DISPOSICIÓN Nº 1618

BUENOS AIRES, 10 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011882-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALFACOLIN / COLISTINA (COMO METANSULFONATO DE SODIO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, COLISTINA 100mg/2ml; aprobada por Certificado Nº 52.707.

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

Que 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

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 193 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 prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALFACOLIN / COLISTINA (COMO METANSULFONATO DE SODIO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, COLISTINA 100mg/2ml, aprobada por Certificado Nº 52.707 y Disposición Nº 7371/05, propiedad de la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 169 a 175, 177 a 183 y 185 a 191, para los prospectos y de fojas 176, 184 y 192 para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7371/05 los prospectos autorizados por las fojas 169 a 175 y la

información para el paciente autorizada por las fojas 176, 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 52.707 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 prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011882-13-3

DISPOSICIÓN Nº

js

1618

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1618 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.707 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALFACOLIN / COLISTINA (COMO METANSULFONATO DE SODIO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, COLISTINA 100mg/2ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7371/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010270-05-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7371/05.-	Prospectos de fs. 169 a 175, 177 a 183 y 185 a 191, corresponde desglosar de fs. 169 a 175. Información para el paciente de fs. 176, 184 y 192, corresponde desglosar fs. 176.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.707 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.10 MAR 2014.....

Expediente Nº 1-0047-0000-011882-13-3

DISPOSICIÓN Nº 1618

js

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

A.N.M.A.T. FOLIO 16 MESA DE ENTRADAS

ALFACOLIN

Colistina (como metansulfonato de sodio)
Inyectable/inhalatorio

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:
Colistina * (como metansulfonato de sodio) .....100 mg

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

Cada ampolla de disolvente contiene:
Agua destilada estéril apirogena.....2 ml

FORMA FARMACEUTICA:
Polvo para inyectable e inhalatorio

ACCION TERAPEUTICA:
Antibiótico bactericida para uso sistémico, siendo su código ATC J01XB01

INDICACIONES:
Indicado para el tratamiento intravenoso de infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas, incluyendo infecciones del trato respiratorio inferior y del tracto urinario, donde el tratamiento de rutina puede estar contraindicado o ser inefectivo por resistencia.
Tratamiento por Inhalación para infecciones pulmonares producidas por cepas susceptibles de Pseudomona Aeruginosa en pacientes con Fibrosis Quística. Actúa sobre la superficie celular, penetrando a travez de la misma y desestabilizando la membrana celular bacteriana.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:
Acción Farmacológica:
La Colistina es un polipéptido cíclico antibiótico obtenido de *Bacillus polymyza var. colistinus* que integra el grupo de la polimixinas y que es activo frente a muchas bacterias Gram negativas aerobias.
Las polimixinas son agentes antibióticos catiónicos que dañan a la membrana celular y poseen efecto letal sobre las bacterias, siendo

ALICIA N. CAVALLERO
FARMACEUTICA
Mat. Nac. 11544

A.N.M.A.T. FOLIO 120 MESA DE ENTRADAS

selectivas para bacterias Gram negativas, las cuales poseen una membrana celular externa hidrofòbica.

Susceptibilidad:

la MIC general para identificar bacterias susceptibles a la Colistina es menos o igual a 4 mg/l. Las bacterias que posean una MIC superior a 8 mg/l deben ser consideradas resistentes. La mayoría de las cepas de las bacterias listadas a continuación son susceptibles. La prevalencia de resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para especies determinadas y la búsqueda de existencias de información local puede ser conveniente, en particular para el tratamiento de infecciones severas. Solamente se encuentran listadas las bacterias de relevancia clínica y el porcentaje de susceptibilidad brindado solo debe tomarse como una guía aproximada:

BACTERIAS SUSCEPTIBLES	%
Aerobias Gram negativas:	
Acinetobacter spp	*96*
Citrobacter spp	*97-100*
Escherichia coli	*100*
Enterobacter spp	*68*
Haemophilus influenzae	*Variable*
Klebsiella spp	*88*
Pseudomonas aeruginosa	*97*
Salmonella spp	*100*
Shigella spp	*100*

Resistencia

Ejemplos clínicos de resistencia adquirida a la Colistina en *Pseudomonas aeruginosa* son raros. Estudios de laboratorio usando *Salmonella* o *E. Colli* han demostrado que la resistencia puede ocurrir so el lipopolisacàrido de la pared celular es alterado. La resistencia bacteriana se caracteriza por la sustitución de grupos fosfatos de los lipopolisacàridos por etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias Gram negativas naturalmente resistentes, como *Proteus mirabilis o Burkholderin cepacia,* muestran una sustitución completa de sus grupos fosfatos lipídicos por etanolamina o aminoarabinosa.

BACTERIAS RESISTENTES	
Brucilla spp	*Proteus spp*
Burkholderia caparia (y especies relacionadas)	*Provedencia spp*
Neisseria spp	*Serratia spp*
Bacteroides fragilis	

ALICIA N. CAVALLERO
FARMACEUTICA
Mat. Nac. 1.834

A.N.M.A.T. FOLIO 171 MESA DE ENTRADAS

Resistencia cruzada

El mecanismo de acción de la polimixinas es diferente al de los otros antibióticos. Una resistencia cruzada total entre la Colistina y la Polimixina B puede ser esperada. Estudios in Vitro con cepas de bacteria Gram Negativas con otros mecanismos de resistencia conocidos muestran ser susceptibles a la Colistina.

Farmacocinética:

La Colistina se puede presentar tanto como un polvo estéril para reconstitución con agua para inyectables , para ser administrado por vía intravenosa, y también para ser administrado por inhalación.

Absorción

La absorción a través del tracto gastrointestinal no ocurre en forma apreciable en individuos normales. Al ser administrado por nebulización ha sido reportada una absorción variable. Estudios en voluntarios sanos y pacientes con infecciones variadas han reportado niveles sèricos desde nulos hasta concentraciones potencialmente terapéuticas de 4 mg/l o más. La Colistina es excretada casi enteramente por orina, pero un estudio en pacientes demostró fallar en la detección de Colistina en orina luego de la administración de 1 millón de unidades inhaladas 2 veces al día por 3 meses. La absorción puede depender del tamaño de partículas del aerosol, del sistema de nebulización y d el estado pulmonar. La variabilidad en la absorción debe ser tenida en cuenta especialmente en terapias inhalatorias concominantes con otros antibióticos sistémicos.

Distribución

Luego de la administración a pacientes de 7.5 mg/kg/día en dosis divididas a los 30 minutos de infusión intravenosa constante una C_{max} de 23 +/- 6 mg/l y una C_{min} a las 8 horas de 4.5 +/- 4mg/l. luego de la primera dosis la C_{max} fue de 21.4 +/- 5mg/l y la C_{min} a las 8 horas de2.8 +/- 1.8 mg/l. en otro estudio, pacientes que recibieron 2 millones de unidades cada 8 horas durante 12 días presentaron una $C_{máx}$ de 12.9 mg/l (5.7 – 29.6 mg/l) y una C_{min} de 2.76 mg/l (1.0 -602 mg/l). en voluntarios sanos que recibieron una inyección de un bolo de 150 mg (2 millones de unidades aproximadamente) se observó la presencia de un pico en el nivel sérico de 18 mg/l luego de 10 minutos de realizada la inyección. La unión a proteínas es baja. Las polimixinas persisten en hígado, riñón, cerebro, corazón y músculos. Un estudio en pacientes dio un volumen de distribución constante de 0.09 l/kg.

Biotransformación

La Colistina es convertida a droga base in vivo. Como el 80% de la dosis es recuperada en la orina sin sufrir modificaciones y no existe excreción biliar, se presume que el remanente es inactivo en los tejidos. El mecanismo es desconocido.

ALICIA N. CAVALLERO
FARMACEUTICA
Mat. Nac. 1164

A.N.M.A.T. FOLIO 172 MESA DE ENTRADAS

Eliminación

La eliminación de Colistina luego de la inhalación no ha sido estudiada.
La principal ruta de eliminación es renal con un 40% de recuperación de la dosis en la orina dentro de las 8 horas y un 80% dentro de las 24 horas.
Luego de la administración intravenosa a adultos sanos la vida media de eliminación es alrededor de 1,5 horas.
Para inyecciones intramusculares en adultos la vida media de eliminación reportada es de 1,5 – 2,7 horas. En un estudio en pacientes que recibieron una infusión simple durante 30 minutos la vida media de eliminación fue de 3,4 +/- 1,4 horas.
Dado que la eliminación de la Colistina es principalmente renal, la reducción de dosis es requerida cuando exista daño o disfunción renal para prevenir la acumulación. Deberá expresarse de a cuerdo al valor del cleareance de creatinina y no de acuerdo al cleareance de urea.

AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL				
Cleareance de Craetinina (ml/min)	>	50-79	30-49	10-29
Dosis	2.5 -5 mg/kg/d	2.5-3.8mg/kg dividido en 2 administraciones por dia	2.5 mg/kg dividido en 1 o 2 administraciones por día	1.5 mg/kg cada 36 horas

La cinética de la Colistina aparenta ser similar en niños y adultos, incluyendo personas mayores, si la función renal es normal. Si bien los datos disponibles son limitados respecto del uso en neonatos, se supone que la cinética es similar a niños y adultos pero antes la posibilidad representarse picos mayores a nivel sérico o vidas medias mas prolongadas en estos pacientes debe considerarse el monitoreo de los niveles en suero.

POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION:
Puede ser administrada por infusión intravenosa o en inyección. La dosis debe ser determinada en función de la severidad de la infección, la sensibilidad de la bacteria causante, la edad, el peso y el nivel de función renal del paciente. Salvo otra indicación médica.
El calculo de dosis debe realizarse con colistina base.
2.5 -5 mg/kg/d de colistina base dividido en 2 a 4 administraciones cada 12, 8 o 6 horas.

ALICIA N. CANTERO
FARMACEUTICA
Mat. Nac. 1-3[illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 173 TRADAS

Administracion Inhalatoria:
Para el tratamiento local de infecciones del tracto respiratorio inferior. ALFACOLIN polvo se disuelve en 2 a 4 ml de agua para inyectables o solución fisiologica estéril y se vierte en el reservorio del nebulizador.
Adultos y Niños mayores de 2 años: 75 -150 mg dividido en 2 veces por día.
Niños menores de 2 años: 50-75 mg dividido en 2 veces por día.
Consideraciones especiales:
Pacientes con distribución anómala pueden requerir mayores dosis para mantener los niveles terapéuticos séricos. La estimación del nivel sérico es recomendada especialmente en pacientes con disfunción renal o fibrosis quística y en neonatos. Niveles de 10 a 15 mg/l (aproximadamente 125 a 200 unidades/ml) deberían ser adecuados para la mayoría de las infecciones. Las reapuestas clínicas y bacteriológicas deben determinarse con dosis bajas, para luego incrementarse en función de la condición del paciente. Un mínimo de 5 días de tratamiento es recomendado.
Disfunción renal:
Ante la presencia de una disfunción renal moderada a severa la excreción del antibiótico es disimulada, entonces el tamaño de la dosis y el intervalo de dosificación deben ajustarse para evitar la acumulación. Para la realización del ajuste ver la tabla de ¨Ajuste en Insuficiencia Renal¨ en el ítem ¨CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS: Farmacocinética¨.

CONTRAINDICACIONES:
Contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a la Colistina o a la Polimixina B y en pacientes que sufran de Miastenia Gravis u otras enfermedades neuromusculares.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIA:
Utilizar con extrema precaución en pacientes con porfiria. Reacciones de neurotoxicidad o neurotoxicidad pueden ocurrir si las dosis parenterales son excedidas. Utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal (ver tabla de ¨Ajuste en Insuficiencia Renal¨ en el ítem ¨CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS: Farmacocinética¨.

