



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-14280369-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-14280369-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ESPIROTECH / COLISTINA METANSULFONATO SODICO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE- INHALATORIO / COLISTINA METANSULFONATO SODICO 100 mg; aprobada por Certificado N° 52696.

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.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada ESPIROTECH / COLISTINA METANSULFONATO SODICO, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE- INHALATORIO / COLISTINA METANSULFONATO SODICO 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-18034311-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52696, 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-2024-14280369-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.03.05 10:45:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.05 10:45:08 -03:00

**ESPIROTECH INYECTABLE
ESPIROTECH INHALATORIO
COLISTINA METANSULFONATO SÓDICO
INYECTABLE – INHALATORIO**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición

Cada frasco-ampolla contiene: Colistina base (como metansulfonato sódico) 100 mg. Equivalencia: 100 mg de colistina base equivalen aproximadamente a 240 mg de colistina metansulfonato sódico y a 3.000.000 U.I. de potencia. Antes de administrar este producto ver el párrafo de Posología. Cada ampolla de disolvente contiene: agua para inyección 2 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico bactericida

Origen y estructura química

Espirotech es un antibiótico ciclopeptídico producido por *Bacillus polymyxa var. Colistinus*. Las polimixinas forman un grupo de polipéptidos básicos con un peso molecular de unos 1,1, KD, elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa*, aunque se han aislado varios, solo se utilizan la *polymyxa B* y la *polymyxa E* o colistina, porque su índice terapéutico es algo más favorable.

Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las polimixinas son bactericidas incluso en fase de reposo. Se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes, debido a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana. Al romper la integridad de la membrana se facilita la pérdida de los componentes intracelulares (proteínas y ácidos nucleicos), provocando la lisis; los efectos sobre otras funciones celulares como la respiración y los niveles de ATP, al parecer son secundarios a las alteraciones de la membrana. Sin embargo, puede sobrevenir la muerte celular por otros mecanismos. El calcio reduce la actividad bacteriana *in vitro* porque interfiere en la fijación del antibiótico a la membrana. La resistencia de las bacterias a las polimixinas se debe a mecanismos que reducen la accesibilidad del antibiótico a los sitios de unión en la membrana. Esta resistencia es cruzada entre las polimixinas, pero no lo es respecto a otros antibióticos.

Actividad bacteriana

Las polimixinas actúan exclusivamente sobre bacterias gramnegativas, en especial *Pseudomonas aeruginosa*; son también sensibles *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Pasteurella spp*, *Bordetella spp*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Vibrio cholerae* (excepto cepas resistentes). Son generalmente resistentes *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Burkholderia spp*, *Serratia spp* y *Bacteroides spp*. Las polimixinas carecen de actividad frente a ***Neisseria spp***, bacterias grampositivas, anaerobios estrictos y hongos.

Farmacocinética

Cuando la colistina se administra en forma inhalatoria la absorción depende del tamaño de partícula del aerosol, el sistema de nebulización y el status pulmonar. En estudios con voluntarios sanos y en pacientes con infecciones variadas se han reportado concentraciones séricas desde cero a valores potencialmente terapéuticos de 4 ml/l o más. Por lo tanto la posibilidad de una absorción sistémica debe ser siempre tenida en cuenta. Este fármaco no se absorbe en el tracto gastrointestinal del adulto, aunque es absorbida en el prematuro y recién nacido. Su administración en infecciones sistémicas requiere vía parenteral, y la intracateteral en caso de meningitis.

