República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3233-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-014127-16-0

VISTO el Expediente nº 1-47-14127-16-0 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada COLISTYN / COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO), forma farmacéutica POLVO PARA INYECTABLE, Certificado n° 56.650.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. para la especialidad medicinal que se denominará COLISTYN 150 la nueva concentración de COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO) 150 mg, para la forma farmacéutica INYECTABLE, según lo detallado en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2018-66342402-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 56.650 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los rótulo primarios que se corresponden con GEDO N° IF-2018-10844030-APN-DERM#ANMAT; rótulo secundarios que se corresponden con GEDO N° IF-2018-10843886-APN-DERM#ANMAT, prospectos que se corresponden con GEDO N° IF-2018-10844138-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente que se corresponde con GEDO N° IF-2018-10844272-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Inscríbase la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-14127-16-0

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 17:06:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.09 17:06:42 -03'00'

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma LAFEDAR S.A. para la especialidad medicinal con Certificado de Autorización N° 56.650, la nueva concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: COLISTYN 150
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO)
- FORMA FARMACÉUTICA: POLVO PARA INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO) 150 mg
- EXCIPIENTES: NO CONTIENE
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO AMPOLLA VIDRIO TIPO I, EN ENVASES QUE CONTIENEN 1, 6, 24, 25, 50 y 100 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LAS CUATRO ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO EN SU ENVASE ORIGINAL, EN UN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A LOS 30ºC. LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA PUEDE CONSERVARSE 24 HS A TEMPERATURA AMBIENTE Y UN MAXIMO DE 7 DIAS REFRIGERADO ENTRE 2 Y 8 °C.

- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. - Tabaré 1641/45/47 y Crespo 3668, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (elaboración y acondicionamiento primario) y LAFEDAR S.A. - Valentín Torrá 4880, Parque Industrial General Manuel Belgrano, Paraná, Entre Ríos (acondicionamiento Secundario).

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente nº 1-47-14127-16-0

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-66342402-APN-DFYGR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 18 de Diciembre de 2018

Referencia: ANEXO 14127-16-0 (NCC)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.18 16:08:20 -03'00'

Matias Ezequiel Gomez
Director
Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.18 16:08:22 -03'00'

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

8. Proyecto de Rótulos – envase primario

COLISTYN 150

COLISTINA (COLISTIMETATO SODICO) 150 mg

Inyectable
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Presentación: frasco ampolla

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina (como Colistimetato de Sodio)	150,00	mg

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 56.650

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote Nº: .....

Fecha de vencimiento: .....

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

Una vez reconstituida, la solución se mantiene estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente menor a 30ºC y 7 días bajo refrigeración (2 – 8ºC).

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

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

Nota: este mismo proyecto de rótulo, será utilizado para los envases conteniendo 6, 24, 25, 50 y 100 frascos ampollas. Los últimos 4 de uso hospitalario exclusivo.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-10844030-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 13 de Marzo de 2018

Referencia: 14127-16-0 RÓTULO ENVASE PRIMARIO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.13 13:59:26 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.13 13:59:27 -03'00'

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

8. Proyecto de Rótulos – envase secundario

COLISTYN 150

COLISTINA (COLISTIMETATO SODICO) 150 mg

Inyectable
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Presentación: frasco ampolla

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina (como Colistimetato de Sodio)	150,00	mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 56.650

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote Nº: .....

Fecha de vencimiento: .....

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

Una vez reconstituida, la solución se mantiene estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente menor a 30ºC y 7 días bajo refrigeración (2 – 8ºC).

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

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

Nota: este mismo proyecto de rótulo, será utilizado para los envases conteniendo 6, 24, 25, 50 y 100 frascos ampollas. Los últimos 4 de uso hospitalario exclusivo.