Interacciones medicamentosas:
No utilizar en terapias concomitantes con antibioticos aminoglucósidos, los cuales poseen similares efectos neurotóxicos y neurotóxicos, o utilizarlos con extremo cuidado. Relajantes musculares curariformes deben ser usados con extrema cautela en pacientes que están recibiendo Colistina.
Embarazo y **Lactancia:**
No hay disponible suficiente información respecto del uso en mujeres embarazadas. Estudios en ratas y ratones no indican propiedades

ALICIA N. CANCELERO
FARMACEUTICA
Mat. Nac. 1.384

teratogénicos, sin embargo, estudios en dosis simples en mujeres embarazadas mostraron que atraviesa la barrera placentaria, lo que puede implicar un factor de riesgo de toxicidad fetal. La Colistina es secretada en la leche materna.

Empleo en pediatría:
La seguridad y eficacia en niños no ha sido comprobada.

Empleo en ancianos:
El uso en personas mayores no tiene restricciones especiales en la medida que exista una correcta función renal.

Empleo en insuficiencia hepática o renal:
Dada la eliminación principalmente renal, en pacientes con insuficiencia renal se debe ajustar la dosificación con el fin de evitar la acumulación (ver tabla de "Ajuste en Insuficiencia Renal" en el ítem "CARCTERISTICAS FARMACOLOGICAS: Farmacocinética".

Empleo en conductores o en operadores de maquinas:
Durante el tratamiento puede haber neurotoxicidad con la consiguiente aparición de mareos, confusión o alteraciones visuales. Se recomienda no conducir vehiculos o manejar maquinarias durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS
Efectos adversos sobre la función renal fueron reportados, usualmente asociados con el empleo de dosis superiores a las recomendadas en personas con función renal normal, el incorrecto ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o el uso concomitante con antibióticos neurotóxicos. Los efectos generalmente desaparecen al discontinuar la terapia. Neurotoxicidad ha sida reportada, asociada con sobredosis, por el incorrecto ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o el uso concomitante con agentes curariformes con similar efecto neurotóxico. Una reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. Entre los efectos podemos citar apnea, alteraciones sensoriales como adormecimiento facial o vértigo, o raramente inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales o psicosis. Puede haber reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rush cútaneo, de ocurrir el tratamiento debe ser discontinuado. Una mínima irritación local en el lugar de inyección puede ocurrir.

SOBREDOSIFICACION:
Una sobredosificacion puede resultar en insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea. No se conoce antídoto especifico, se recomienda utilizar tratamiento de soporte e implementar medidas que aumenten la eliminación, como ser diuresis con manitol, hemodiálisis prolongada o díalisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con lso centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4 962-6666/2247.

ALICIA N. GONZALEZ
FARMACEUTICA
MOL. NAC. 11544

A.N.M.A.T. FOLIO 175 MESA DE ENTRADAS

Hospital A. Posadas (011) 4 654-6648 ò 4 658-7777.
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: 618

Conservar en su envase original, protegido de la luz y a temperatura ambiente (15-30ºC).

PRESENTACION:

Envases conteniendo un frasco ampolla y una ampolla disolvente ó 25 frascos ampollas con y sin disolvente envase hospitalario.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado Nº 52.707
Elaborado en: Carlos Gardel 3180 Olivos
CATALYSIS ARGENTINA S.A.
Santa Rosa 3803 , Florida Oeste (1602), Ptdo de Vicente López
Tel/ Fax: +54-11-4 730-2539/ 5290-6731/ 5290-6751
Directora Técnica.: Farmacéutica Alicia N. Cavallero M.N. 11.644

Edición nº 04 Fecha de última revisión: Octubre 2013

ALICIA N. CAVALLERO
FARMACEUTICA
Mat. Nac. 11344

A.N.M.A.T.
FOLIO
176

1618

INFORMACION PARA EL PACIENTE:
Antes de utilizar este medicamento evalúe si posee antecedentes alérgicos, si realiza dietas especiales, si se encuentra en período de embarazo o lactancia, si se le suministra otra medicación, si se encuentra afectado por otras enfermedades o si la administración del medicamento es para niños o ancianos.

Uso apropiado del medicamento:
No utilice este medicamento luego de su fecha de vencimiento. Respete estrictamente las indicaciones recibidas por su médico y complete totalmente el tratamiento. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la pagina Web de la ANMAT:
http://www.anmar.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp"
o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

ALICIA N. CANELLERO
FARMACEUTICA
Mat. Nac. 11344