluido su proceso renal. Ni el colistimetato de sodio ni la colistina indujeron la actividad de ninguna enzima del citocromo P450 (CYP) analizada (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4/5) en estudios *in vitro* en hepatocitos humanos.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones farmacológicas cuando se coadministra el colistimetato de sodio con medicamentos con un efecto inhibitor o inductor confirmado en las enzimas metabolizadoras o con medicamentos que son sustratos conocidos de los mecanismos de los transportadores renales.

Por causa de los efectos de la colistina en la liberación de la acetilcolina, los miorelajantes no despolarizantes deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben colistimetato de sodio, ya que sus efectos pueden ser prolongados (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante con colistimetato de sodio y macrólidos, como la azitromicina y la claritromicina, o con fluoroquinolonas como el norfloxacin y el ciprofloxacino, debe llevarse a cabo con precaución en pacientes que sufren miastenia grave (ver sección 4.4).

Debe evitarse el uso concomitante del colistimetato de sodio con otros medicamentos potencialmente neurotóxicos y/o nefrotóxicos, que incluyen los antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina, la amikacina, la netilmicina y la tobramicina. Puede existir un riesgo mayor de nefrotoxicidad si se administra de forma concomitante con antibióticos cefalosporínicos.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Fertilidad

No se dispone de datos de los posibles efectos del colistimetato de sodio sobre la fertilidad humana.

##### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso del colistimetato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios de dosis únicas en el embarazo humano demuestran que el colistimetato de sodio atraviesa la barrera placentaria y puede conllevar un riesgo de toxicidad fetal si se administran dosis repetidas a pacientes embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos del efecto del colistimetato de sodio en la reproducción y el desarrollo (ver sección 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”). El colistimetato de sodio solo debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios para la madre superan los posibles riesgos para el feto.

##### Lactancia

Colistimetato de sodio se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda la lactancia.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento parenteral con colistimetato de sodio puede producirse neurotoxicidad con posibilidad de mareos, confusión o alteraciones visuales. Debe advertirse a los pacientes de que no conduzcan vehículos ni manejen máquinas si aparecen estos efectos.

#### 4.8 Reacciones adversas

La inhalación puede causar tos o broncoespasmo.

Se han referido dolor de garganta o de boca que pueden deberse a una infección por *Candida albicans* o a hipersensibilidad. Las erupciones cutáneas también apuntan a la hipersensibilidad, en caso de que aparezcan, debe retirarse el tratamiento.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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](http://www.notificaRAM.es).

#### 4.9 Sobredosis

La sobredosis puede derivar en un bloqueo neuromuscular que puede conllevar debilidad muscular, apnea y un posible paro respiratorio. La sobredosis también puede causar una insuficiencia renal aguda caracterizada por una disminución de la excreción de orina y un aumento de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina.

No existe ningún antídoto específico, se aplica un tratamiento sintomático. Puede intentarse aplicar medidas para aumentar la tasa de eliminación de la colistina, por ejemplo, diuresis con manitol, hemodiálisis prolongada o diálisis peritoneal, pero no se conoce su eficacia.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos, polimixinas.

Código ATC: J01XB01.

##### Mecanismo de acción

La colistina es un antibiótico polipeptídico cíclico que pertenece al grupo de las polimixinas. Las polimixinas actúan dañando la membrana celular y los efectos fisiológicos consecuentes resultan letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para las bacterias gramnegativas aeróbicas que poseen una membrana externa hidrófoba.

##### Resistencia

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos fosfato del lipopolisacárido, que acaban siendo sustituidos por etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias gramnegativas con resistencia intrínseca, como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia*, manifiestan una sustitución completa del fosfolípido por etanolamina o aminoarabinosa.

Se prevé la aparición de resistencia cruzada entre la colistina (polimixina E) y la polimixina B. Dado que el mecanismo de acción de las polimixinas difiere del de otros antibióticos, no se prevé que la resistencia a la colistina y la polimixina solo por los mecanismos anteriores derive en una resistencia a otras clases de medicamentos.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha informado de que las polimixinas ejercen un efecto bactericida dependiente de la concentración en las bacterias sensibles. Se considera que el cociente entre el área bajo la curva de concentración del fármaco libre y la concentración inhibidora mínima (fAUC/CIM) se correlaciona con la eficacia clínica.

Valores críticos del EUCAST		
	Sensible (S)	Resistente (R) <sup>a</sup>
<i>Pseudomonas</i> spp. <sup>b</sup>	(≤4 mg/l)	(>4 mg/l)

<sup>a</sup>Los valores críticos son aplicables a una posología de 4,5 millones de UI × 2. Puede ser precisa una dosis de ataque (9 millones de UI).

