

Resumo das Características do Medicamento

Nome do medicamento

Promixin, 1 milhão de Unidades Internacionais (UI) pó para solução para inalação por nebulização

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco para injectáveis contém 1 milhão de Unidades Internacionais (UI), aproximadamente equivalentes a 80 mg de colistimetato de sódio.

3. Forma Farmacêutica

Pó para solução para inalação por nebulização. O pó é branco a esbranquiçado.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Promixin é indicado para o controlo em adultos e em pediatria de infeções pulmonares crónicas devido a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com fibrose quística (ver secção 5.1).

As orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

4.2 Posologia e modo de administração

Recomenda-se que colistimetato de sódio (CMS) seja administrado sob a supervisão de médicos com experiência adequada no seu uso.

Posologia

A dose pode ser ajustada dependendo da severidade da situação e resposta clínica.

Intervalo posológico recomendado:

Administração por inalação

Adultos, adolescentes e crianças ≥ 2 anos
1-2 MUI duas a três vezes ao dia (máx. 6 MUI/dia)

Crianças < 2 anos
0,5-1 MUI duas vezes ao dia (máx. 2 MUI/dia)

Deve cumprir-se a orientação clínica relevante sobre regimes de tratamento, incluindo duração do tratamento, periodicidade e administração concomitante de outros agentes antibacterianos.

Idosos

O ajuste posológico não é considerado necessário.

Compromisso renal

O ajuste posológico não é considerado necessário, no entanto, aconselha-se precaução em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso

hepática

O ajuste posológico não é considerado necessário.

Modo de administração

Promixin solução para inalação por nebulização deve ser reconstituído com uma solução diluente e administrado por nebulização utilizando um nebulizador apropriado.

As características de disponibilização do fármaco obtidas em estudos in vitro com diferentes sistemas de nebulização encontram-se detalhadas em seguida;

Característica		Sistema de nebulização		
		Respironics I-neb AAD com câmara de medicação de 0,3 ml (cinzenta)	Pari rapid eflow	Pari LC Sprint com compressor Pari Boy SX
		Dose de Promixin colocada no sistema de nebulização		
		1 milhão de UI em 1 ml	1 milhão de UI em 3 ml	1 milhão de UI em 3 ml
(a)	Distribuição do Tamanho das Gotículas; Tamanho Médio das Partículas: d50 (µm)	4,34	4,56	4,37
(b)	Fármaco Total Disponibilizado pelo bocal do Nebulizador # (Milhões de UI)	0,333	0,277	0,385
(c)	Fração de Partículas Finas (% < 5µm)	59,55	58,19	57,73
(d)	Dose de Partículas Finas Disponibilizada pelo bocal do Nebulizador # (Milhões de UI < 5 µm)	0,198	0,161	0,222

(e)	Tempo de administração #	3 minutos, 36 segundos	5 minutos, 0 segundos	6 minutos, 40 segundos
(f)	Taxa de Disponibilização do Fármaco pelo bocal do Nebulizador # (Milhões de UI/minuto)	0,055	0,032	0,033
<p># Medido(a) utilizando uma razão de inalação:exalação (I:E) simulada de 1:1, um volume corrente de 500 ml e 15 respirações por minuto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todo o Promixin foi reconstituído com uma mistura de 50:50 de Água para Preparações Injetáveis e soro fisiológico a 0,9% de acordo com o volume recomendado para cada sistema de nebulização. • Pari Boy SX acionado com uma pressão de 1,6 bar, taxa de fluxo de 5,1 l/min. • (d) é calculado a partir de (b) / 100 x (c) • (f) = (d) / (e) 				

Característica	Sistema de nebulização			
	Respironics I-neb AAD com câmara de medicação de 0,5 ml (lilás)	Pari rapid eflow	Pari LC Star com compressor Pari TurboBoy SX	
	Dose de Promixin colocada no sistema de nebulização			
	1 milhão de UI em 1 ml	2 milhões de UI em 4 ml	2 milhões de UI em 4 ml	
(a)	Distribuição do Tamanho das Gotículas; Tamanho Médio das Partículas: d50 (µm)	4,81	4,31	4,35
(b)	Fármaco Total Disponibilizado pelo bocal do Nebulizador # (Milhões de UI)	0,579	0,601	0,861
(c)	Fração de Partículas Finas (% < 5µm)	53,01	63,11	57,73
(d)	Dose de Partículas Finas Disponibilizada pelo bocal do Nebulizador # (Milhões de UI < 5 µm)	0,307	0,379	0,497
(e)	Tempo de administração #	8 minutos, 29 segundos	6 minutos, 38 segundos	11 minutos, 32 segundos
(f)	Taxa de Disponibilização do Fármaco pelo bocal do Nebulizador # (Milhões de UI/minuto)	0,036	0,057	0,043
<p># Medido(a) utilizando uma razão de inalação:exalação (I:E) simulada de 1:1, um volume corrente de 500 ml e 15 respirações por minuto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todo o Promixin foi reconstituído com uma mistura de 50:50 de Água para Preparações Injetáveis e soro fisiológico a 0,9% de acordo com o volume recomendado para cada sistema de nebulização. • Pari Boy SX acionado com uma pressão de 1,6 bar, taxa de fluxo de 5,1 l/min. • (d) é calculado a partir de (b) / 100 x (c) • (f) = (d) / (e) 				