C6

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-10843886-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 13 de Marzo de 2018

Referencia: 14127-16-0 RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.13 13:58:53 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.13 13:58:55 -03'00'

Laboratorios
LAFEDAR

349

9. Proyecto de Prospectos

COLISTYN 150

COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO) 150 MG

Inyectable
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

FÓRMULA

-Forma Farmacéutica: Inyectable

-Formula cuali - cuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina (como Colistimetato de sodio)	150,00	mg

ACCIÓN TERAPEUTICA
Antibacteriano
Código ATC: **J01XB01**

INDICACIONES
COLISTYN 150 está indicado para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas causadas por cepas sensibles de ciertos bacilos Gram-negativos; particularmente indicado cuando la infección es causada por *Pseudomona aeruginosa*. Este antibiótico no es indicado para infecciones causadas por *Proteus* o *Neisseria*. COLISTYN 150 es efectivo clínicamente en tratamientos de infecciones causadas por las siguientes organismos Gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*.

PROPIEDADES
Farmacodinamia
Modo 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 polipétido 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.

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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 350 MESA DE ENTRADAS

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

Susceptibilidad
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.

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

Farmacocinética
Absorción: El colistimetato sódico no se absorbe correctamente en el tubo digestivo por lo que debe administrarse por vía parenteral.

Distribución: El colistimetato sódico se une poco a las proteínas plasmáticas. Se sabe que las polimixinas permanecen en tejido muscular, hígado, riñón, corazón y cerebro.

Biotransformación: In vivo el colistimetato sódico se convierte en su base. Aproximadamente un 80% de la dosis se recupera sin transformar en orina. No existe excreción biliar.

Eliminación: Tras administración intravenosa, la excreción es fundamentalmente renal recuperándose un 40% de la dosis parenteral en la orina en las primeras 8 horas y alrededor de un 80% a las 24 horas.
La dosis debe ser reducida cuando existe insuficiencia renal para prevenir la acumulación.
Tras administración intravenosa a adultos sanos, la semivida de eliminación es de

CG

GUSTAVO O SEIN
Farmacéutico y Lic en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS
381

aproximadamente 1,5 horas, contrastando con una semivida de eliminación de 3,4±1,4 horas en pacientes con fibrosis quística a los que se les administró una infusión intravenosa única de 30 minutos.

La cinética del colistimetato sódico parece ser similar en todos los grupos de edad, siempre y cuando la función renal sea normal.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Importante: COLISTYN 150 es suministrado en viales conteniendo colistimetato sódico equivalente a 150mg de colistina base activa por vial.

Reconstitución
El vial de 150mg debe ser reconstituido con 2ml de agua estéril para inyectables. La solución reconstituida provee colistimetato sódico en una concentración equivalente a 75mg/ml de colistina base activa.
Durante la reconstitución girar suavemente para evitar la formación de espuma.
Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan, para asegurar la ausencia de material particulado o coloración.

Dosificación
Adultos y pacientes pediátricos (Administración Intravenosa o Intramuscular)
COLISTYN 150 debe darse fraccionado en 2 a 4 dosis, en concentraciones de 2.5 a 5mg/kg por día en pacientes con una función renal normal y dependiendo de la severidad de la infección.

Poblaciones especiales:
Obesidad:
En individuos con obesidad, la dosis debe estar basada en un peso corporal ideal.

Insuficiencia renal:
La dosis diaria debe ser reducida en caso de insuficiencia renal. En la siguiente tabla se presentan las modificaciones de dosis sugeridas para adultos con insuficiencia renal:

Función Renal	Grado de Insuficiencia			
	Normal	Leve	Moderado	Considerable
Creatinina en Plasma (mg/100ml)	0.7 – 1.2	1.3 – 1.5	1.6 – 2.5	2.6 – 4.0
Clearance de Urea (% del valor normal)	80 - 100	40 - 70	25 - 40	10 – 25
Unidad de Dosis suministrada de COLISTYN (mg)	100 - 150	75 - 115	66 - 150	100 – 150
Frecuencia (veces/día)	4 a 2	2	2 a 1	Cada 36hs
Dosis diaria total (mg)	300	150 - 230	133 - 150	100
Dosis Diaria Aproximada (mg/kg/día)	5.0	2.5 – 3.8	2.5	1.5

Nota: La unidad de dosis sugerida es 2.5 – 5.0 mg/kg, sin embargo el tiempo de intervalo entre inyecciones debe ser incrementado el presencia de función renal deficiente.