<sup>b</sup>La determinación de la CIM de la colistina debe llevarse a cabo mediante la microdilución en caldo. El control de calidad debe efectuarse tanto con una cepa de control de calidad sensible (*E. coli* [ATCC 25922] o *P. aeruginosa* [ATCC 27853]) como con la *E. coli* resistente a la colistina (NCTC 13846; positiva para el *mcr-1*).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La información sobre la farmacocinética del colistimetato de sodio (CMS) y la colistina es limitada. Hay indicaciones de que la farmacocinética en los pacientes en estado crítico difiere de la de los que presentan alteraciones fisiológicas de menor gravedad y de la de los voluntarios sanos. Los siguientes datos se basan en estudios que emplearon la HPLC para determinar las concentraciones plasmáticas de CMS/colistina.

No se produce absorción desde el tracto gastrointestinal en ningún grado apreciable en los individuos sanos.

Cuando se administra por nebulización, se ha informado de una absorción variable que puede depender del tamaño de partícula del aerosol, del sistema nebulizador y del estado de los pulmones. Los estudios con voluntarios sanos y pacientes con diversas infecciones han notificado concentraciones séricas de nulas a potencialmente terapéuticas de 4 mg/l o más. Por lo tanto, debe contemplarse siempre la posibilidad de absorción sistémica cuando se trate a pacientes mediante inhalación.

### Distribución

El volumen de distribución de la colistina en sujetos sanos es bajo y se corresponde aproximadamente al líquido extracelular (LEC). El volumen de distribución es notablemente mayor en pacientes en estado crítico. La unión a proteínas es moderada y se reduce en concentraciones altas. En ausencia de inflamación meníngea, la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) resulta mínima, pero aumenta en presencia de inflamación meníngea.

Tanto el CMS como la colistina manifiestan una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis pertinente para la clínica.

### Eliminación

No se ha estudiado la eliminación del colistimetato de sodio tras la nebulización.

Se calcula que aproximadamente un 30% del colistimetato de sodio se convierte en colistina en los sujetos sanos, su depuración depende del aclaramiento de creatinina y, a medida que la función renal disminuye, se convierte una porción mayor de CMS en colistina. En pacientes con una función renal muy deficiente (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el grado de conversión puede ser de incluso el 60 % o el 70 %. El CMS se elimina de forma predominante a través de los riñones por filtración glomerular. En sujetos sanos, del 60 % al 70 % del CMS se excreta inalterado en la orina en un plazo de 24 horas.

La eliminación de la colistina activa se ha caracterizado de forma incompleta. La colistina experimenta una reabsorción tubular renal extensa y puede excretarse bien por mecanismos extrarrenales o bien metabolizarse en los riñones con una posible acumulación renal. La depuración de la colistina se ve reducida en caso de insuficiencia renal, posiblemente debido a una mayor conversión del CMS.

La semivida de la colistina en individuos sanos se ha determinado en en sujetos con fibrosis quística en unas 3 horas y 4 horas, respectivamente, con una depuración total de aproximadamente 3 l / h. En pacientes en estado crítico, se ha notificado una semivida prolongada en aproximadamente 9 a 18 horas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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 mg/kg 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.

No existen otros datos preclínicos sobre seguridad pertinentes para el médico aparte de los datos de seguridad derivados de la exposición de los pacientes ya indicados en otras secciones de la ficha técnica.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ninguno.

### **6.2 Incompatibilidades**

Deben evitarse las soluciones para nebulizador mezcladas que contengan colistimetato de sodio.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Solución reconstituida:

La hidrólisis del colistimetato aumenta 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.

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, para 1 millón de UI durante 3 horas a entre 2 °C y 8 °C cuando se disuelve en 3 ml de solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) o de agua para preparaciones inyectables.

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**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Colistimetato de sodio Noridem 1 millón de UI son viales de vidrio transparentes de tipo I con una capacidad >10 ml cerrados con tapones de goma de bromobutilo de tipo I de 20 mm y sellados con una cápsula de aluminio de 20 mm (blanca desprendible o gris desgarrable).

Tamaños de envases de 1, 10, y 30 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

##### Instrucciones para la preparación de la solución para inhalación por nebulizador

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 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 de sodio (al 0,9 % en p/p) al vial que contiene Colistimetato de sodio Noridem 1 millón de UI agitando suavemente.

La emisión del nebulizador puede descargarse al aire libre o puede colocarse un filtro. La nebulización debe efectuarse en un cuarto adecuadamente ventilado.

Tras la reconstitución, la solución es transparente e incolora o de un color no más intenso que la solución Y<sub>6</sub> y sin partículas visibles.

Las soluciones son para un solo uso y debe desecharse todo resto de solución no utilizada.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Noridem Enterprises Ltd.  
Evagorou & Makariou  
Mitsi Building 3, Office 115  
1065 Nicosia, Chipre

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

90293

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

Abril 2026

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)