



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-16637079-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-16637079-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COLISTYN y COLISTYN 150 / COLISTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INYECTABLE - SOLUCIÓN PARA NEBULIZAR / COLISTINA (COMO COLISTINA METANSULFONATO DE SODIO) 100 mg; POLVO PARA INYECTABLE / COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO) 150 mg; y INYECTABLE – SOLUCIÓN PARA INHALAR / COLISTIMETATO SÓDICO 1 MUI, 80 mg - COLISTIMETATO SÓDICO 2 MUI, 160 mg; aprobada por Certificado N° 56.650.

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 N° 4/13.

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 LAFEDAR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COLISTYN y COLISTYN 150 / COLISTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INYECTABLE - SOLUCIÓN PARA NEBULIZAR / COLISTINA (COMO COLISTINA METANSULFONATO DE SODIO) 100 mg; POLVO PARA INYECTABLE / COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO) 150 mg; y INYECTABLE – SOLUCIÓN PARA INHALAR / COLISTIMETATO SÓDICO 1 MUI, 80 mg - COLISTIMETATO SÓDICO 2 MUI, 160 mg; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2024-19485120-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-19485103-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-19485089-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2024-19485082-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-19485072-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-19485040-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.650, 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 e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-16637079-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

COLISTYN

COLISTIMETATO SODICO 1 MUI

COLISTIMETATO SODICO 2 MUI

Inyectable o Solución para inhalar

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

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

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZÁS NECESITE VOLVER A LEERLO.

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE
PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MÉDICO O UN FARMACÉUTICO.**

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

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

¿QUÉ CONTIENE COLISTYN?

Cada frasco ampolla de 1MUI contiene: 80 mg de Colistimetato sódico y cada ampolla con disolvente contiene 2 ml de agua para inyectables estéril.

Cada frasco ampolla de 2MUI contiene: 160 mg de Colistimetato sódico y cada ampolla con disolvente contiene 2 ml de agua para inyectables estéril.

¿PARA QUÉ SE USA COLISTYN?

COLISTYN contiene como principio activo Colistimetato sódico, un antibiótico que combate infecciones bacterianas graves, especialmente infecciones respiratorias y del tracto urinario. Por vía inhalatoria este medicamento se usa para el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

¿QUÉ PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR COLISTYN?

NO USE este medicamento si usted:

- es alérgico a Colistina o a otros antibióticos de su mismo grupo
- está embarazada o planea quedar embarazada
- se encuentra amamantando
- sufre de Miastenia gravis (una rara enfermedad caracterizada por una gran debilidad muscular y cansancio).

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Consulte a su médico si usted:

- tiene problemas de riñón.
- padece de porfiria (una rara enfermedad metabólica de nacimiento).
- sufre de asma

Si padece usted de Fibrosis Quística y recibe este medicamento por vía inhalatoria puede producirse tos y broncoespasmo.

Uso de otros medicamentos:

Comuniqué a su médico y/o farmacéutico 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, o COLISTYN puede afectar el accionar de otros medicamentos.

En particular, comuníquese a su médico y/o farmacéutico si se encuentra tomando: antibióticos, como cefalotina sódica, aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina, etc); que puedan afectar a la función del riñón o pueda causar mareos, problemas en la visión o confusión.

Así mismo, 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, confundido y presenta visión borrosa, no conduzca vehículos ni emplee herramientas y máquinas.

Se han reportado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de Colistimetato sódico. En los casos sospechosos se debería

iniciar el monitoreo de los electrolitos séricos e implementar el manejo adecuado; sin embargo, es posible que no se alcance la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del Colistimetato de sodio.

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

Como todos los medicamentos, COLISTYN 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 lista que sigue o que no esté allí:

Trastornos del sistema nervioso

Hormigueo o entumecimiento alrededor de los labios y la cara, mareos, dificultad al hablar, alteraciones visuales, confusión, alteraciones mentales o rubor (enrojecimiento de la cara).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos y broncoespasmo que se manifiesta como opresión en el pecho.

Trastornos del riñón y de las vías urinarias

COLISTYN puede afectar al riñón, especialmente si la dosis es alta o usted está tomando otra medicación que pueda afectar al riñón.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

COLISTYN puede provocar reacciones alérgicas como erupciones cutáneas. Si esto ocurriera comuníquese al médico inmediatamente porque puede ser necesario suspender el tratamiento.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuencia desconocida: Síndrome de pseudo-Bartter.

Tras la inyección intravenosa puede sentir un ligero dolor en el lugar de la inyección.

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 y/o farmacéutico.

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

Siga exactamente las instrucciones de administración de COLISTYN indicadas por su médico.

Consulte a su médico si tiene dudas. Su médico le indicará la duración del tratamiento con COLISTYN. No suspenda el tratamiento antes ya que existe el riesgo de que la infección reaparezca.

Reconstitución: el solvente de la ampolla de 2 ml debe incorporarse al contenido del frasco ampolla de COLISTYN. 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.