Administración Intravenosa

CG

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2018-10844138-APN-DERM#ANMAT

1- Administración directa intermitente: Inyectar lentamente la mitad de la dosis diaria total durante un período de 3 a 5 minutos cada 12 horas.
2- Infusión Continua: Inyectar lentamente la mitad de la dosis diaria total durante 3 a 5 minutos. Adicionar la mitad remanente de la dosis diaria total de COLISTYN 150 a una de las siguientes soluciones parenterales:

- 0.9% NaCl
- 5% Dextrosa en 0.9% NaCl
- 5% Dextrosa en agua
- 5% Dextrosa en 0.45% NaCl
- 5% Dextrosa en 0.225% NaCl
- Solución de Ringer lactato
- Solución 10% de azúcar invertida

No hay datos suficientes para recomendar el uso de COLISTYN 150 con otras drogas o con otras soluciones parenterales que las detalladas anteriormente.

Administrar la segunda mitad de la dosis diaria total a través de infusión intravenosa lenta, comenzando 1 a 2 horas después de la dosis inicial y durante las siguientes 22 a 23 horas. En caso de insuficiencia renal, reducir la infusión promedio dependiendo del grado de insuficiencia renal.
La elección de la solución intravenosa y el volumen a ser empleados están dictados por las exigencias de gestión de líquidos y electrolitos.
Cualquier solución de infusión conteniendo colistimetato sódico debe ser recientemente preparada y utilizada dentro de las 24 horas.

CONTRAINDICACIONES

El uso de COLISTYN 150 está contraindicado para pacientes con sensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.
No debe utilizarse en pacientes con *Miastenia Gravis*.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias

Como máximo la dosis diaria no debe exceder 5mg/kg/día con una función renal normal.

Broncoespasmo

La administración por nebulización de colistimetato de sodio puede provocar tos o broncoespasmo, motivo por el que 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. 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 broncoespasmo en presencia de tratamiento broncodilatador puede indicar una respuesta alérgica debiéndose interrumpir el tratamiento con este medicamento. El broncoespasmo 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.

Hemoptisis

La hemoptisis es una complicación de la fibrosis quística y es más frecuente en adultos. La utilización de este medicamento en pacientes con hemoptisis

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmaceuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

clínicamente significativa se debe llevar a cabo o continuar únicamente si se considera que los beneficios del tratamiento superan a los riesgos de inducir nuevas hemorragias.

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 pruebas de sensibilidad en pacientes que se van a tratar durante periodos prolongados,en sus revisiones periódicas y siempre que el paciente sufra una exacerbación de su enfermedad.

Neurotoxicidad
Pueden ocurrir efectos neurotóxicos transitorios. Esto incluye parestesia facial transitoria, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis, apnea, estremecimiento u hormigueo de las extremidades, , vértigo, mareos y dificultad en el habla. Una reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. En estos casos la terapia no necesita ser discontinuada, pero dichos pacientes deben ser observados con particular cuidado.

Nefrotoxicidad
Puede ocurrir nefrotoxicidad y el efecto es probablemente dosis-dependiente del colistimetato sódico. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles discontinuando el antibiótico.

Sobredosis puede resultar en insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (ver sección SOBREDOSIS). Para el uso concomitante con otros antibióticos y formas farmacéuticas, ver la sección PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos.

Han sido reportados broncoespasmos seguidos de la administración intramuscular de colistimetato sódico. La insuficiencia renal incrementa la posibilidad de apnea y bloqueo neuromuscular luego de la administración de colistimetato sódico. Para ello es importante seguir la guía de dosis recomendada en caso de insuficiencia renal (ver la sección POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Ha sido reportado *Clostridium difficile* asociado a diarrea (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacteriales, incluido colistina, y puede causar diferentes formas de diarrea moderada hasta colitis fatales. Los tratamientos con agentes antibacteriales alteran la flora intestinal normal del colon permitiendo el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile.*
Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Cepas de *Clostridium difficile* productoras de hipertoxinas causan incremento de morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana puede requerirse una colectomía. CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea seguida del uso de antibióticos. Desde que CDAD ha sido reportada como posible de ocurrir más de dos meses después de la administración de agentes antibacteriales, es necesaria una historia clínica cuidadosa.
Si se sospecha o confirma CDAD, el antibiótico en marcha utilizado no directamente en contra de *Clostridium difficile* debe ser discontinuado. Administrar apropiadamente líquidos y electrolitos, suplementos proteicos, tratamiento

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO 354

antibiótico para *Clostridium difficile*, y una evaluación quirúrgica debe ser instituida como clínicamente indicada.

