



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **6614**

BUENOS AIRES, 26 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011347-09-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones P L RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

S!

[Handwritten signature]



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6614

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

5

A



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **6614**

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial COTRELAN 100 y nombre/s genérico/s COLISTINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por P L RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya

57

↓
S



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6614**

inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-011347-09-4

DISPOSICIÓN N°: **6614**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6614**

Nombre comercial: COTRELAN 100

Nombre/s genérico/s: COLISTINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MAGALLANES 1076/78 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: COTRELAN 100.

Clasificación ATC: JO1XB.

Indicación/es autorizada/s : Es un antibiótico parenteral para el tratamiento de infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de los microorganismos gram negativos del proyecto que se detallan en la sección Farmacodinamica-Microbiología. En particular para las infecciones producidas por cepas susceptibles de Pseudomona Aeruginosa. No está indicado para el

5

f



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

6614

tratamiento de infecciones producidas por Neisserias o Proteus. 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.

Concentración/es: 100 MG de COLISTINA (COMO METANOSULFONATO DE SODIO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA SISOLVENTE CONTIENE:

Genérico/s: COLISTINA (COMO METANOSULFONATO DE SODIO) 100 MG.

Excipientes: -----

CADA AMPOLLA DISOLVENTE CONTIENE: AGUA PARA INYECTABLE 2 ML.

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BIOSÍNTESIS.

Vía/s de administración: IV / IM

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO – AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO.

Presentación: 1, 6 Y 12 FRASCO AMPOLLAS, CON SU AMPOLLA DISOLVENTE CORRESPONDIENTE, SIENDO LAS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 6 Y 12 FRASCO AMPOLLAS, CON SU AMPOLLA DISOLVENTE CORRESPONDIENTE, SIENDO LAS DOS ÚLTIMOS PARA USO

U
,
S



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

6614

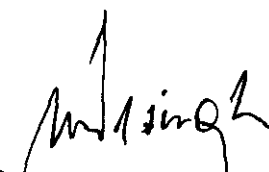
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

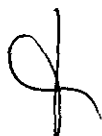
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C PRESERVAR DE LA
LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: 6614


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



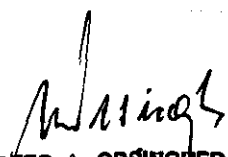


*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº **6614**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011347-09-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6614**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por P L RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: COTRELAN 100

Nombre/s genérico/s: COLISTINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MAGALLANES 1076/78 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: COTRELAN 100.

Clasificación ATC: JO1XB.

Indicación/es autorizada/s : Es un antibiótico parenteral para el tratamiento de



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de los microorganismos gram negativos del proyecto que se detallan en la sección Farmacodinamica-Microbiología. En particular para las infecciones producidas por cepas susceptibles de Pseudomona Aeruginosa. No está indicado para el tratamiento de infecciones producidas por Neisserias o Proteus. 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.

Concentración/es: 100 MG de COLISTINA (COMO METANOSULFONATO DE SODIO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA SISOLVENTE CONTIENE:

Genérico/s: COLISTINA (COMO METANOSULFONATO DE SODIO) 100 MG.

Excipientes: -----

CADA AMPOLLA DISOLVENTE CONTIENE: AGUA PARA INYECTABLE 2 ML.

Origen del producto: Biológico

✓ Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BIOSÍNTESIS.

Vía/s de administración: IV / IM

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO – AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO.

Presentación: 1, 6 Y 12 FRASCO AMPOLLAS, CON SU AMPOLLA DISOLVENTE



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

CORRESPONDIENTE, SIENDO LAS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 6 Y 12 FRASCO AMPOLLAS, CON SU AMPOLLA DISOLVENTE CORRESPONDIENTE, SIENDO LAS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a P L RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA el Certificado N° **55850**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **26 OCT 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6614


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



6614

PROYECTO DE RÓTULO

COTRELAN 100

COLISTINA

Polvo liofilizado para Inyectable I.V. e I.M.

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Presentación: 1 frasco ampolla 1 ampolla de disolvente ó 6 frascos ampolla
6 ampollas de disolvente ó 6, 12 frascos ampolla envase hospitalario

Fórmula cualcuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina
(como metansulfonato de sodio equivalente en "base") 100 mg

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua para inyección 2 mL

Posología. Ver prospecto adjunto

Laboratorios

P. L. Rivero y Cía. S.A.

Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG

Consultas, sugerencias

0800-222-7291

depcient@rivero.com.ar

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Catálogo

Lote

Vence

Condiciones de conservación: Conservar a temperatura ambiente
(15-30°C)

Mantener fuera del alcance de los niños

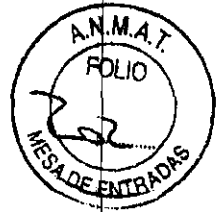
Reconstituir antes de administrar.

Troquel

RECEIVED
FOLIO 3
CARA DE ENTRADAS

cmian

6614



PROYECTO DE PROSPECTO

COTRELAN 100

COLISTINA

Polvo liofilizado para Inyectable I.V. e I.M.

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina

(como metansulfonato de sodio equivalente en "base") 100 mg

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua destilada estéril 2 mL

Acción terapéutica

COTRELAN es un antibiótico polipeptídico con actividad bactericida para administración parenteral (IM, IV)

Indicaciones

COTRELAN 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*. COTRELAN no está indicado para el tratamiento de infecciones producidas por *Neisseria* o *Proteus*.

COTRELAN 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.

Acción farmacológica

COTRELAN 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*.

