



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

1164

BUENOS AIRES,

13 FEB 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018401-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NOLISIM / COLISTINA (COMO METANSULFONATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, COLISTINA (COMO METANSULFONATO DE SODIO) 100,00 mg, aprobada por Certificado Nº 55.290.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N° 1164

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 40 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NOLISIM / COLISTINA (COMO METANSULFONATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, COLISTINA (COMO METANSULFONATO DE SODIO) 100,00 mg, aprobada por Certificado N° 55.290 y Disposición N° 6332/09, propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., cuyos textos constan de fojas 14 a 19, 21 a 26 y 28 a 33, para los prospectos y de fojas 20, 27 y 34, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6332/09 los prospectos autorizados por las fojas 14 a 19 y los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº 1164

rótulos autorizados por las fojas 20, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.290 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

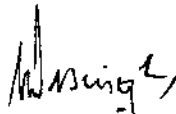
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018401-13-6

DISPOSICIÓN Nº

1164

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.164**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.290 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NOLISIM / COLISTINA (COMO METANSULFONATO), Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, COLISTINA (COMO METANSULFONATO DE SODIO) 100,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6332/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006341-09-2.-

S,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos - Rótulos.	Anexo de Disposición N° 6332/09.-	Prospectos de fs. 14 a 19, 21 a 26 y 28 a 33, corresponde desglosar de fs. 14 a 19. Rótulos de fs. 20, 27 y 34, corresponde desglosar fs. 20.-

g

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

o



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montecarlo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.290 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **13 FEB 2014**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-018401-13-6

DISPOSICIÓN N°

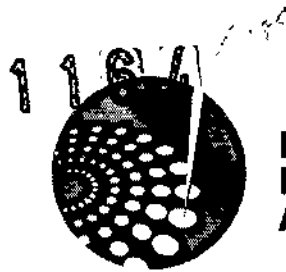
1164

js

W. Orsinger
OTTO A. ORSINGER
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Q

6



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

PROYECTO DE PROSPECTO

**NOLISIM
COLISTINA (COMO METANSULFONATO) 100 MG
Inyectable**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Código ATC: J01XB

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de NOLISIM contiene:
Colistina * (como metansulfonato de sodio) 100,00 mg

Cada ampolla disolvente contiene:
Agua para inyección 2,00 mL

* 100 mg de colistina base equivalen aproximadamente a 240 mg de colistina metasulfonato sódico y a 3.000.000 UI de potencia.

Antes de administrar este producto ver "POSOLOGIA".

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico polipeptídico con actividad bactericida.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

NOLISIM es un antibiótico parenteral para el tratamiento de infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de los microorganismos Gram negativos que se detallan en la sección *Farmacodinámica - Microbiología*.

En particular para las infecciones producidas por cepas susceptibles de *Pseudomona aeruginosa*. NOLISIM no está indicado para el tratamiento de infecciones producidas por *Neisseria* o *Proteus*. NOLISIM puede ser utilizado para iniciar el tratamiento de infecciones serias cuando se sospecha que son producidas por microorganismos Gram negativos y para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos patógenos Gram negativos susceptibles.

NOLISIM está indicado para el tratamiento de todas las especies de *Acinetobacter*.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS - PROPIEDADES

Farmacocinética: luego de la administración IV se obtienen altos niveles plasmáticos a los 10 minutos. La vida media es de 2-3 horas tras la administración IM o IV en pacientes adultos y pediátricos (incluyendo niños prematuros).

La unión proteica es de aproximadamente 15%. No sufre una biotransformación metabólica súbita. Se excreta únicamente por vía renal, en forma activa. Entre el 70-80% de las dosis se recupera en la orina, dentro de las 48 hs de la administración. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, la vida media se encuentra aumentada en función del grado de insuficiencia.