Inyectable: Si el paciente pesa hasta 60 Kg o menos, la dosis recomendada es de 50.000 UI/Kg de peso y día. La dosis total así calculada debe administrarse dividida en 3, es decir cada 8 horas. Si el paciente pesa más de 60 Kg, la dosis recomendada es de 1 a 2 MUI cada 8 horas (tres veces al día) sin sobrepasar una dosis máxima diaria de 6 MUI. La duración mínima del tratamiento es de 5 días.

Solución para nebulizar: La administración de COLISTYN como solución para inhalar debe efectuarse realizando los siguientes pasos:

1 - Asegúrese de la correcta limpieza del aparato nebulizador y de su correcto funcionamiento. Higienice las manos con abundante agua y jabón. El lugar debe estar bien ventilado.

El nebulizador, es exclusivamente de uso personal, debe mantenerse limpio y desinfectarse regularmente; para la correcta limpieza y desinfección, se consultarán las instrucciones del fabricante.

2 - El contenido de un frasco monodosis reconstituido se debe vaciar completamente en el nebulizador

3 - Administrarse por inhalación durante un periodo aproximado de 15 minutos utilizando un nebulizador reutilizable equipado con compresor.

4 - La Colistina se inhala mientras que el paciente este sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Las pinzas de nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca.

Para los supuestos en los cuales el médico considere la necesidad de que el paciente reciba varios tratamientos respiratorios diferentes, se sugiere aplicarlos en el siguiente

orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otros medicamentos inhalados, y por último COLISTYN (La Colistina no debe combinarse en el nebulizador con otros medicamentos para inhalación)

Si olvido alguna dosis, inhálela lo antes posible, sin embargo, si falta poco tiempo para la dosis siguiente, suprima la dosis olvidada y continúe con el régimen previamente establecido. No duplique la dosis recetada por su médico.

Cuando se ha disuelto el polvo dentro del frasco, este debe utilizarse inmediatamente después de su preparación, no lo guarde y deseche los restos no utilizados.

SI USTED OLVIDA DE APLICARSE UNA DOSIS:

-NO se aplique una dosis extra. Espere hasta la próxima dosis y aplíquese la normalmente.

-Si no está seguro de cómo actuar consulte a su médico y/o farmacéutico.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 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

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 30°C y 7 días bajo refrigeración (2 – 8°C)

PRESENTACIÓN

Frasco ampolla monodosis conteniendo 80 mg (1MUI) o 160 mg (2MUI) de Colistimetato sódico en cajas o estuches de 1, 4, 24, 25, 30, 50 y 100 unidades con la cantidad respectiva de ampollas disolvente de 2 ml. Las últimas 5 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

**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.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56.650

**Directora Técnica: M. Cristina Zuso. Farmacéutica
LAFEDAR S.A.**

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



Fecha de última revisión:/...../.....



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-2024-16637079 INF PTE MUI1 y 2

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:15 -03:00

COLISTYN 150

COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO) 150 mg

Polvo para Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

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

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZÁS NECESITE VOLVER A LEERLO.

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE
PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MÉDICO O UN FARMACÉUTICO.**

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

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

¿QUÉ CONTIENE COLISTYN 150?

Cada frasco ampolla contiene: colistina (como Colistimetato sódico) 150 mg.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ 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 sódico, un antibiótico que combate infecciones causadas por las siguientes organismos Gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*.

¿QUÉ 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).

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Comuníquese 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, comuníquese 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, comuníquesele 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), comuníquesele inmediatamente a su médico.

- Se han reportado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de Colistimetato sódico. En los casos sospechosos se debería iniciar el monitoreo de los electrolitos séricos e implementar el manejo adecuado; sin embargo, es posible que no se alcance la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del Colistimetato de sodio.

¿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 comuníquese al médico inmediatamente porque puede ser necesario suspender el tratamiento.
- 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
- Síndrome de pseudo-Bartter.

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 aplíquese la 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.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 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

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 30°C y 7 días bajo refrigeración (2 – 8°C).

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 6, 24, 25, 50 y 100 frascos ampollas monodosis, siendo las ultimas 4 presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.650

Directora Técnica: M. Cristina Zuso. Farmacéutica.

LAFEDAR S.A.

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



Fecha de última revisión:/...../.....



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-2024-16637079 INf PTE 150mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

COLISTYN

COLISTINA 100 mg

Polvo para Inyectable - Solución para nebulizar

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

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

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZÁS NECESITE VOLVER A LEERLO.

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

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

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

¿QUÉ CONTIENE COLISTYN?

Inyectable

Cada frasco ampolla contiene: Colistina* (como colistina metansulfonato de sodio) 100 mg. *100 mg de colistina equivalen a aproximadamente a 240 mg de colistina metansulfonato y a 3.000.000 U.I. de potencia.

Cada frasco ampolla con disolvente contiene: Agua para inyectables estéril 2 ml

Solución para nebulizar

Cada envase para preparación extemporánea contiene: Colistina* (como colistina metansulfonato de sodio) 100 mg, Agua purificada 4 ml.

*100 mg de colistina equivalen a aproximadamente a 240 mg de colistina metansulfonato y a 3.000.000 U.I. de potencia

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE USA COLISTYN?

COLISTYN es un antibiótico parenteral estéril, que una vez reconstituido es apto para inyección intramuscular o administración intravenosa.

COLISTYN contiene como principio activo Colistimetato sódico, un antibiótico que combate infecciones causadas por las siguientes organismos Gram-negativos:

Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter.

¿QUÉ PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR COLISTYN?

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).

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

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, o COLISTYN 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, comuníquesele 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), comuníquesele inmediatamente a su médico.
- Se han reportado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de Colistimetato sódico. En los casos sospechosos se debería iniciar el monitoreo de los electrolitos séricos e implementar el manejo adecuado; sin embargo, es posible que no se alcance la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del Colistimetato de sodio.

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

Como todos los medicamentos, COLISTYN 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 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 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 comuníquesele al médico inmediatamente porque puede ser necesario suspender el tratamiento.

- 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
- Síndrome de pseudo-Bartter.

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 indicadas por su médico.

Consulte a su médico si tiene dudas. Su médico le indicará la duración del tratamiento con COLISTYN. 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.

Polvo para inyectable

Reconstitución: el solvente de la ampolla de 2 ml debe incorporarse al contenido del frasco ampolla de COLISTYN. 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.

Administración intramuscular o I.V.:

La dosis diaria en individuos con función renal normal es de 2,5-5 mg/kg/día, según la severidad de la infección. La dosis diaria de COLISTYN debe ser dividida en 2 a 4 administraciones cada 12, 8 y 6 horas. En individuos obesos, la dosis debe estar basada en el peso corporal ideal. La dosis diaria debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

Administración I.V.:

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 diaria total en inyección lenta (durante 3-5 minutos). Luego agregar el remanente de la dosis total diaria de COLISTYN 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 algunas de las soluciones para infusión antes descritas, por infusión I.V. 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.

Cualquiera de las infusiones de COLISTYN debe ser preparada en el momento de la administración y debe utilizarse dentro de las 24 horas.

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal: a continuación, se detalla el ajuste de dosis recomendado en pacientes adultos con insuficiencia renal:

Ajuste en Insuficiencia renal				
Clearance de creatinina (ml/min)	≥80	50 - 79	30 - 49	10 - 29
Dosis	2.5 – 5 mg/kg/d	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

Solución para nebulizar

Adultos y niños mayores de 2 años: se recomienda una dosis de 75 a 150 mg al día en dos veces.

Niños menores de 2 años: de 50 a 75 mg al día en dos veces.

La interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis indicada por su médico sin consulta previa puede constituir un riesgo para la salud.

No hay información suficiente en relación a la dosis máxima diaria de administración de Colistina inhalatoria, solo se sabe que la dosis máxima de Colistina inyectable no debe exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal.

Preparación de la inhalación:

- Quite el precinto de seguridad
- Desplazar la tapa hasta el tope inferior, presionando la tapa sobre una superficie plana
- Agitar invirtiendo sucesiva y alternadamente el frasco hasta que el polvo que cae al frasco luego del paso anterior se disuelva totalmente y forme una solución límpida
- Abra el nebulizador siguiendo las instrucciones del fabricante,
- Teniendo cuidado de no tocar ninguna superficie con el pico del frasco, vierta el contenido en el nebulizador.

La administración de Colistina debe efectuarse en un lugar bien ventilado y siguiendo los estándares normales de higiene, asegúrese de la correcta limpieza del aparato nebulizador y de su correcto funcionamiento. Higienice las manos con abundante agua y jabón.

El nebulizador, exclusivamente de uso personal, debe mantenerse limpio y desinfectarse regularmente; para la correcta limpieza y desinfección, se consultarán las instrucciones del fabricante.

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

La Colistina se inhala mientras que el paciente este sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Las pinzas de nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca.

El profesional médico evaluará, en cada tratamiento los beneficios de la necesidad que presente de continuar o suspender su régimen estándar de fisioterapia respiratoria, como así también, deberá evaluar el uso de broncodilatadores adecuados según las necesidades del mismo. Para los supuestos en los cuales el médico considere la necesidad de que el paciente reciba varios tratamientos respiratorios diferentes, se sugiere aplicarlos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otros medicamentos inhalados, y por último Colistina. (La Colistina no debe combinarse en el nebulizador con otros medicamentos para inhalación).

SI USTED OLVIDA DE APLICARSE UNA DOSIS:

-NO se aplique una dosis extra. Espere hasta la próxima dosis y aplíquese la 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.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 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

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 30°C y 7 días bajo refrigeración (2 – 8°C).

PRESENTACIÓN

Polvo para inyectable: Envases conteniendo 1, 4, 24, 25, 50 y 100 frascos ampolla monodosis de 100 mg de Colistina con la cantidad respectiva de ampollas disolvente de 2 ml. Las 4 últimas presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Solución para nebulizar: Envases conteniendo 1, 4, 30, 50 y 100 frascos para preparación extemporánea con 100 mg de Colistina y 4 ml de agua purificada. Las 4 últimas presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.650

Directora Técnica: M. Cristina Zuso. Farmacéutica.

LAFEDAR S.A.

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



Fecha de última revisión:/...../.....

PROYECTO DE RÓTULO: Envase Primario

COLISTYN
COLISTINA 100 mg



Polvo para Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: Frasco ampolla por 100 mg.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 56.650

Directora Técnica: M. Cristina Zuso- Farmacéutica

Lote N.º:

Fecha de vencimiento:



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-2024-16637079 INf PTE 100mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:34 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTOS

COLISTYN

COLISTIMETATO SÓDICO 1 MUI

COLISTIMETATO SÓDICO 2 MUI

Inyectable o Solución para inhalar

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de 1 MUI contiene: Colistimetato de sodio 80,00 mg

Cada ampolla con disolvente contiene: Agua para inyectables estéril 2 ml

Cada frasco ampolla de 2 MUI contiene: Colistimetato de sodio 160 mg

Cada ampolla con disolvente contiene: Agua para Inyectables estéril 2 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibacteriano

Código ATC: J01XB01

INDICACIONES

COLISTYN está indicado para pacientes a partir de 2 años de edad:

Vía intravenosa: COLISTYN está indicado para el tratamiento de infecciones sistémicas graves causadas por bacterias Gram-negativas, cuando los ensayos de sensibilidad indican que son susceptibles a la acción de Colistimetato sódico. Entre estas se incluyen infecciones del tracto respiratorio inferior y del tracto urinario, siempre que los antibióticos convencionales estén contraindicados o sean ineficaces debido a la presencia de resistencias bacterianas.

Vía inhalatoria: medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 polipéptido 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.

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

Aerobios Gram negativos: *Brucella*, *Neisseria*.

Anaerobios Gram negativos: *Bacteroides fragilis*.

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 (ver

sección ADVERTENCIAS).

Resistencia cruzada

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: El Colistimetato sódico se absorbe mal en el tubo digestivo por lo que debe administrarse por vía parenteral.

Las concentraciones séricas tras la nebulización raramente exceden de 4,0 mg/l (50.000 UI/l) en comparación con las concentraciones séricas de 10-20 mg/l (aprox. 125.000-250.000 UI/l) que se obtienen tras la administración intravenosa.

La absorción gastrointestinal es insignificante, por lo que es improbable que la ingestión de Colistimetato de sodio depositado en la nasofaringe, luego de la nebulización, contribuya a aumentar la exposición sistémica.

La absorción tras administración pulmonar se ve influenciada por el sistema de nebulización, por el tamaño de la partícula del aerosol y por el estadio de la enfermedad pulmonar.

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.

En un estudio en el que pacientes con fibrosis quística recibieron de 5 a 7 mg/kg/día divididas en 3 dosis, que se administraron mediante infusión intravenosa de 30 minutos, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de $21,4 \pm 5$ mg/l y la $C_{m\acute{i}n}$ fue de $2,8 \pm 1,8$ mg/l. La $C_{m\acute{a}x}$ en estado de equilibrio fue de 23 ± 6 mg/l y la $C_{m\acute{i}n}$ fue de $4,5 \pm 4$ mg/l.

En otro estudio en el que pacientes con fibrosis quística recibieron 2 MUI cada 8 horas durante 12 días, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 12,9 mg/l (5,7-29,6 mg/l) y la $C_{m\acute{i}n}$ fue de 2,76 mg/l (1,0-6,2 mg/l).

La administración mediante inyección intravenosa de 150 mg (aproximadamente 2 MUI) a voluntarios sanos produjo niveles séricos máximos de 18 mg/l a los 10 minutos. El volumen de distribución obtenido en un estudio en pacientes con fibrosis quística fue de 0,09 l/kg.

En un estudio en voluntarios sanos que inhalaban Colistimetato de sodio, se demostró que la $C_{m\acute{a}x}$ de la polimixina E1 (la fracción activa) variaba entre 40,0 y 69,9 ng/ml y que el AUC oscilaba entre 350 y 668 ng/ml/h, dependiendo del nebulizador y del volumen de llenado y la concentración, que a su vez varió la dosis de 0,3 millones de UI a 2 millones de UI. La semivida fue aproximadamente de 5,2 horas. La biodisponibilidad absoluta se calculó que oscilaba entre el 5% y el 18% dependiendo del nebulizador. El AUC después de una dosis intravenosa de 0,5 millones de UI fue

de 3.352 ng/ml/h y la Cmax de 1.232 ng/ml.

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 62% 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 (ver *Posología y forma de administración*)

Tras administración intravenosa a adultos sanos, la semivida de eliminación es de aproximadamente 1,5 horas, contrastando con una semivida de eliminación de $3,4 \pm 1,4$ horas en pacientes con fibrosis quística a los que se les administró una infusión intravenosa única de 30 minutos.

No se dispone de información acerca de la eliminación del Colistimetato de sodio tras su administración mediante nebulización.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Reconstitución

El solvente de la ampolla de 2 ml debe incorporarse al contenido del frasco ampolla de COLISTYN. 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.

Administración Inyectable

COLISTYN puede administrarse en infusión endovenosa de 50 ml durante 30 minutos. Los pacientes con un dispositivo de acceso vascular totalmente implantable (totally implantable venous access device, TIVAD) en el lugar pueden tolerar una inyección en bolo de hasta 2000000 de unidades en 10 ml, administrados durante no menos de 5 minutos.

