República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4727-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-08785659-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-08785659-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOLISIM / COLISTINA (COMO METASULFONATO DE SODIO), Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE / COLISTINA (COMO METASULFONATO DE SODIO) 100 mg; aprobada por Certificado Nº 55290.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA propietaria de

la Especialidad Medicinal denominada NOLISIM / COLISTINA (COMO METASULFONATO DE SODIO), Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE / COLISTINA (COMO METASULFONATO DE SODIO) 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-49164470-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 55290, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-08785659-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.01 14:24:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.01 14:24:28 -03:00

Laboratorio Internacional Argentino SA

PROYECTO DE PROSPECTO

NOLISIM
COLISTINA (COMO METANSULFONATO) 100 MG
Inyectable

Industria Argentina | Venta bajo receta archivada

Código ATC: J01XB

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada frasco ampolla de NOLISIN contiene:

Colistina * (como metansulfonato de sodio)	100,00 mg

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua para inyección	5,00 mL

* 100 mg de colistina base equivalen aproximadamente a 240 mg de colistina metasulfonato sódico y a 3.000.000 UI de potencia.
Antes de administrar este producto ver "POSOLOGIA"

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antibiótico polipeptídico con actividad bactericida.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:
NOLISIM es un antibiótico parenteral para el tratamiento de infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de los microorganismos Gram negativos que se detallan en la sección *Farmacodinámica - Microbiología*.
En particular para las infecciones producidas por cepas susceptibles de *Pseudomona aeruginosa.* NOLISIM no está indicado para el tratamiento de infecciones producidas por *Neisseria o Proteus.* NOLISIM puede ser utilizado para iniciar el tratamiento de infecciones serias cuando se sospecha que son producidas por microorganismos Gram negativos y para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos patógenos Gram negativos susceptibles.
NOLISIM está indicado para el tratamiento de todas las especies de Acinetobacter.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS – PROPIEDADES
Farmacocinética: luego de la administración IV se obtienen altos niveles plasmáticos a los 10 minutos. La vida media es de 2-3 horas tras la administración IM o IV en pacientes adultos y pediátricos (incluyendo niños prematuros).
La unión proteica es de aproximadamente 15%. No sufre una biotransformación metabólica súbita. Se excreta únicamente por vía renal, en forma activa. Entre el 70-80% de las dosis se recupera en la orina, dentro de las 48 hs de la administración. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, la vida media se encuentra aumentada en función del grado de insuficiencia.
Farmacodinámica - Microbiología:
NOLISIM es un antibiótico polipeptídico de la familia de las polimixinas. Actúa sobre la superficie celular, penetrando a través de la misma y desestabilizando la membrana celular bacteriana. Los siguientes microorganismos han demostrado ser sensibles, tanto *in Vitro* como *in vivo.* Microorganismos aeróbicos Gram

Página 1 de 6
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

negativos: *Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa* y todas las especies de Acinetobacter.

DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:

Reconstitución: Deben incorporarse al contenido del frasco-ampolla de **NOLISIM** 5 ml de Agua Destilada Estéril para Inyeccion. Agitar suavemente para evitar la formación de espuma
hasta completar la disolución. Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente
antes de su administración y no utilizar si se observan partículas o decoloración.

Pacientes adultos y pediátricos:

El cálculo de la dosis debe realizarse con Colistina Base.

Administración Intramuscular o IV:

La dosis diaria de NOLISIM en individuos con función renal normal debe considerarse en base a una dosis de 2.5-5 mg/kg/día de Colistina Base, dividida en 2 a 4 administraciones cada 12, 8 ó 6 horas según la severidad de la infección.

En individuos obesos, la dosis debe estar basada en el peso corporal ideal.

La dosis diaria debe ajustarse en individuos con insuficiencia renal (Ver **Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal).**

Administración IV:

- Administración directa: Administrar la mitad de la dosis total diaria cada 12 horas en inyección
lenta (durante 3-5 minutos).

- Infusión continua: Administrar la mitad de la dosis total diaria en inyección lenta (durante 3-5 minutos).

Luego agregar el remanente de la dosis total diaria de NOLISIM en cualquiera de las siguientes soluciones parenterales: Cloruro de sodio 0.9%, Dextrosa 5% en Cloruro de sodio 0.9%, Dextrosa 5% en agua, Dextrosa 5% en Cloruro de sodio 0.45%, Dextrosa 5% en Cloruro de sodio 0.225%, Solución Ringer lactato, Solución de azúcar invertida al 10%. Administrar la segunda mitad de la dosis, diluida en alguna de las soluciones para infusión antes descriptas, por infusión intravenosa lenta, durante 22-23 horas, comenzando 1-2 horas después de la dosis inicial. En pacientes con insuficiencia renal reducir la velocidad de infusión en relación con el grado de insuficiencia.