No se recomienda la vía IM por ser muy dolorosa. Después de la administración intravenosa de 7,5 mg/Kg/día a pacientes con fibrosis quística, en dosis dividida tal como 30 minutos de infusión intravenosa, se alcanza una C_{max} de 23± 6 ml/l y la C_{min} a las 8 horas es de 4,5 ± 4 ml/l. En otro estudio en pacientes similares con 150 mg cada 8 horas por 12 días la C_{max} fue de 12,9 mg/l (5,7 – 29,6 mg/l) y la C_{min} fue de 2,75 mg/l (1,0 – 6,2 mg/l). En voluntarios sanos administrados con una inyección en bolo de 150 mg, se obtuvo un pico sérico de 18 mg/l observando 10 minutos después de la inyección. Luego de la administración intravenosa, la unión a proteínas es aproximadamente del 15%. Se excreta únicamente por vía renal, en forma activa. No sufre biotransformación metabólica importante. Entre 70 – 80% de la dosis se recupera en orina dentro de las 48 horas de la administración. En adultos sanos luego de la administración intravenosa la vida media es de 1,5 horas. En un estudio de pacientes con fibrosis quística administrados con una perfusión intravenosa simple de 30 minutos, la vida media de eliminación fue de 3,4±1,4 horas. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, la vida media se encuentra aumentada en función del grado de insuficiencia. La cinética de eliminación parece ser similar en niños y en adultos, incluyendo los adultos mayores siempre que la función renal sea normal. Los datos disponibles del uso en neonatos son limitados, pero sugieren una cinética similar que, en niños y adultos, pero la posibilidad de niveles séricos altos y vida media prolongada en estos pacientes debe ser considerada y los niveles séricos monitoreados. La eliminación de colistina metansulfonato luego de la administración por inhalación no ha sido estudiada. En un estudio en pacientes con fibrosis quística no se detectó colistina metansulfonato en orina después de la inhalación de 75 mg dos veces por día durante 3 meses.

INDICACIONES

Indicado en el tratamiento de infecciones agudas o crónicas debidas a cepas sensibles de los microorganismos sensibles enumerados mas arriba en el párrafo Actividad antibacteriana. Se ha demostrado clínicamente la eficacia en el tratamiento de infecciones debidas a los siguientes gérmenes gramnegativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Este antibiótico no está indicado en infecciones debidas a *Proteus spp* o *Neisseria spp*.

POSOLOGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Espirotech Inyectable y Espirotech inhalatorio es comercializado en viales que contienen 100 mg de colistina base (como metansulfonato sódico) por frasco. Se acompaña una ampolla de disolvente (agua para inyección) de 2 ml.

Reconstitución

Incorporar los 2 ml de disolvente al vial de modo de obtener una solución que contenga 50 mg de colistina base por ml. Agitar suavemente y verificar la completa disolución del polvo. De observarse partículas extrañas y/o cambio de color, descartar la preparación. La solución es estable por 24 horas a temperatura ambiente, o hasta 6 días en la heladera (2-8°C). No contiene ningún conservante antimicrobiano.

Posología en pacientes adultos y pediátricos.

Administración por inyección intravenosa o intramuscular:

2,5-5 mg/Kg/día de colistina base, según severidad de la infección, divididos en 2 a 4 administraciones cada 12, 8 ó 6 hs. En pacientes obesos ajustar por el peso corporal ideal.

Administración IV directa: dividir la dosis total diaria en 2 mitades, que se suministrarán cada 12 horas por inyección lenta (no menos de 3 a 5 minutos). Administración IV por goteo rápido: dividir la dosis total diaria en 2 mitades, que se suministrarán cada 12 horas. Agregar a 50 ml de cualquiera de las soluciones parenterales de uso habitual y proceder a su perfusión en un lapso de 10 a 15 minutos. Administración IV por infusión continua: suministrar la mitad de la dosis total diaria por inyección lenta. Luego de 1 a 2

horas comenzar la infusión de la mitad restante, agregada a cualquiera de las soluciones parenterales de uso habitual, durante un lapso de 22 a 23 horas. La elección de la solución parenteral y el volumen a emplear estará determinada por el requerimiento de fluidos y el manejo electrolítico. En pacientes con insuficiencia renal ajustar la velocidad de la perfusión conforme al grado de insuficiencia. La disolución para perfusión debe ser preparada inmediatamente antes de la administración y debe utilizarse dentro de las 24 horas. No se recomienda mezclar la colistina con otros fármacos en la misma solución.

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal: Ver tabla.

| Clearance de creatinina ml / min | Dosis a administrar (como colistina base) |
|----------------------------------|---|
| 80 | 2.5 – 5 mg/kg/día |
| 50 - 79 | 2.5 a 3.8 mg/kg dividido en 2 administraciones por día |
| 30 - 49 | 2.5 mg/kg dividido en 1 ó 2 administraciones por día |
| 10 - 29 | 1.5 mg/kg cada 36 hs |

Administración inhalatoria: para el tratamiento local de infecciones del tracto respiratorio inferior, ESPIROTECH INHALATORIO polvo se disuelve en 2-4 ml de agua para inyección o solución fisiológica estéril, y se vierte en el reservorio del nebulizador. La solución será ligeramente turbia y puede formar espuma si se agita. Disolver el polvo inmediatamente antes de la administración y descartar todo el remanente. Emplear un sistema de nebulización que provea una mayoría de partículas respirables con diámetro entre 0,5 – 5,0 micrones. Se puede nebulizar con pipeta jet o con ultrasonido, con equipos de potencia adecuada, La salida del nebulizador puede ser venteada de aire directamente o a través de filtro. La nebulización debe hacerse en un lugar bien ventilado. Las siguientes dosis son solo una recomendación que debe ajustarse a la respuesta clínica. Niños menores de 2 años: 50 a 75 mg (como colistina base) al día dividida en dos nebulizaciones. Niños mayores de 2 años y adultos: 75 a 150 mg (como colistina base) al día en dos nebulizaciones

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la droga. Relativas: miastenia gravis u otras enfermedades neuromusculares.

ADVERTENCIAS:

La dosis diaria máxima no debería exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal. Pueden producirse alteraciones neurológicas transitorias incluyendo: parestesia o entumecimiento perioral, hormigueo en las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos, ataxia, somnolencia, confusión, alteraciones del habla. Una reducción de la dosis podría atenuar estos síntomas. No es necesario discontinuar la terapia en estos casos, pero deberá observarse cuidadosamente a estos pacientes. Con el uso intravenoso hay riesgo de síndrome de pseudo Bartter (alcalosis metabólica hipoclorémica con hipocalemia en ausencia de tubulopatía). Puede producirse nefrotoxicidad, la cual probablemente sea dosis-dependiente. Las manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles luego de discontinuar el tratamiento. Se han reportado casos de paro respiratorio luego de la administración IM de colistina metansulfonato sódico. La sobredosis vía IV puede producir insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (Ver SOBREDOSIFICACION). Los pacientes con insuficiencia renal tienen más probabilidad de sufrir apnea y bloqueo neuromuscular luego de la administración, 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). Usar con extrema precaución en



pacientes con porfiria. Pueden ocurrir broncoespasmos cuando se inhalan antibióticos. Estos pueden prevenirse utilizando un broncodilatador tipo agonista β 2 apropiado. Si el tratamiento llega a ser demasiado molesto, debe ser discontinuado.

PRECAUCIONES:

Generales

Esta droga se excreta principalmente por vía renal. Dado el riesgo de alcanzar niveles plasmáticos tóxicos, debe discontinuarse en forma inmediata de presentarse alguno de los signos de insuficiencia renal. Estos incluyen: disminución de la producción de orina, aumento de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica y disminución del clearance de creatinina. De ser necesario restablecer el uso de la droga luego de superarse la insuficiencia renal, la dosis deberá ser ajustada en forma apropiada una vez que haya disminuido el nivel plasmático de la misma.

Interacciones con Medicamentos

- Miorrelajantes tipo curare (tales como tubocurarina, pancuronio y gallamina) y otras drogas utilizadas en anestesia, tales como éter, citrato de sodio, decametonio, succinilcolina: incremento del bloqueo neuromuscular con riesgo de depresión respiratoria. Evitar el uso concomitante. Si no es posible, aplicar extrema precaución.
- Otros antibióticos con potencial de bloqueo neuromuscular (otras polimixinas, aminoglucósidos): incremento del bloqueo neuromuscular. Evitar el uso concomitante. Si no es posible, aplicar extrema precaución.
- Cefalotina sódica: incremento de la toxicidad renal por mecanismo desconocido. Evitar el uso concomitante. Si no es posible, aplicar extrema precaución y control de la función renal.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la Fertilidad

La administración de dosis de 4,15 ó 9,3 mg/Kg de colistina metansulfonato de sodio a conejos durante la organogénesis produjo *talipes varus* 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/m². Además, a dosis de 9,3 mg/Kg se produjeron aumentos de las resorciones fetales. En ratas que recibieron 4,15 mg/Kg ó 9,3 mg/Kg no se demostró teratogénesis. Estas dosis representan 0,13 y 0,30 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m². No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogénesis y toxicología genética en animales. En ratas a dosis de 9,3 mg/Kg/día (0,30 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m²) no se observaron alteraciones de la fertilidad o la reproducción.

Embarazo

No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. Debido a que la colistina metansulfonato sódico atraviesa la barrera placentaria. Su empleo en el embarazo debe ser considerado solo si el beneficio para la madre justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

El sulfato de colistina se excreta en la leche materna, aunque se desconoce si la colistina metansulfonato sódico tiene esta característica. Por consiguiente, deberán tomarse precauciones al administrar Espirotech Inyectable/Espirotech Inhalatorio a mujeres durante la lactancia.

Uso Pediátrico

Estudios realizados en poblaciones pediátricas demostraron que los efectos adversos debidos a la administración de este medicamento en poblaciones pediátricas son los mismos que los observados en adultos. Por este motivo se recomienda al profesional, la vigilancia estrecha al paciente pediátrico cuando se administra este medicamento.

Capacidad para manejar automóviles u operar maquinaria Debido a las posibles alteraciones neurológicas transitorias que se detallan en ADVERTENCIAS, es importante que el profesional médico informe al paciente sobre el riesgo de conducir automóviles u operar maquinarias durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado las siguientes reacciones adversas: Sistema renal: a dosis terapéuticas aparecen signos nefrotóxicos y/u oliguria en el 20% de los pacientes; la necrosis tubular aparece en el 1-2%, especialmente si las dosis son excesivas o si existe insuficiencia renal previa.

Sistema nervioso: parestesias periorales y de extremidades, vértigo, mareo, ataxia, alteraciones del habla, somnolencia y confusión. Dosis excesivas pueden producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, con parálisis de la musculatura y riesgo de paro respiratorio (ver SOBREDOSIFICACION).

Sistema metabólico: Con el uso intravenoso hay riesgo de síndrome de pseudo Bartter (alcalosis metabólica hipoclorémica con hipocalcemia en ausencia de tubulopatía).

Sistema respiratorio: Distress respiratorio y apnea.

Síntomas generales: Fiebre.

Piel y anexos: Ocasionalmente, rash, prurito, urticaria.

Alteración de valores de laboratorio: Aumento del nitrógeno ureico total. Aumento de la creatinina sérica. Disminución del clearance de creatinina. En el 27% de los pacientes con fibrosis quística se han reportado eventos adversos neurológicos, generalmente reversibles. En estos pacientes es infrecuente la nefrotoxicidad (menor al 1%) si se representan las dosis recomendadas. La inhalación puede inducir tos y broncoespasmos. Son infrecuentes las reacciones alérgicas a este fármaco.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis de colistina metansulfonato sódico puede producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, manifestada por síntomas neurológicos tales como parestesia, letargo, confusión, mareos, ataxia, movimientos involuntarios del globo ocular y alteraciones del habla. Puede afectarse la función respiratoria llevando a apnea, paro respiratorio y muerte. El bloqueo neuromuscular es parcialmente reversible con sales de calcio, y no revierte con neostigmina. La sobredosis también puede producir insuficiencia renal aguda, caracterizada por oliguria aumento de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica. Ante cualquiera de estos síntomas suspender inmediatamente la administración del medicamento y brindar tratamiento sintomático de soporte. Se desconoce si este principio activo es removido por diálisis renal o 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. Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Presentaciones:

Espirotech Inyectable

- 1) Envase conteniendo un frasco ampolla de Colistina (como metansulfonato sódico) 100 mg y una ampolla de Disolvente de 2 ml (agua para inyección).
- 2) Envase conteniendo 50 frascos ampolla de Colistina (como metansulfonato sódico) 100 mg y 50 ampollas de Disolvente de 2 ml (agua para inyección).

Espirotech Inhalatorio

Envase conteniendo 30 frascos ampolla de Colistina (como metansulfonato sódico) 100 mg y 30 ampollas de Disolvente de 2 ml (agua para inyección).

Condiciones de conservación y almacenamiento Conservar en su envase original a temperatura ambiente por debajo de los 30°C.

'Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta'

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52696.

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Directora Técnica: Flavia Gutiérrez, Farmacéutica.

PR20075 VB 24



Farm. ALEJANDRA QUIROGA
Co-Directora Técnica M.N. 18458

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-14280369 PROSP

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.20 19:07:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.20 19:07:56 -03:00