O colistimetato de sódio é submetido a hidrólise para a substância ativa colistina em solução aquosa. Para precauções especiais de eliminação e manuseamento de soluções reconstituídas, ver Secção 6.6

Se estiverem a ser tomados outros medicamentos, estes devem ser tomados na ordem recomendada pelo médico.

Tabela de conversão de doses:

Na UE, a dose de colistimetato de sódio (CMS) deve ser prescrita e administrada apenas na forma de Unidades Internacionais (UI). O rótulo do medicamento indica o número de UI por frasco.

Ocorreram confusão e erros de medicação devido a diferentes expressões da dose em termos de potência. Nos EUA, e noutras partes do mundo, a dose é expressa em miligramas de atividade base da colistina (mg de CBA).

A tabela de conversão seguinte foi preparada para fins informativos e os valores devem ser considerados como sendo apenas nominais e aproximados.

Tabela de conversão de CMS

Potência		≈ massa de 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

* Potência nominal da substância farmacológica = 12.500 UI/mg

4.3 Contraindicações

Promixin está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao colistimetato de sódio ou outras polimixinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Broncospasmo

A nebulização de colistimetato de sódio pode induzir tosse ou broncospasmo. Em alguns casos foi reportada sensação de asfixia. É recomendável administrar a primeira dose sob supervisão médica. Recomenda-se administrar um broncodilatador antes da administração, por rotina, em especial se este já faz parte do regime terapêutico corrente. O FEV1 (Volume Expiratório Forçado em 1s) deve ser avaliado antes e depois da administração. Se existir evidência de que o colistimetato de sódio induziu hiper-reatividade brônquica num doente que não recebeu broncodilatadores antes do tratamento, o teste deve ser repetido noutra ocasião utilizando um broncodilatador. A evidência de hiper-reatividade brônquica na presença de um broncodilatador pode indicar uma resposta alérgica, devendo interromper-se o tratamento com colistimetato de sódio.

O broncoespasmo deve ser tratado de acordo com o critério clínico.

Com o tempo, pode desenvolver-se hiper-reatividade brônquica em resposta ao uso continuado de colistimetato de sódio e recomenda-se que o FEV1s seja avaliado antes e depois do tratamento nas consultas médicas regulares.

Compromisso renal

O colistimetato de sódio é excretado por via renal e é nefrotóxico se forem atingidas concentrações séricas elevadas. Apesar de tal ser improvável durante uma

terapêutica por inalação, recomenda-se um doseamento das concentrações séricas, especialmente em doentes com compromisso renal.

Nefrotoxicidade

Foi notificada diminuição da função renal, geralmente após a utilização de doses intravenosas ou intramusculares superiores às recomendadas em doentes com a função renal normal, ou insuficiente redução da posologia intravenosa ou intramuscular em doentes com compromisso renal ou utilização concomitante com outros medicamentos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a interrupção da terapêutica.

Neurotoxicidade

Concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio após a administração intravenosa ou intramuscular podem estar associadas a uma sobredosagem ou a uma falha na redução da dose em doentes com compromisso renal e que podem resultar em neurotoxicidade. A utilização concomitante com relaxantes musculares não despolarizantes ou antibióticos com efeitos neurotóxicos semelhantes pode também levar a neurotoxicidade. A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Os efeitos neurotóxicos que foram notificados incluíram: vertigens, parestesias transitórias da face, discurso arrastado, instabilidade vasomotora, perturbações da visão, confusão, psicose e apneia (ver também a Secção 4.5).

Porfíria

A administração em doentes com porfíria deve ser feita com extrema precaução.

Resistência microbiana

Na prática clínica foi notificada resistência adquirida ao colistimetato de sódio na *Pseudomonas aeruginosa* mucoide. Devem ser realizados testes de sensibilidade em doentes submetidos a tratamentos de longa duração, nas consultas regulares e sempre que o doente tenha uma exacerbação (ver Secção 5.1).

Outros

Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a libertação pré-sináptica de acetilcolina na junção neuromuscular, devendo ser utilizado com a maior precaução em doentes com miastenia grave e apenas se claramente necessário.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados os efeitos do colistimetato de sódio na libertação da acetilcolina, os relaxantes musculares não despolarizantes devem ser utilizados com precaução extrema em doentes a receber colistimetato de sódio, uma vez que os seus efeitos podem ser prolongados (ver Secção 4.4).

O uso concomitante de colistimetato de sódio por via inalatória com outros medicamentos com potencial neurotóxico ou nefrotóxico, (ex. cefalotina sódica, antibióticos aminoglicosídeos e relaxantes musculares não despolarizantes), incluindo os administrados através das vias IV ou IM, deve ser feito apenas com a maior precaução (ver Secção 4.4).

O tratamento concomitante com colistimetato de sódio e macrólidos, tais como azitromicina e claritromicina, ou fluoroquinolonas, tais como norfloxacina e ciprofloxacina, deve ser feito com precaução em doentes com miastenia grave (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estabelecida a segurança na gravidez humana. Os estudos em animais não indicam um potencial teratogénico. Contudo, existe evidência de que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária e conseqüentemente existe o risco de toxicidade fetal se administrado durante a gravidez.

O Promixin só deverá ser administrado durante a gravidez, se os benefícios justificarem quaisquer possíveis riscos.

Amamentação

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno; não se recomenda o aleitamento durante a terapêutica.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do colistimetato de sódio na fertilidade humana. Os estudos em animais com colistimetato não indicam efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foi notificada neurotoxicidade durante o tratamento com o colistimetato de sódio administrado por via parentérica, caracterizada por tonturas, confusão e perturbações da visão. Os doentes devem ser advertidos para não executarem tarefas como a condução e a utilização de máquinas, caso estes efeitos ocorram.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente observados após a nebulização com o colistimetato de sódio são a tosse e o broncospasmo (caracterizado por aperto torácico que pode ser detetado por uma diminuição do FEV1) em aproximadamente 10% dos doentes (ver também a Secção 4.4).

As reações adversas estão apresentadas em tabelas categorizadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequências. As frequências estão definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\square 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10000$), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa notificada
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Reações de hipersensibilidade tais como erupções cutâneas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse, aperto torácico, broncoconstrição ou

APROVADO EM
28-08-2022
INFARMED

		brncospasmo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecida	Inflamação da garganta e da boca

Os casos de inflamação da garganta e boca podem ser devidos a hipersensibilidade ou superinfecção com espécies de Candida.

No caso de ocorrerem reações de hipersensibilidade tais como erupções cutâneas, o tratamento com colistimetato de sódio deve ser interrompido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode causar apneia, fraqueza muscular, vertigens, parestesias transitórias da face, discurso arrastado, instabilidade vasomotora, perturbações da visão, confusão, psicose e insuficiência renal.

Não existe antídoto específico. Recomenda-se que seja utilizado tratamento de suporte e medidas para aumentar a depuração do colistimetato de sódio tais como indução da diurese osmótica com manitol, diálise ou hemodiálise prolongada.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos.

Outros antibacterianos

Código ATC: J01XB01

Propriedades gerais

Mecanismo de ação

O colistimetato de sódio é um pró-fármaco da colistina, e é um antibiótico do grupo das polimixinas (pertencente ao grupo E das polimixinas). Tem uma estrutura polipeptídica e deriva do *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*.

Os antibióticos do grupo das polimixinas atuam na superfície da membrana celular bacteriana ligando-se e alterando a sua permeabilidade e causando a morte da célula bacteriana. As polimixinas são bactericidas contra as bactérias Gram negativas com uma membrana exterior hidrofóbica.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi notificado que as polimixinas apresentam um efeito bactericida, sobre as bactérias suscetíveis, que depende da concentração.

Mecanismos de resistência

A resistência desenvolve-se devido a modificações no lipopolissacárido (LPS) ou em outros constituintes da membrana celular da bactéria.

Sensibilidade

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para as espécies selecionadas, pelo que é desejável dispor de informação sobre a resistência bacteriana local, especialmente no tratamento de infeções graves. Se necessário, deve ser solicitado um aconselhamento especializado quando a prevalência de resistência a nível local é tal que a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infeções, é questionável.

Espécies frequentemente sensíveis

Espécies de *Acinetobacter*

Haemophilus influenzae

Espécies de *Klebsiella*

Pseudomonas aeruginosa

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (anteriormente designada por *Alcaligenes xylosoxidans*)

Microrganismos inerentemente resistentes

Burkholderia cepacia e espécies relacionadas

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

Resistência

Foi notificada resistência adquirida ao colistimetato de sódio da *Pseudomonas aeruginosa* mucoide de aproximadamente 3%. Contudo, as taxas de resistência a nível local podem variar incluindo taxas mais elevadas (ver Secção 4.4).