La dosis dependerá de la gravedad y tipo de infección y de la edad, peso y función renal del paciente.

- Peso \leq 60 kg: 50.000 UI/kg (4 mg/kg) hasta un máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) en 24 horas. La dosis total diaria debe ser administrada en tres dosis iguales a intervalos de 8 horas.

- Peso > 60 kg (mayores de 65 años incluidos): 1-2 MUI cada 8 horas. La dosis máxima diaria es de 6 MUI (480 mg) y debe administrarse repartida en tres dosis iguales a intervalos de 8 horas.

La dosis puede ser incrementada según el estado del paciente, si la respuesta clínica o bacteriológica no fuera la deseada. Se recomienda un mínimo de 5 días de tratamiento.

Adultos con insuficiencia renal:

La tabla siguiente proporciona una guía para realizar ajuste de dosis en este caso. Pueden requerirse ajustes adicionales según las necesidades individuales de cada paciente.

	Grado de disfunción renal			
	Normal	Leve	Moderada	Grave
Creatinina $\mu\text{mol/L}$ (mg/100ml) *	60-105 (0,68-1,19)	106-129 (1,20-1,46)	130-214 (1,47-2,42)	215-340 (2,43-3,85)
Aclaramiento de creatinina (% del normal)	76 a 100	40 a 75	25 a 40	Menos de 25
Dosis				
Dosis unitaria (MUI)	1,3 a 2	1 a 1,5	0,8 a 2	1 a 1,5
Frecuencia (Veces por día)	3	2	1 ó 2	Cada 36 horas
Dosis diaria total (MUI)	4 a 6	2 a 3	1,5 a 2	0,6 a 1

Administración Solución para inhalar

Antes de iniciar el tratamiento con COLISTYN deben obtenerse cultivos de esputo para confirmar la colonización por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles al Colistimetato de sodio.

Las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica, de tal modo que la siguiente información únicamente proporciona una guía sobre las dosis recomendadas.

Las dosis recomendadas son:

Niños mayores de 2 años y adultos: 1-2 millones de UI dos o tres veces al día.

Niños menores de 2 años: no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia en pacientes con menos de 2 años edad.

La dosis se determina en función de la gravedad y el tipo de infección.

Dentro de este rango, la dosis puede variar dependiendo de la patología que se esté tratando.

La colonización inicial con *Pseudomonas aeruginosa* sensible a Colistimetato de sodio puede tratarse durante un período de 3 semanas con 2 millones de UI dos veces al día en combinación con otros antibióticos orales o parenterales.

En el caso de infecciones frecuentes y recurrentes (menos de tres cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* sensible a Colistimetato de sodio en un periodo de seis meses) se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 2 millones de UI tres veces al día hasta 3 meses, en combinación con otros antibióticos orales o parenterales.

La colonización crónica (tres o más cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* sensible al Colistimetato de sodio en un periodo de seis meses) puede precisar de tratamiento a largo plazo con 1- 2 millones de UI dos veces al día. Además, puede ser necesaria la administración de antibióticos orales o parenterales para tratar exacerbaciones agudas de la infección pulmonar.

Si se emplea fisioterapia o algún tratamiento administrado por vía inhalatoria (como agentes para reducir la viscoelasticidad del esputo y broncodilatadores) COLISTYN se administrará después de éstos.

La administración de COLISTYN como solución para inhalar debe efectuarse realizando los siguientes pasos:

1 - Asegúrese de la correcta limpieza del aparato nebulizador y de su correcto funcionamiento. Higienice las manos con abundante agua y jabón. El lugar debe estar bien ventilado.

El nebulizador, es exclusivamente de uso personal, debe mantenerse limpio y desinfectarse regularmente; para la correcta limpieza y desinfección, se consultarán las instrucciones del fabricante.

2 - El contenido del frasco ampolla monodosis reconstituido se debe vaciar completamente en el nebulizador

3 - Administrarse por inhalación durante un periodo aproximado de 15 minutos utilizando un nebulizador reutilizable equipado con compresor.

4 - La Colistina se inhala mientras que el paciente este sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Las pinzas de nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca.

El profesional médico evaluará, en cada tratamiento los beneficios de la necesidad que presente de continuar o suspender su régimen estándar de fisioterapia respiratoria, como así también, deberá evaluar el uso de broncodilatadores adecuados según las

necesidades del mismo. Para los supuestos en los cuales el médico considere la necesidad de que el paciente reciba varios tratamientos respiratorios diferentes, se sugiere aplicarlos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otros medicamentos inhalados, y por último COLISTYN (La Colistina no debe combinarse en el nebulizador con otros medicamentos para inhalación)

Si olvido alguna dosis, inhálela lo antes posible, sin embargo, si falta poco tiempo para la dosis siguiente, suprima la dosis olvidada y continúe con el régimen previamente establecido. No duplique la dosis recetada por su médico.

Cuando se ha disuelto el polvo dentro del frasco, este debe utilizarse inmediatamente después de su preparación, no lo guarde y deseche los restos no utilizados.