No hay datos suficientes para recomendar el uso de NOLISIM con otras drogas u otras soluciones para infusión además de las ya descriptas.

La elección de la solución para infusión y el volumen de la misma estará determinado por el requerimiento de fluidos y el manejo electrolítico.

Cualquiera de las soluciones para infusión de NOLISIM debe ser preparada en el momento de la administración y debe utilizarse dentro de las 24 horas.

Ajuste de dosis de Colistina en pacientes con insuficiencia renal:

En la siguiente tabla se detalla el ajuste de dosis recomendado en pacientes adultos con insuficiencia renal:

El ajuste de dosis de Colistina en pacientes con insuficiencia renal deberá expresarse de acuerdo al valor del Cleareance de Creatinina y no de acuerdo al Cleareance de Urea:

Página 2 de 6
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL				
Cleareance de Creatinina (ml/min)	≥80	50-79	30-49	10-29
Dosis	2,5-5 Mg/kg/día	2,5-3,8 mg/kg dividido en 2 administraciones por día	2,5 mg/kg dividido en 1 o 2 administraciones por día	1,5 mg/kg cada 36 horas

CONTRAINDICACIONES:
NOLISIM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
Contraindicación Relativa: Miastenia Gravis u otras enfermedades neuromusculares.

ADVERTENCIAS:
La dosis máxima diaria no debe exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal. Pueden producirse alteraciones neurológicas transitorias. Estas pueden incluir parestesia o entumecimiento peribucal, hormigueo en las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos, alteraciones del habla. Por estas razones deberá advertirse a los pacientes que eviten manejar vehículos o utilizar máquinas peligrosas durante el tratamiento con NOLISIM**.** Una reducción de la dosis puede atenuar estos síntomas. No es necesario discontinuar la terapia en estos casos, pero deberá observarse cuidadosamente a estos pacientes.
Puede producirse nefrotoxicidad; probablemente sea un efecto dosis-dependiente de la droga. Las manifestaciones de nefrotoxicidad **son reversibles** luego de discontinuar la droga. La sobredosis de NOLISIM puede producir insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (Ver **SOBREDOSIS). Ver PRECAUCIONES - Interacciones** para la administración concomitante con otros antibióticos y drogas curariformes.
Se han reportado casos de paro respiratorio luego de la administración IM de colistina metansulfonato de sodio. Los pacientes con insuficiencia renal tienen más probabilidad de sufrir apnea y bloqueo neuromuscular luego de la administración de colistina metansulfonato de sodio, por lo tanto es muy importante seguir las guías de administración recomendadas (ver **POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION - Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal).**
Prácticamente con todos los antibióticos, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa; cuya gravedad puede variar desde leve hasta amenazante para la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea, luego de la administración de un agente antibiótico.
El uso de agentes antibióticos puede alterar la flora normal del colon y permitir un sobrecrecimiento de Clostridium.
Los estudios indican que una de las causas primarias de colitis asociada a los antibióticos es una toxina producida por el *Clostridium difficile.* Una vez que se haya establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deberán tomarse las medidas apropiadas. Los casos leves de colitis generalmente responden solamente con la discontinuación de la droga; los casos moderados a severos pueden requerir manejo de fluidos y electrolitos, suplementos protéicos y tratamiento con drogas antibióticas contra el *Clostridium difficile.*

PRECAUCIONES:

Página 3 de 6
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Generales:
NOLISIM es eliminado principalmente por excreción renal; por lo tanto debe ser utilizado con precaución cuando exista posibilidad de daño renal previo. También deberá tenerse en cuenta el deterioro de la función renal relacionado con la edad.
NOLISIM puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal, pero deberá utilizarse con gran precaución y considerarse una reducción de la dosis proporcional al grado de insuficiencia renal (ver **POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION: Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal**).
Si se administra una dosis de **NOLISIM** que supera la capacidad de eliminación renal, se obtendrán dosis plasmáticas mayores, que pueden llevar a una mayor insuficiencia renal, iniciando un ciclo que de no ser identificado a tiempo puede llevar a una insuficiencia renal aguda, bloqueo renal y niveles tóxicos de la droga en el organismo; pudiendo producirse interferencias en la transmisión de la placa neuromuscular que originan debilidad muscular y apnea (ver **SOBREDOSIS).**
Los signos indicativos de desarrollo de insuficiencia renal incluyen: disminución en la producción de orina, aumento de BUN y creatinina sérica, disminución del clearance de creatinina.
El ajuste de dosis de NOLISIM en pacientes con insuficiencia renal deberá expresarse de acuerdo al valor del Cleareance de Creatinina y no de acuerdo al Cleareance de Urea.
Interacciones medicamentosas:
Con el uso de ciertos antibióticos (como aminoglucósidos y polimixina) también se han informado interferencias de la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de estos antibióticos con **NOLISIM** a no ser que sean utilizados con extrema precaución.
Los miorrelajantes curariformes (ej.: tubocurarina) y otras drogas incluyendo éter, succinilcolina, galamina, decametonio y citrato de sodio, potencian el efecto bloqueante neuromuscular y deberán ser utilizadas con extrema precaución en pacientes tratados con NOLISIM**.**
La cefalotina sódica puede acentuar la nefrotoxicidad de NOLISIM**.** Debe evitarse el uso concomitante de estas dos drogas.
Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad:
La administración de dosis de 4.15 a 9.3 mg/kg de colistina metansulfonato de sodio a conejos durante la organogenesis produjo *talipes va/us* en el 2.6% y 2.9% de los fetos respectivamente. Estas dosis representan 0.25 y 0.55 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m^2 . Además a dosis de 9.3 mg/kg se produjeron aumentos de las resorciones fetales. En ratas que recibieron 4.15 mg/kg o 9.3 mg/kg no se demostró ser teratogénico. Estas dosis representan 0.13 y 0.30 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m^2. No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogenesis y toxicología genética en animales. En ratas que recibieron dosis de 9.3 mg/kg/dia (0.30 veces la máxima dosis humana en mg/m^2) no se observaron alteraciones sobre la fertilidad o la reproducción.
Embarazo - Efectos teratogénicos:
No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. La colistina como metansulfonato de sodio atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto NOLISIM deberá utilizarse durante el embarazo solo si los beneficios justifican el posible daño para el feto.
Lactancia:
Se desconoce si la colistina metansulfonato de sodio se excreta a través de la leche materna. Sin embargo el sulfato de colistina sí es excretado a través de la leche materna. Por lo tanto deberán tomarse precauciones al administrar NOLISIM durante la lactancia.
Uso en pediatría:
Durante los ensayos clínicos se administró colistina metansulfonato de sodio en pacientes pediátricos (neonatos, infantes, niños y adolescentes). Aunque las reacciones adversas en esta población parecen ser

Página 4 de 6
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

similares a las observadas en pacientes adultos, los síntomas subjetivos de toxicidad pueden no ser informados por los pacientes pediátricos. Por lo tanto se recomienda realizar un estrecho monitoreo clínico si se administra NOLISIM en esta población.

REACCIONES ADVERSAS:
Se han reportado las siguientes reacciones adversas:
Gastrointestinales: malestar gastrointestinal.
Sistema Nervioso: hormigueos en extremidades y lengua, alteraciones del habla, mareos, vértigo y parestesia.
Piel y anexos: prurito generalizado, urticaria y rash.
Cuerpo en general: fiebre.
Alteraciones de laboratorio: aumento de BUN y creatinina, disminución del clearance de creatinina.
Sistema respiratorio: distres respiratorio y apnea
Sistema renal: nefrotoxicidad y menor producción de orina.

SOBREDOSIFICACIÓN:
La sobredosis de colistina metansulfonato de sodio puede producir bloqueo neuromuscular, caracterizado por parestesia, letargo, confusión, mareos, ataxia, movimientos involuntarios del globo ocular, alteraciones del habla y apnea. La parálisis del músculo respiratorio puede ocasionar apnea, paro respiratorio y muerte. La sobredosis también puede producir insuficiencia renal aguda, que se manifiesta por una disminución en la producción de orina y aumento de la concentración plasmática de BUN y creatinina. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento con **NOLISIM** deberá interrumpirse en forma inmediata y se deberán realizar las medidas de soporte necesarias.
Se desconoce si la colistina metansulfonato de sodio puede ser removida del organismo por hemodiálisis o diálisis peritoneal
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACION:
Envase conteniendo un frasco ampolla más 1 ampolla disolvente y 4 frascos ampolla más 4 ampollas disolventes.
Presentación hospitalaria: Envases conteniendo 25, 50 y 100 frascos ampollas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar en su envase original, en lugar seco y a temperatura ambiente menor de 30ºC.
Una vez reconstituida, la solución se mantiene estable por 24hs almacenada a temperatura ambiente (15-30 ºC) y 7 días bajo refrigeración (2 - 8 ºC).

SALVO INDICACION EXPRESA DEL MEDICO NO DEBERIA UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

PUEDE COSTITUIR UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO.

Página 5 de 6
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA”
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55290
Elaborado en: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.: Tabaré 1641 - C.A.B.A.
Directora Técnica: Paula Fernandez – Farmacéutica.

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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

Fecha de última revisión:
Aprobado por disposición:

FERNANDEZ Paula Alejandra
CUIL 27239425394

IF-2021-49164470-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 6

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-49164470-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-08785659 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.02 08:25:26 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.02 08:25:27 -03:00