Resistência cruzada

A resistência das polimixinas não é cruzada com a de outras famílias de antibióticos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção pelo trato gastrointestinal é insignificante, pelo que é improvável que a deglutição do colistimetato de sódio depositado na nasofaringe contribua para aumentar a exposição sistémica.

A absorção, após a administração por nebulização, é influenciada pelo sistema do nebulizador, pelo tamanho da partícula do aerossol e condição pulmonar.

Um estudo em voluntários saudáveis, que inalaram colistimetato de sódio, demonstrou que a $C_{máx}$ da polimixina E1 (molécula ativa) variou entre 40,0 e 69,9 ng/ml e que a AUC variou entre 350 e 668 ng/ml/h dependendo do nebulizador, do volume de enchimento e da concentração, quando a dose variou entre 0,3 milhões UI e 2 milhões UI. O tempo de semivida foi de aproximadamente 5,2 horas. A biodisponibilidade absoluta foi calculada para variar entre 5% e 18% dependendo do nebulizador. A AUC após uma dose intravenosa de 0,5 milhões UI foi de 3,352 ng/ml/h e a $C_{máx}$ foi de 1,232 ng/ml.

Distribuição

A ligação às proteínas é baixa. Sabe-se que os antibióticos colistimetato de sódio persistem no tecido muscular, fígado, rim, coração e cérebro. O volume de distribuição foi calculado em 0,09 L/kg num único estudo em doentes com fibrose quística.

Metabolismo

O colistimetato de sódio é convertido, in vivo, na sua base.

Eliminação

Não existe informação sobre a eliminação do colistimetato de sódio após a nebulização.

A via principal de eliminação após administração IV é por excreção renal, sendo que 62% da dose parentérica é recuperada inalterada na urina nas primeiras 8 horas e cerca de 80% às 24 horas. Não há excreção biliar.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os estudos realizados em animais com o colistimetato não indicam efeitos adversos na fertilidade ou no desenvolvimento embrio-fetal.

Os dados sobre potencial carcinogenicidade do colistimetato de sódio são inexistentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Nenhum

6.2 Incompatibilidades

A adição de outros antibióticos a soluções de Promixin pode causar precipitação.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Antes da abertura: 3 anos.

Após a reconstituição:

A estabilidade física e química em uso da solução reconstituída no frasco para injetáveis original foi demonstrada até 24 horas, quando armazenada entre 2°C e 8°C.

Os doentes automedicados com um antibiótico para nebulização devem ser aconselhados a utilizar as soluções imediatamente após a preparação. Se isto não for possível, as soluções não devem ser conservadas mais do que 24 horas no frigorífico.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O produto é acondicionado num frasco para injetáveis ISO 10R (volume nominal de 10 ml), de vidro do tipo I transparente, fechado com tampa de borracha clorobutílica siliconada do tipo I e protegido com cápsula destacável de alumínio de 20 mm que inclui um disco plástico vermelho na zona central. Apresenta-se em embalagens com 30 frascos. Nos Estados-Membros em que o Sistema I-neb seja utilizado, cada embalagem também conterá um Disco Promixin para permitir a utilização com o Sistema I-neb AAD.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Promixin pode ser reconstituído para formar uma solução transparente incolor a amarela pálida quer com Água para Preparações Injetáveis para formar uma solução hipotónica quer com uma mistura de 50:50 de Água para Preparações Injetáveis e cloreto de sódio a 0,9% para formar uma solução isotónica, ou com cloreto de sódio a 0,9% para formar uma solução hipertónica. O volume utilizado para a reconstituição deve respeitar as instruções de utilização fornecidas com o sistema de nebulização, e não ultrapassa normalmente os 4 ml. Durante a reconstituição, agite suavemente para evitar a formação de espuma. Promixin, quando reconstituído, pode ser utilizado com nebulizadores convencionais adequados para soluções de antibióticos.

As soluções devem ser utilizadas imediatamente após a reconstituição. Contudo, se isso não for possível, as soluções têm de ser utilizadas no prazo de 24 horas e conservadas no frigorífico. Qualquer solução remanescente no nebulizador deve ser eliminada após o tratamento. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para quaisquer instruções sobre a utilização de Promixin com o sistema I-neb AAD, consulte as instruções de utilização pormenorizadas fornecidas com o dispositivo médico.

Os nebulizadores convencionais funcionam com base num fluxo contínuo e provavelmente parte do fármaco nebulizado é libertado no ambiente local. Quando utilizado com um nebulizador convencional, Promixin deve ser administrado numa sala bem ventilada, particularmente em hospitais quando vários doentes podem utilizar os nebulizadores ao mesmo tempo. Podem utilizar-se tubagens ou filtros para prevenir o desperdício do aerossol para o ambiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5302013- 30 Frascos para injetáveis, 1000000 U.I., pó para solução para inalação por nebulização

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de junho de 2010
Data da renovação da autorização: 28 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2022