Precauciones

Generales

Dado que COLISTYN 150 se elimina mayormente por excreción renal, debe ser utilizado con precaución cuando existe la posibilidad de insuficiencia renal. El decline de la función renal con la edad debe ser considerado.

Interacción con otros medicamentos

Ciertos otros antibióticos (aminoglucósidos y polimixinas) han sido también reportados por interferir con la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares. En base a esta actividad reportada, estos no deben ser administrados concomitantemente con COLISTYN 150, excepto con la mayor precaución.

Relajantes musculares (tubocurarina) y otras medicaciones que incluyen éter, succinilcolina, gallamina, decametonio y citrato de sodio, potencian el efecto bloqueo neuromuscular y deben ser utilizados con extrema precaución en pacientes que están siendo tratados con COLISTYN 150.

Cefalotina sódica puede aumentar la nefrotoxicidad de COLISTYN 150. El uso concomitante de cefalotina sódica y COLISTYN 150 debe ser prohibido.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Infertilidad

Estudios a largo plazo de carcinogénesis en animales y estudios de toxicología genética con colistimetato sódico no han sido realizados. No hay efectos adversos en la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de 9.3mg/kg/día (0.30 veces el máximo de dosis diaria en humanos, basado en mg/m^2).

Embarazo-Efectos teratogénicos

Embarazo categoría C

Colistimetato sódico inyectado intramuscular durante la organogénesis en conejos a 4.15 y 9.3 mg/kg resultaron en pie zambo varo en el 2.6% y 2.9% de los fetos respectivamente. Estas dosis son 0.25 y 0.55 veces el máximo de dosis diaria en humanos basado en mg/m^2. Adicionalmente el incremento de la reabsorción ocurre a 9.3mg/kg. Colistimetato sódico no resultó teratogénico en ratas a 4.15 o 9.3 mg/kg. Estas dosis son 0.13 y 0.30 veces el máximo de la dosis diaria en humanos, basada en mg/m^2. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo como el colistimetato sódico atraviesa la barrera de la placenta en humanos, debe ser administrado durante el embarazo sólo si los posibles beneficios justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si colistimetato sódico es excretado en la leche materna. Sin embargo, colistin sulfato si se excreta en leche materna, por esto deben extremarse medidas de precaución cuando colistimetato sódico es administrado a madres lactantes.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de colistimetato sódico no incluyen suficientes números de pacientes mayores de 65 años para determinar si ellos responden de manera diferenciada al tratamiento que pacientes jóvenes. La experiencia clínica reportada no ha identificado diferencia en respuesta entre pacientes mayores y jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo más bajo de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución hepática, renal o función cardíaca y de enfermedades concomitantes o terapias con otras medicaciones. Este

C6

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 355 MESA DE ENTRADAS

medicamento es conocido por ser sustancialmente excretado por el riñón y los riesgos de reacciones tóxicas por esta medicación pueden verse aumentados en pacientes con deficiencia renal. Dado que los pacientes mayores son más propensos a tener disminución en su función renal, deben extremarse los cuidados en la selección de la dosis y deben ser monitoreados permanentemente las funciones renales.

Uso Pediátrico
En estudios clínicos, colistimetato sódico ha sido administrado a la población pediátrica (neonatos, infantes, niños y adolescentes). Las reacciones adversas aparentan ser similares entre las poblaciones pediátricas y las adultas, no se reportaron síntomas de toxicidad subjetivos a pacientes pediátricos. Un monitoreo clínico cercano es recomendado a pacientes pediátricos.

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.

REACCIONES ADVERSAS
Han sido reportadas las siguientes reacciones adversas:

Gastrointestinales: molestias gastrointestinales.

Sistema Nervioso: neurotoxicidad, mareo, vértigo, parestesia, debilidad muscular.

Sistema Integumentario: picazón generalizada, urticaria y rash.

Trastornos generales:Fiebre. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas, angioedema Si estas reacciones se produjeran se deberá suspender el tratamiento con colistimetato sódico.