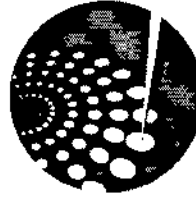
Farmacodinámica - Microbiología:

NOLISIM es un antibiótico polipeptídico de la familia de las polimixinas. Actúa sobre la superficie celular, penetrando a través de la misma y desestabilizando la membrana celular bacteriana. Los siguientes microorganismos han demostrado ser sensibles, tanto *in Vitro* como *in vivo*. Microorganismos aeróbicos Gram negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y todas las especies de *Acinetobacter*.

OMAR FLORES
APODERADO

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Diagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 5138

1164



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:

Reconstitución: Deben incorporarse al contenido del frasco-ampolla de **NOLISIM** 2 ml de Agua Destilada Estéril para Inyección. Agitar suavemente para evitar la formación de espuma hasta completar la disolución. Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente antes de su administración y no utilizar si se observan partículas o decoloración.

Pacientes adultos y pediátricos:

El cálculo de la dosis debe realizarse con Colistina Base.

Administración Intramuscular o IV:

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

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

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

Administración IV:

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

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

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

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

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

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

Ajuste de dosis de Colistina en pacientes con insuficiencia renal:

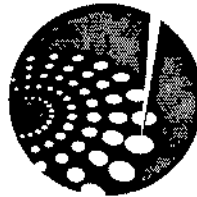
En la siguiente tabla se detalla el ajuste de dosis recomendado en pacientes adultos con insuficiencia renal:

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

OMAR FLORES
APODERADO

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Taghiebue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N: 15138

1164



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



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

CONTRAINDICACIONES:

NOLISIM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Contraindicación Relativa: Miastenia Gravis u otras enfermedades neuromusculares.

ADVERTENCIAS:

La dosis máxima diaria no debe exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal. Pueden producirse alteraciones neurológicas transitorias. Estas pueden incluir parestesia o entumecimiento peribucal, hormigueo en las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos, alteraciones del habla. Por estas razones deberá advertirse a los pacientes que eviten manejar vehículos o utilizar máquinas peligrosas durante el tratamiento con NOLISIM. Una reducción de la dosis puede atenuar estos síntomas. No es necesario discontinuar la terapia en estos casos, pero deberá observarse cuidadosamente a estos pacientes.

Puede producirse nefrotoxicidad; probablemente sea un efecto dosis-dependiente de la droga. Las manifestaciones de nefrotoxicidad **son reversibles** luego de discontinuar la droga. La sobredosis de NOLISIM puede producir insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (Ver **SOBREDOSIS**). Ver **PRECAUCIONES - Interacciones** para la administración concomitante con otros antibióticos y drogas curariformes.

Se han reportado casos de paro respiratorio luego de la administración IM de colistina metansulfonato de sodio. Los pacientes con insuficiencia renal tienen más probabilidad de sufrir apnea y bloqueo neuromuscular luego de la administración de colistina metansulfonato de sodio, por lo tanto es muy importante seguir las guías de administración recomendadas (ver **POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION - Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal**).

Prácticamente con todos los antibióticos, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa; cuya gravedad puede variar desde leve hasta amenazante para la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea, luego de la administración de un agente antibiótico.

El uso de agentes antibióticos puede alterar la flora normal del colon y permitir un sobrecrecimiento de Clostridium.

Los estudios indican que una de las causas primarias de colitis asociada a los antibióticos es una toxina producida por el *Clostridium difficile*. Una vez que se haya establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deberán tomarse las medidas apropiadas. Los casos leves de colitis generalmente responden solamente con la discontinuación de la droga; los casos moderados a severos pueden requerir manejo de fluidos y electrolitos, suplementos protéicos y tratamiento con drogas antibióticas contra el *Clostridium difficile*.

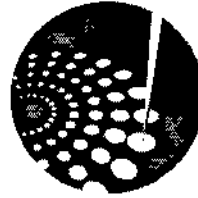
PRECAUCIONES:**Generales:**

NOLISIM es eliminado principalmente por excreción renal; por lo tanto debe ser utilizado con precaución cuando exista posibilidad de daño renal previo. También deberá tenerse en cuenta el deterioro de la función renal relacionado con la edad.

OMAR FLORES
APODERADO

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15136

11674



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



NOLISIM puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal, pero deberá utilizarse con gran precaución y considerarse una reducción de la dosis proporcional al grado de insuficiencia renal (ver **POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION: Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal**).

Si se administra una dosis de **NOLISIM** que supera la capacidad de eliminación renal, se obtendrán dosis plasmáticas mayores, que pueden llevar a una mayor insuficiencia renal, iniciando un ciclo que de no ser identificado a tiempo puede llevar a una insuficiencia renal aguda, bloqueo renal y niveles tóxicos de la droga en el organismo; pudiendo producirse interferencias en la transmisión de la placa neuromuscular que originan debilidad muscular y apnea (ver **SOBREDOSIS**).

Los signos indicativos de desarrollo de insuficiencia renal incluyen: disminución en la producción de orina, aumento de BUN y creatinina sérica, disminución del clearance de creatinina.

El ajuste de dosis de **NOLISIM** en pacientes con insuficiencia renal deberá expresarse de acuerdo al valor del Clearance de Creatinina y no de acuerdo al Clearance de Urea.

Interacciones medicamentosas:

Con el uso de ciertos antibióticos (como aminoglucósidos y polimixina) también se han informado interferencias de la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de estos antibióticos con **NOLISIM** a no ser que sean utilizados con extrema precaución.

Los miorrelajantes curariformes (ej.: tubocurarina) y otras drogas incluyendo éter, succinilcolina, galamina, decametonio y citrato de sodio, potencian el efecto bloqueante neuromuscular y deberán ser utilizadas con extrema precaución en pacientes tratados con **NOLISIM**.

La cefalotina sódica puede acentuar la nefrotoxicidad de **NOLISIM**. Debe evitarse el uso concomitante de estas dos drogas.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad:

La administración de dosis de 4.15 a 9.3 mg/kg de colistina metansulfonato de sodio a conejos durante la organogénesis produjo *talipes va/ús* en el 2.6% y 2.9% de los fetos respectivamente. Estas dosis representan 0.25 y 0.55 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m². Además a dosis de 9.3 mg/kg se produjeron aumentos de las resorciones fetales. En ratas que recibieron 4.15 mg/kg o 9.3 mg/kg no se demostró ser teratogénico. Estas dosis representan 0.13 y 0.30 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m². No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogénesis y toxicología genética en animales. En ratas que recibieron dosis de 9.3 mg/kg/día (0.30 veces la máxima dosis humana en mg/m²) no se observaron alteraciones sobre la fertilidad o la reproducción.

Embarazo - Efectos teratogénicos:

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. La colistina como metansulfonato de sodio atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto **NOLISIM** deberá utilizarse durante el embarazo solo si los beneficios justifican el posible daño para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si la colistina metansulfonato de sodio se excreta a través de la leche materna. Sin embargo el sulfato de colistina sí es excretado a través de la leche materna. Por lo tanto deberán tomarse precauciones al administrar **NOLISIM** durante la lactancia.

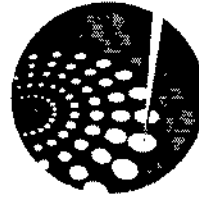
Uso en pediatría:

Durante los ensayos clínicos se administró colistina metansulfonato de sodio en pacientes pediátricos (bebés, niños y adolescentes). Aunque las reacciones adversas en esta población parecen ser similares a las observadas en pacientes adultos, los síntomas subjetivos de

OMAR FLORES
APODERADO

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15.38

1164



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

toxicidad pueden no ser informados por los pacientes pediátricos. Por lo tanto se recomienda realizar un estrecho monitoreo clínico si se administra NOLISIM en esta población.

