

ALVEOXINA 1 M - 2 M COLISTIMETATO SÓDICO

1 millón UI - 2 millones UI

Polvo para reconstituir - Solución para inhalar

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULAS

Cada frasco ampolla con polvo estéril contiene:

Colistimetato sódico

	ALVEOXINA 1 M	ALVEOXINA 2 M
Colistimetato sódico	1 millón UI	2 millones UI

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua para inyectables

Agua para inyectables	2 ml	2 ml
-----------------------	------	------

ALVEOXINA es un polvo de color blanco en un frasco ampolla de vidrio incoloro para reconstituir con la ampolla de solución disolvente con 2 ml para inhalación por nebulizador tras la reconstitución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos. Código ATC: J01XB01.

INDICACIONES

ALVEOXINA está indicado para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de principios activos antibacterianos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El colistimetato sódico (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 2013).

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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción gastrointestinal es insignificante, por lo que es poco probable que la ingestión de colistimetato sódico 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 nebulizador y por el estadio de la enfermedad pulmonar.

Farmacocinética

En un estudio en voluntarios sanos que inhalaban colistimetato sódico 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 sódico se convierte en su base.

Eliminación

No se dispone de información sobre la eliminación de colistimetato sódico 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.

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 sódico 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 sódico. *In vitro*, se ha demostrado que el colistimetato sódico induce aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos. Este efecto podría estar relacionado con una reducción del índice mitótico, que también se observó.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda que ALVEOXINA se administre bajo la supervisión de médicos con la experiencia adecuada en su uso.

ALVEOXINA está indicado para la administración por nebulización utilizando un nebulizador adecuado. **Debe administrarse exclusivamente por vía inhalatoria.**

Las dosis y el período de tratamiento deberán ajustarse según la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica observada en los pacientes.

Adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años

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

Niños menores de 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.

Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Modo de administración

Vía inhalatoria.

ALVEOXINA se administra por inhalación por medio del nebulizador, los pacientes deben seguir las **instrucciones de uso detalladas en "INFORMACIÓN PARA PACIENTES"**.

Debe abrirse el frasco ampolla con polvo y luego verter la solución de una ampolla, seguidamente cerrar el frasco ampolla con el tapón retirado y agitar suavemente hasta que en el frasco ampolla se observe una solución.

El contenido de un frasco ampolla reconstituido se debe vaciar completamente en el nebulizador y administrarse por inhalación durante un período aproximado de 15 minutos utilizando un nebulizador reutilizable equipado con compresor adecuado.

Son adecuados aquellos compresores que generan un flujo de 4-6 l/min y/o una contrapresión de 110-217 kPa. Deben seguirse las instrucciones del fabricante en cuanto al cuidado y uso del nebulizador y del compresor.

Se inhala mientras que el paciente está sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Las pinzas de la nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca. Los pacientes deben continuar su régimen estándar de fisioterapia respiratoria. El uso de broncodilatadores apropiados debe continuarse cuando se considere clínicamente necesario.

Cuando los pacientes estén recibiendo varios tratamientos respiratorios diferentes, se recomienda aplicar éstos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otras especialidades farmacéuticas inhaladas y, finalmente, ALVEOXINA.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al colistimetato sódico, sulfato de colistina, o a otras polimixinas o a cualquiera de los componentes de su formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Insuficiencia renal

El colistimetato sódico 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.

Neurotoxicidad

La presencia de concentraciones séricas elevadas de colistimetato sódico 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 sódico 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 Interacciones y Efectos sobre la capacidad y utilizar maquinaria).

Porfiria

Se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con porfiria.

Resistencia microbiana

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a los efectos del colistimetato sódico sobre la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares no despolarizantes se deben utilizar con extrema precaución en pacientes que reciban colistimetato sódico ya que sus efectos pueden prolongarse (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El uso concomitante del colistimetato sódico con otros medicamentos de potencial efecto nefrotóxico o neurotóxico (por ejemplo 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 sódico sobre la reproducción y el desarrollo (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Sin embargo, existen datos que demuestran que el colistimetato sódico atraviesa la placenta y consecuentemente existe riesgo de toxicidad fetal cuando se administra durante el embarazo. ALVEOXINA solo debe administrarse durante el embarazo si los beneficios compensan cualquier riesgo potencial.

Lactancia

El colistimetato sódico se excreta en la leche materna. El colistimetato sódico 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 sódico en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de fertilidad (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El colistimetato sódico 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 sódico. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si aparecen estos efectos.

ALVEOXINA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol); esto es, esencialmente "exento de sodio".

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de colistimetato sódico 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 Advertencias y precauciones de empleo). 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	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	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 sódico.

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 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 cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544 o en la página www.finadiet.com.ar, y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT:

<https://primaryreporting.who-umc.org/AR>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

La sobredosis puede producir 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 sódico, mediante inducción de la diuresis osmótica con manitol o hemodiálisis prolongada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel. (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, tel. (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a los 30°C, en su envase original, en lugar seco.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

PRESENTACIONES

ALVEOXINA 1M y 2 M: caja con 30 estuches individuales con 1 frasco-ampolla de polvo estéril y 1 ampolla disolvente de 2 ml.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.467

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha de última revisión: v02/nov22, autorizado por Disposición ANMAT v02/nov22 DI-2023-103-APN-ANMAT#MS (06ene23).

FINADIET S.A.C.I.F.I.
Hipólito Yrigoyen 3.769/71 (C1208ABE)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644
www.finadiet.com.ar