CONTRAINDICACIONES

COLISTYN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Colistimetato de sodio u otras polimixinas.

El Colistimetato de sodio disminuye la liberación de acetilcolina presináptica en la unión neuromuscular por lo que no debe utilizarse en pacientes con miastenia gravis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal ya que el Colistimetato sódico se excreta por el riñón, siendo necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

La administración de dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a la aparición de nefrotoxicidad o neurotoxicidad (*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Nefrotoxicidad

Se ha comunicado insuficiencia renal, que suele ser posterior al uso de dosis intravenosas o intramusculares superiores a las recomendadas en pacientes con la función renal normal, o fallo al reducir la dosificación intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia renal o cuando se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos. El efecto suele ser reversible al interrumpir la terapia.

Neurotoxicidad

Las concentraciones elevadas de Colistimetato de sodio en suero tras la administración intravenosa o intramuscular, puede estar asociada a sobredosis o fallo al reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y esto puede producir neurotoxicidad. El uso concomitante con relajantes musculares no despolarizantes o

antibióticos con similares efectos neurotóxicos también puede producir neurotoxicidad. Una reducción de la dosis de Colistimetato de sodio puede aliviar los síntomas. Los efectos neurotóxicos que se han descrito incluyen: vértigo, parestesia facial transitoria, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea, (ver también *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Se debe utilizar con máxima precaución en pacientes con porfiria.

La administración mediante nebulizador de Colistimetato sódico puede provocar tos o broncoespasmo, motivo por el que se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica. Se recomienda administrar previamente un broncodilatador de forma rutinaria y se deberá evaluar el VEF1 antes y después de la nebulización. Si se observa que el Colistimetato sódico produce hiperreactividad bronquial en un paciente que no está recibiendo broncodilatadores se deberá repetir la prueba empleando un broncodilatador. El hallazgo de broncoespasmo en presencia de tratamiento broncodilatador puede indicar hipersensibilidad debiéndose interrumpir el tratamiento con Colistimetato sódico.

El uso continuado de Colistimetato sódico puede dar lugar al desarrollo de hiperreactividad bronquial, por lo que se recomienda la evaluación del VEF1 antes y después del tratamiento en cada una de las visitas de seguimiento al centro que se realicen.

Se han reportado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de Colistimetato sódico. En los casos sospechosos se debería iniciar el monitoreo de los electrolitos séricos e implementar el manejo adecuado; sin embargo, es posible que no se alcance la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del Colistimetato de sodio.

Resistencia microbiana

Se han comunicado casos de resistencia adquirida al Colistimetato de sodio en *Pseudomonas aeruginosa* mucóide durante el uso clínico. Deben realizarse tests de sensibilidad en pacientes que se van a tratar durante periodos prolongados (ver Farmacodinamia), en sus revisiones periódicas y siempre que el paciente sufra una exacerbación de su enfermedad.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Debido a los efectos del colismetato de sodio sobre la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares no despolarizantes deben emplearse con extrema cautela en los pacientes tratados con COLISTYN dado que sus efectos pueden prolongarse.

El uso concomitante de Colistimetato de sodio con otros medicamentos nefrotóxicos o neurotóxicos (p.ej. cefalotina sódica, aminoglucósidos, relajantes musculares no despolarizantes) incluyendo aquellos que se administran por vía I.V. o I.M. sólo debe realizarse tomando las máximas precauciones.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican un potencial teratogénico. Sin embargo, hay datos que indican que el Colistimetato de sodio atraviesa la placenta por lo que existe la posibilidad de toxicidad fetal si se administra durante el embarazo. COLISTYN sólo se debe administrar durante el embarazo en caso de que los beneficios superen cualquier posible riesgo.

No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento debido a que el Colistimetato de sodio se excreta a través de la leche materna.

EFFECTOS 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

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, parestesias faciales transitorias, lenguaje farfullante, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea.

La aparición de manifestaciones de neurotoxicidad se ha relacionado con la presencia de concentraciones séricas elevadas de Colistimetato sódico, asociadas con sobredosis o con una falta de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal.

El uso concomitante de bloqueantes neuromusculares de tipo curariforme o de antibióticos con efectos neurotóxicos similares puede conducir también a la aparición de neurotoxicidad. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de Colistimetato sódico mediante nebulizador son tos y broncoespasmo (aproximadamente 10% de los pacientes) que se manifiesta como opresión en el pecho y que puede detectarse mediante un descenso del VEF1.

Trastornos renales y urinarios: Se han descrito casos de deterioro de la función renal, generalmente tras la administración por vía intravenosa o intramuscular de dosis superiores a las recomendadas en pacientes con función renal normal o en pacientes con disfunción renal en los que no ha habido ajuste de dosis, o bien en el caso de utilización concomitante de otros antibióticos nefrotóxicos. Estos efectos son generalmente reversibles si se interrumpe el tratamiento.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas. Si estas reacciones se produjeran se deberá suspender el tratamiento con Colistimetato sódico.

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.

Trastornos del metabolismo y nutrición: Frecuencia desconocida: Síndrome de pseudo-Bartter.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis puede provocar apnea, debilidad muscular, vértigo, parestesia facial transitoria, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis e insuficiencia renal.

No hay ningún antídoto disponible. El tratamiento de la sobredosis consiste en medidas de soporte y otras encaminadas a aumentar la eliminación del Colistimetato de sodio, mediante inducción de la diuresis osmótica con manitol, diálisis peritoneal o hemodiálisis prolongada.

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

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 30°C y 7 días bajo refrigeración (2 – 8°C).

PRESENTACIONES

Frasco ampolla monodosis conteniendo 80 mg (1MUI) o 160 mg (2MUI) de Colistimetato sódico en cajas o estuches de 1, 4, 24, 25, 30, 50 y 100 unidades con la cantidad respectiva de ampollas disolvente de 2 ml. Las últimas 5 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 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.**

Directora Técnica: M. Cristina Zuso. Farmacéutica.

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos. CP.
3100. Teléfono: 0343-4363000



Fecha de última revisión:/...../.....



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-2024-16637079 PROSP MUI1 y 2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:42 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTOS

COLISTYN 150

COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO) 150 mg

Polvo para Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Colistina (como Colistimetato de sodio) 150 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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 FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 polipéptido 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.

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

Propiedades farmacocinéticas

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 aproximadamente 1,5 horas, contrastando con una semivida de eliminación de $3,4 \pm 1,4$ 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Importante: COLISTYN 150 es suministrado en viales conteniendo Colistimetato sódico equivalente a 150 mg 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

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

Se han reportado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de Colistimetato sódico. En los casos sospechosos se debería iniciar el monitoreo de los electrolitos séricos e implementar el manejo adecuado; sin embargo, es posible que no se alcance la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del Colistimetato de sodio.

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/m²).

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/m². 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/m². 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 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.

Trastornos del metabolismo y nutrición: Frecuencia desconocida: Síndrome de pseudo-Bartter.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 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 Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

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 30°C y 7 días bajo refrigeración (2 – 8°C).

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 6, 24, 25, 50 y 100 frascos ampollas monodosis, siendo las ultimas 4 presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 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.**

Directora Técnica: M. Cristina Zuso. Farmacéutica

LAFEDAR S.A.

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

Teléfono: 0343-4363000



Fecha de última revisión:/...../.....



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-2024-16637079 PROSP 150mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:51 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTOS

COLISTYN

COLISTINA 100 mg

Polvo para Inyectable - Solución para nebulizar

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Inyectable

Cada frasco ampolla contiene: Colistina* (como colistina metansulfonato de sodio) 100 mg. *100 mg de colistina equivalen a aproximadamente a 240 mg de colistina metansulfonato y a 3.000.000 U.I. de potencia.

Cada frasco ampolla con disolvente contiene: Agua para inyectables estéril 2 ml

Solución para nebulizar

Cada envase para preparación extemporánea contiene: Colistina* (como colistina metansulfonato de sodio) 100 mg, Agua purificada 4 ml.

*100 mg de colistina equivalen a aproximadamente a 240 mg de colistina metansulfonato y a 3.000.000 U.I. de potencia

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibacteriano

Código ATC: J01XB

INDICACIONES

COLISTYN es un antibiótico parenteral para el tratamiento de infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de los microorganismos Gram negativos *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y todas las especies de *Acinetobacter*.

Uso en nebulizador o aerosol: COLISTYN está indicado para el tratamiento local de infecciones pulmonares producidas por cepas susceptibles de *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. La Colistina no está indicado para el tratamiento de infecciones producidas por *Neisseria* o *Proteus*. La absorción de la Colistina depende del tamaño de partícula del aerosol, el sistema de nebulización y el estatus pulmonar del paciente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 polipéptido 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.

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

Propiedades farmacocinéticas

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 aproximadamente 1,5 horas, contrastando con una semivida de eliminación de $3,4 \pm 1,4$ 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Polvo para Inyectable

Reconstitución: el solvente de la ampolla de 2 ml debe incorporarse al contenido del frasco ampolla de COLISTYN. 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.

Administración intramuscular o I.V.:

La dosis diaria en individuos con función renal normal es de 2,5-5 mg/kg/día, según la severidad de la infección. La dosis diaria de COLISTYN debe ser dividida en 2 a 4 administraciones cada 12, 8 y 6 horas. En individuos obesos, la dosis debe estar basada en el peso corporal ideal. La dosis diaria debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

Administración I.V.:

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 diaria total en inyección lenta (durante 3-5 minutos). Luego agregar el remanente de la dosis total diaria de COLISTYN 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 algunas de las soluciones para infusión antes descritas, por infusión I.V. 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.

Cualquiera de las infusiones de COLISTYN debe ser preparada en el momento de la administración y debe utilizarse dentro de las 24 horas.

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal: a continuación, se detalla el ajuste de dosis recomendado en pacientes adultos con insuficiencia renal:

Ajuste en Insuficiencia renal				
Clearence de creatinina (ml/min)	≥80	50 - 79	30 - 49	10 - 29
Dosis	2.5 – 5 mg/kg/d	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

Solución para nebulizar

Según prescripción médica, las dosis y el periodo de tratamiento deberán ajustarse según la respuesta clínica observada en los pacientes.