REACCIONES ADVERSAS:

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Gastrointestinales: malestar gastrointestinal.

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

Piel y anexos: prurito generalizado, urticaria y rash.

Cuerpo en general: fiebre.

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

Sistema respiratorio: distres respiratorio y apnea

Sistema renal: nefrotoxicidad y menor producción de orina.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La sobredosis de colistina metansulfonato de sodio puede producir bloqueo neuromuscular, caracterizado por parestesia, letargo, confusión, mareos, ataxia, movimientos involuntarios del globo ocular, alteraciones del habla y apnea. La parálisis del músculo respiratorio puede ocasionar apnea, paro respiratorio y muerte. La sobredosis también puede producir insuficiencia renal aguda, que se manifiesta por una disminución en la producción de orina y aumento de la concentración plasmática de BUN y creatinina. Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento con **NOLISIM** deberá interrumpirse en forma inmediata y se deberán realizar las medidas de soporte necesarias.

Se desconoce si la colistina metansulfonato de sodio puede ser removida del organismo por hemodiálisis o diálisis peritoneal

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

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

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

PRESENTACION:

Envase conteniendo un frasco ampolla más 1 ampolla disolvente y 4 frascos ampolla más 4 ampollas disolventes.

Presentación hospitalaria: Envases conteniendo 25, 50 y 100 frascos ampollas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Una vez reconstituida, la solución se mantiene estable por 24hs almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) y 7 días bajo refrigeración (2 - 8 °C).

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN VIGILANCIA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

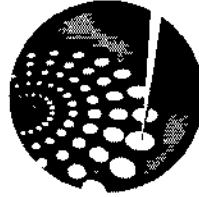
SALVO INDICACIÓN EXPRESA DEL MÉDICO NO DEBERÍA UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

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

OMAR FLORES
APODERADO

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Teague
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138

11164



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.290

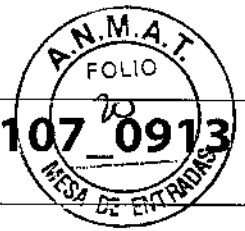
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires
Director Técnico: Sebastián Leandro - Farmacéutico.

Fecha de última revisión de prospecto:/...../.....
Aprobado por Disposición N°

OMAR FLORES
APODERADO

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Jagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N.: 15138

1164

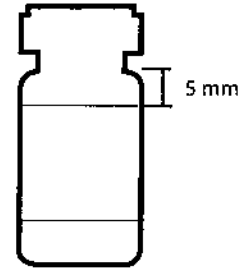
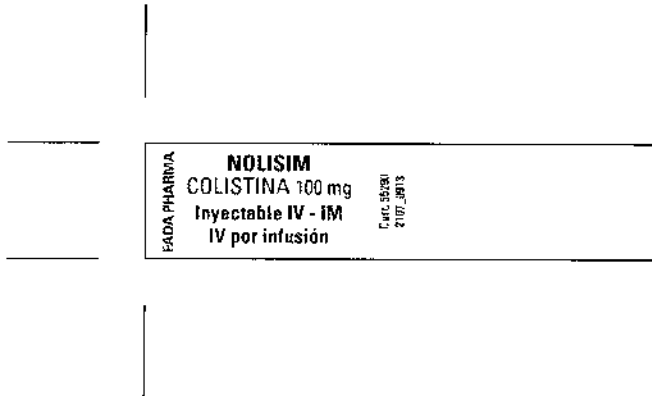


NOLISIM
COLISTINA (como metansulfonato) 100 mg

MFA02107_0913

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Caja de Impresión: 71 x 16 mm.	Color : verde 2331.
Material: Vidrio Incoloro Tipo I	Certificado N°: 55290
Volumen: Frasco x 10 ml Norma DIN	Fecha de Inicio:
	Fecha de Finalización: .-



Sentido de la Impresión

OMAR FLORES
APODERADO

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14138