Alteraciones en el lugar de administración: Reacción en el sitio de inyección.

Sistema Respiratorio: tos, opresión en el pecho, broncoconstricción y broncoespasmo.

Sistema Renal: nefrotoxicidad y reducción de la producción de orina. Incremento de nitrógeno ureico en sangre (BUN), elevada creatinina y disminución del *clearance* de creatinina.

Se han comunicado casos de dolor de garganta o irritación bucal que podrían ser debidos a fenómenos de hipersensibilidad o a candidiasis.

Puede producirse irritación local en el lugar de inyección.

SOBREDOSIFICACION
Sobredosificación con colistimetato sódico puede causar bloqueo neuromuscular caracterizado por parestesia, letargo, confusión, mareo, ataxia, nistagmos, desórdenes del habla y apnea. Parálisis de los músculos respiratorios pueden derivar en apnea, paro respiratorio y muerte. Sobredosis con la medicación puede

C6

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

causar también fallo renal agudo, manifestado como disminución de la producción de orina e incremento en suero de las concentraciones de creatinina y BUN.
En cualquier caso de sobredosis, la terapia con colistimetato sódico debe ser interrumpida y deben tomarse medidas generales de apoyo. No hay ningún antídoto disponible.
Se desconoce si colistimetato sódico, en caso de sobredosis, puede ser removido por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: **(011) 4962-6666/2247**
Hospital A. Posadas: **(011) 4654-6648 / 4658-7777**

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, en un lugar seco, a temperatura ambiente menor a los 30° C.
Una vez reconstituida, la solución se mantiene estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente menor a 30ºC y 7 días bajo refrigeración (2 – 8ºC).

PRESENTACIONES
Frasco ampolla conteniendo 150 mg de Colistina en cajas o estuches de 1, 6, 24, 25, 50 y 100 unidades. Las últimas 4 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nº: 56.650

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión: ...../...../.....

C6

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-10844138-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 13 de Marzo de 2018

Referencia: 14127-16-0 PROSPECTO COLISTYN 150

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.13 13:59:49 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.13 13:59:50 -03'00'

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 373 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

COLISTYN 150

COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO) 150 MG

Inyectable
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE EMPLEAR EL MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.

NO USE ESTE MEDICAMENTO SI NO SE LO RECETO UN MEDICO.

TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.

¿QUE CONTIENE COLISTYN 150?

Cada frasco ampolla contiene, 150 mg de colistina (como colistimetato sódico).

¿QUÉ ES Y PARA QUE SE USA COLISTYN 150?

COLISTYN 150 es un antibiótico parenteral estéril, que una vez reconstituido es apto para inyección intramuscular o administración intravenosa.
COLISTYN 150 contiene como principio activo Colistimetato sodico, un antibiótico que combate infecciones causadas por las siguientes organismos Gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*.

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR COLISTYN 150?

NO USE este medicamento si usted:

- Es alérgico a Colistina
- Sufre de *Miastenia gravis* (una rara enfermedad caracterizada por una gran debilidad muscular y cansancio).

¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2018-10844272-APN-DERM#ANMAT

Consulte a su médico si usted:

- Es alérgico a Colistina o a otros antibióticos de su mismo grupo
- Sufre de *Miastenia gravis.*
- Padece problemas de riñón.
- Padece de porfiria (una rara enfermedad metabólica de nacimiento).
- Padece tos.
- Padece de hemoptisis (expectoración con sangre de las vías respiratorias).
- Si usted está embarazada o planea quedar embarazada
- Si usted se encuentra amamantando

Comunique a su médico sobre todos los medicamentos que se encuentra tomando. incluyendo los recetados y no recetados, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos pueden afectar la acción de COLISTYN 150, *o* COLISTYN 150 *puede afectar el accionar de otros medicamentos.*

En particular, comunique a su médico si se encuentra tomando: antibióticos, como cefalotina sódica, aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina, etc) y polimixinas; que puedan afectar a la función del riñón o pueda causar mareos, hormigueo de las extremidades y la lengua, problemas en la visión o confusión.
Además, el colistimetato sódico puede prolongar el efecto de un tipo de medicamentos llamados bloqueantes neuromusculares no despolarizantes utilizados para la anestesia, motivo por el que si va a ser sometido a alguna operación debe informar a su médico previamente.

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?

- Si al usar este medicamento usted se siente mareado, con pérdida del equilibrio, confundido, presenta visión borrosa, entumecimiento y hormigueo en la cara o en las extremidades no conduzca vehículos ni emplee herramientas y máquinas, consulte a su médico.
- Si al usar este medicamento usted detecta disminución en la producción de orina, comuníqueselo inmediatamente a su médico.
- Si al usar este medicamento usted detecta heces acuosas y/o sanguinolentas (a veces hasta dos meses después de haber recibido la última dosis del medicamento), comuníqueselo inmediatamente a su médico.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Como todos los medicamentos, COLISTYN 150 puede causarle efectos no deseados, aunque no todas las personas los sufran.

ATENCIÓN: Comuníquese con su médico si, al utilizar este medicamento, aparece algún efecto no deseado, ya sea que se encuentre en la siguiente lista o no:

- Molestias gastrointestinales.
- Neurotoxicidad, mareo, vértigo, parestesia (entumecimiento y hormigueo los dedos de las manos, las manos, los pies, los brazos o las piernas), debilidad muscular.
- COLISTYN 150 puede afectar al riñón, especialmente si la dosis es alta o usted está tomando otra medicación que pueda afectar al riñón. Ponga especial atención si detecta una reducción en la producción de orina.
- COLISTYN 150 puede provocar fiebre, reacciones alérgicas como erupciones de la piel, angioedema (hinchazón, similar a la urticaria, pero que se presenta bajo la piel en lugar de darse en la superficie). Si esto ocurriera comuníqueselo al médico inmediatamente porque puede ser necesario suspender el tratamiento.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 375 MESA DE ENTRADAS

- Reacción en el sitio de inyección. Tras la inyección intravenosa puede sentir un ligero dolor en el lugar de la inyección.
- Tos, opresión en el pecho, broncoconstricción y broncoespasmo.
- Dolor de garganta o irritación bucal

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?
Siga exactamente las instrucciones de administración de COLISTYN 150 indicadas por su médico.
Consulte a su médico si tiene dudas. Su médico le indicará la duración del tratamiento con COLISTYN 150. No suspenda el tratamiento antes dado que existe el riesgo de que la infección reaparezca, además se incrementa la posibilidad del desarrollo de bacterias resistentes.

Reconstitución
El vial de 150mg debe ser reconstituido con 2ml de agua estéril para inyectables.
Durante la reconstitución girar suavemente para evitar la formación de espuma.

Dosificación
Adultos y pacientes pediátricos (Administración Intravenosa o Intramuscular)
COLISTYN 150 debe darse fraccionado en 2 a 4 dosis, en concentraciones de 2.5 a 5mg/kg por día en pacientes con una función renal normal y dependiendo de la severidad de la infección.
En individuos con obesidad, la dosis debe estar basada en un peso corporal ideal.
La dosis diaria deberá ser ajustada por su médico si usted sufre insuficiencia renal.

La administración Intravenosa puede ser administrada en forma directa intermitente o como infusión continua

SI USTED OLVIDA DE APLICARSE UNA DOSIS:
-NO se aplique una dosis extra. Espere hasta la próxima dosis y aplíquesela normalmente.
-Si no está seguro de cómo actuar consulte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?
Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.
UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ": 4962-6666/2247. 0800-444869441.
CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: 4658-7777 / 0800-333-0160

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

C6

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 376 MESA DE ENTRADAS

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

FORMA DE CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original, en un lugar seco, a temperatura ambiente menor a los 30° C.
Una vez reconstituida, la solución se mantiene estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente menor a 30ºC y 7 días bajo refrigeración (2 – 8ºC).

PRESENTACION
Inyectable: Frasco ampolla conteniendo 150 mg de colistina (como Colistimetato sódico) en cajas o estuches de 1, 6, 24, 25, 50 y 100 unidades. Las últimas 4 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 56.650

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión: ...../...../.....

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-10844272-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 13 de Marzo de 2018

Referencia: 14127-16-0 INFORMACIÓN PACIENTE COLISTYN 150

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.13 14:00:16 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.13 14:00:19 -03'00'