Adultos y niños mayores de 2 años: se recomienda una dosis de 75 a 150 mg al día en dos veces.

Niños menores de 2 años: de 50 a 75 mg al día en dos veces.

La interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis indicada por su médico sin consulta previa puede constituir un riesgo para la salud.

No hay información suficiente en relación a la dosis máxima diaria de administración de Colistina inhalatoria, solo se sabe que la dosis máxima de Colistina inyectable no debe exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal.

Preparación de la inhalación:

- Quite el precinto de seguridad
- Desplazar la tapa hasta el tope inferior, presionando la tapa sobre una superficie plana
- Agitar invirtiendo sucesiva y alternadamente el frasco hasta que el polvo que cae al frasco luego del paso anterior se disuelva totalmente y forme una solución límpida
- Abra el nebulizador siguiendo las instrucciones del fabricante,
- Teniendo cuidado de no tocar ninguna superficie con el pico del frasco, vierta el contenido en el nebulizador.

La administración de Colistina debe efectuarse en un lugar bien ventilado y siguiendo los estándares normales de higiene, asegúrese de la correcta limpieza del aparato nebulizador y de su correcto funcionamiento. Higienice las manos con abundante agua y jabón.

El nebulizador, exclusivamente de uso personal, debe mantenerse limpio y desinfectarse regularmente; para la correcta limpieza y desinfección, se consultarán las instrucciones del fabricante.

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

La Colistina se inhala mientras que el paciente este sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Las pinzas de nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca.

El profesional médico evaluará, en cada tratamiento los beneficios de la necesidad que presente de continuar o suspender su régimen estándar de fisioterapia respiratoria, como así también, deberá evaluar el uso de broncodilatadores adecuados según las necesidades del mismo. Para los supuestos en los cuales el médico considere la necesidad de que el paciente reciba varios tratamientos respiratorios diferentes, se

sugiere aplicarlos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otros medicamentos inhalados, y por último Colistina. (La Colistina no debe combinarse en el nebulizador con otros medicamentos para inhalación).

CONTRAINDICACIONES

COLISTYN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de su formulación. Se debe considerar la posibilidad de que los pacientes hipersensibles a otras polimixinas de uso tópico o sistémico puedan ser hipersensibles a la Colistina.

Pacientes con miastenia gravis u otras enfermedades neuromusculares

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

Se han reportado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de Colistimetato sódico. En los casos sospechosos se debería iniciar el monitoreo de los electrolitos séricos e implementar el manejo adecuado; sin embargo, es posible que no se alcance la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del Colistimetato de sodio.

Precauciones

Generales

Dado que COLISTYN 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, 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.

Cefalotina sódica puede aumentar la nefrotoxicidad de COLISTYN. El uso concomitante de cefalotina sódica y COLISTYN 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/m²).

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/m². 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/m². 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 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.

Se han reportado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de Colistimetato sódico. En los casos sospechosos se debería iniciar el monitoreo de los electrolitos séricos e implementar el manejo adecuado; sin embargo, es posible que no se alcance la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del Colistimetato de sodio.

REACCIONES ADVERSAS

Alteraciones de laboratorio: aumentos de BUN y creatinina, disminución del clearance de creatinina.

Generales: aumento de la temperatura corporal (fiebre).

Nefrotoxicidad: raramente se manifiesta dentro de los límites de dosis recomendadas.

Neurológicos: en algunos pacientes con fibrosis quística se han reportado eventos neurológicos advesos, que generalmente, disminuyen o se resuelven, poco después de discontinuar el tratamiento.

Piel: prurito generalizado, urticaria y rash.

Sistema digestivo: malestar gastrointestinal, alteración de la flora normal del colon.

Sistema nervioso: hormigueos en las extremidades y lengua, alteraciones del habla, mareos, vértigo y parestesia.

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

Sistema respiratorio: distres respiratorio y apneas, la inhalación puede inducir tos y brocoespasmos, irritación bucal y candidiasis.

Trastornos del metabolismo y nutrición: Frecuencia desconocida: Síndrome de pseudo-Bartter.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis con 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 musculo 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 deberá interrumpirse en forma inmediata y se deberán realizar las medidas de soporte necesarias según el criterio profesional.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

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 30°C y 7 días bajo refrigeración (2 – 8°C).

PRESENTACIONES

Polvo para inyectable: Envases conteniendo 1, 4, 24, 25, 50 y 100 frascos ampolla monodosis de 100 mg de Colistina con la cantidad respectiva de ampollas disolvente de 2 ml. Las 4 últimas presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Solución para nebulizar: Envases conteniendo 1, 4, 30, 50 y 100 frascos para preparación extemporánea con 100 mg de Colistina y 4 ml de agua purificada. Las 4 últimas presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 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.**

Directora Técnica: M. Cristina Zuso- Farmacéutica.

LAFEDAR S.A.

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

Teléfono: 0343-4363000



Fecha de última revisión:/...../.....



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-2024-16637079 PROSP 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.23 20:38:59 -03:00