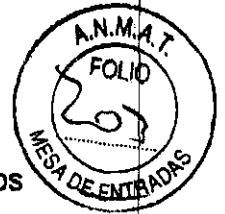
P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 16474
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

6614



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 mi 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 70-80% de la dosis se recupera en la orina, dentro de las 48 horas de la administración. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, la vida media se encuentra aumentada en función del grado de insuficiencia.

Posología. Dosificación-Modo de administración

Reconstitución: El solvente de la ampolla de 2 mL debe incorporarse al contenido del frasco ampolla de COTRELAN.

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 coloración.

Pacientes adultos y pediátricos:

Administración intramuscular o IV

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 COTRELAN debe ser dividida en 2 a 4 administraciones cada 12, 8 ó 6 horas.

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). Suministrar la segunda mitad de la dosis total diaria de COTRELAN por infusión intravenosa lenta comenzando una a dos horas después de la dosis inicial y continuando hasta las siguientes 22 ó 23 horas 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 descritas, 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 COTRELAN con otras drogas u otras soluciones para infusión además de las ya descritas.

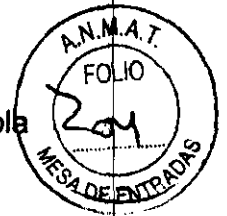
La elección de la solución para infusión y el volumen de la misma estará determinado por el requerimiento de fluidos y el manejo electrolítico.

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

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

P. L. RIVERO Y CIA S. A.

6614



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

| Función renal | Grado de insuficiencia renal | | | |
|------------------------------------|------------------------------|-----------|-----------|---------------|
| | Normal | Leve | Moderada | Severa |
| Creatinina plasmática (mg/100 mL) | 0.7 - 1.2 | 1.3 - 1.5 | 1.6 - 2.5 | 2.6 - 4.0 |
| Clearance de urea (% de lo normal) | 80 - 100 | 40 - 70 | 25 - 40 | 10 - 25 |
| AJUSTE DE DOSIS | | | | |
| Dosis unitaria (mg) | 100 - 150 | 75 - 115 | 66 - 150 | 100 - 150 |
| Frecuencia de dosis por día | 4 a 2 | 2 | 2 ó 1 | cada 36 horas |
| Dosis diaria total (mg) | 300 | 150 - 230 | 133 - 150 | 100 |
| Dosis ponderal (mg/kg/día) | 5.0 | 2.5 - 3.8 | 2.5 | 1.5 |

Contraindicaciones

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

Advertencias

La dosis máxima diaria no debe exceder de 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 COTRELAN. 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 COTRELAN puede producir insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (Ver **Sobredosis**).

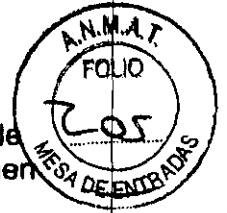
Ver **Precauciones - Interacciones** para la administración concomitante con otros antibióticos y drogas curariformes.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 8474
DIRECTOR TECNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA



Se han reportado casos de paro respiratorio luego de la administración mi 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 **Posología – Modo de Administración) – 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 proteicos y tratamiento con drogas antibióticas contra el *Clostridium difficile*.

Precauciones.

Generales:

COTRELAN 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.

COTRELAN 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 **Posología – Modo de Administración: Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal**).

Si se administra una dosis de COTRELAN 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 nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, disminución del clearance de creatinina. El uso de COTRELAN debe discontinuarse en forma inmediata de presentarse alguno de los signos de insuficiencia renal. Sin embargo, de ser necesario restablecer el uso de la droga, la dosis deberá ser ajustada en forma apropiada una vez que haya disminuido el nivel plasmático de la misma.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA



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 COTRELAN a no ser que sean utilizados con extrema precaución.

Los miorrrelajantes 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 COTRELAN.

La cefalotina sódica puede acentuar la nefrotoxicidad de COTRELAN. 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 valus* 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 no 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 COTRELAN 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 COTRELAN durante la lactancia.

Uso en pediatría:

Durante los ensayos clínicos se administró colistina metansulfonato de sodio en pacientes pediátricos (neonatos, infantes, niños y adolescentes). Aunque las reacciones adversas en esta población parecen ser similares a las observadas en pacientes adultos, los síntomas subjetivos de toxicidad pueden no ser informados por los pacientes pediátricos. Por lo tanto se recomienda realizar un estrecho monitoreo clínico si se administra COTRELAN en esta población.

Uso geriátrico:

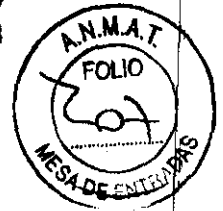
Los estudios clínicos no incluyen un número de personas mayores de 65 años para determinar si responden en forma diferente a los jóvenes.

En general la dosificación en pacientes ancianos debe ser tomada con cautela comenzando con el rango menor de dosificación.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

6614



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 nitrógeno ureico en sangre y creatinina.

Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento con COT 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 del

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

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

Presentaciones:

-Estuche conteniendo 1 frasco ampolla y 1 ampolla de disolvente.

-Envase hospitalario conteniendo 6 frascos ampolla y 6 ampollas de disolvente.

-Envase hospitalario conteniendo 6 frascos ampolla.

-Envase hospitalario conteniendo 12 frascos ampolla.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Almacenar entre 15-30°C.

Una vez reconstituida, la solución se mantiene estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente (15-30°C) y 7 días bajo refrigeración (2-8°C). Handbook on Injectable Drugs 14 Edición página 441.

Mantener fuera del alcance de los niños.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACEÚTICO
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

6614



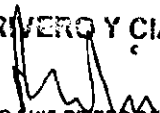
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Laboratorios
P. L. Rivero y Cía. S.A.
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG
Consultas, sugerencias
0800-222-7291
depcient@rivero.com.ar

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Fecha de última revisión:

P. L. RIVERO Y CIA S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRICULA 8474
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.


VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA