



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-48260711-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-48260711-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO FABRA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto para la Especialidad Medicinal denominada COLISTINA FABRA / COLISTINA METANSULFONATO DE SODIO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE - INHALATORIO / COLISTINA METANSULFONATO DE SODIO 100 mg; aprobado por Certificado N° 55.646.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO FABRA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COLISTINA FABRA / COLISTINA METANSULFONATO DE SODIO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE - INHALATORIO / COLISTINA METANSULFONATO DE SODIO 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-59282410-APN-DERM#ANMAT y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2024-59282373-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-59282339-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-59282442-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.646, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-48260711-APN-DGA#ANMAT

Flb

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.07.02 15:09:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.02 15:09:13 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

PROYECTO DE ESTUCHE SECUNDARIO
COLISTINA FABRA
COLISTINA (METANSULFONATO DE SODIO)
Polvo para inyectables

Industria argentina

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 frasco ampolla y 1 ampolla de disolvente de 2 ml

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina (metansulfonato de sodio) 100.0 mg

Cada ampolla contiene:

Agua uso inyectable 2 ml

Posología: ver prospecto interno

Partida:

Vencimiento:

Conservación

Mantener el producto a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

Una vez reconstituido, las soluciones son estables durante 24 horas a temperatura ambiente menor a 30°C o por 6 días bajo refrigeración (2 a 8°C).

Certificado N° 55.646

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud de la nación

**MANTENER ESTRE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS**

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

NOTA: Rotulo similar llevaran los envases que contienen 4 frascos –ampolla y 4 ampollas de disolvente.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



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-2024-4826071 rot sec polvo para inyectable

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 21:57:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 21:57:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

COLISTINA FABRA COLISTINA METANSULFONATO DE SODIO Polvo para inyectable - Inhalatorio

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina (como metansulfonato de sodio) 100,0 mg

Cada ampolla de disolvente contiene:

Agua para inyectable 2,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico polipeptídico con actividad bactericida.

Clasificación ATC: J01XB01

INDICACIONES

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Colistina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

COLISTINA FABRA está indicado en adultos y niños, incluidos los neonatos, para el tratamiento de las infecciones graves causadas por determinados patógenos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Vía inhalatoria:

COLISTINA FABRA está indicado en adultos y pacientes pediátricos para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por Pseudomonas aeruginosa, en pacientes con fibrosis quística. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos, polimixinas.

Mecanismo de acción

La colistina es un agente antibacteriano polipéptido cíclico que pertenece al grupo de las polimixinas. Las polimixinas actúan dañando la membrana celular, siendo los efectos fisiológicos resultantes letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para bacterias aerobias Gram-negativas dotadas de membrana externa hidrofóbica.

Resistencia

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos fosfato de los liposacáridos que se sustituyen por etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias Gram-negativas intrínsecamente resistentes, tales como Proteus mirabilis y Burkholderia cepacia, muestran una sustitución completa de su lipofosfato por etanolamina o aminoarabinosa.

Resistencia cruzada

Cabe esperar encontrar resistencia cruzada entre la colistina (polimixina E) y las polimixinas B. Puesto que el mecanismo de acción de las polimixinas es diferente al de otros agentes antibacterianos, la resistencia a la colistina y a la polimixina solamente por el mecanismo anterior, no se espera que redunde en una resistencia a otras clases de fármacos.

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Se ha referido que las polimixinas muestran un efecto bactericida dependiente de la concentración sobre las bacterias sensibles. El cociente fAUC/ MIC se considera relacionado con la eficacia clínica.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Puntos de corte EUCAST

	Sensible (S)	Resistente (R)
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i>	S≤4	R>4 mg/L

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida para determinadas especies, puede variar según el área geográfica y con el tiempo, 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 sea tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies para las cuales puede ser un problema la resistencia adquirida
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (anteriormente <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Microorganismos intrínsecamente resistentes
<i>Burkholderia cepacia</i> y especies relacionadas
<i>Proteus spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Serratia spp</i>

Propiedades farmacocinéticas

La información sobre la farmacocinética de la colistina es limitada. Hay indicios de que la farmacocinética de los pacientes en estado crítico es diferente de la de los pacientes con trastornos fisiológicos menos graves o de la farmacocinética de los voluntarios sanos. Los siguientes datos se basan en estudios que utilizaron HPLC para determinar las concentraciones plasmáticas de CMS y colistina.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

En los pacientes en estado crítico, las concentraciones plasmáticas máximas de colistina han demostrado aparecer con un retardo de hasta 7 horas desde la administración de colistina.

Distribución

En sujetos sanos, el volumen de distribución de la colistina es bajo y se corresponde aproximadamente al líquido extracelular (LEC). El volumen de distribución es notablemente mayor en los pacientes en estado crítico. La unión a proteínas es moderada y disminuye a concentraciones más elevadas. En ausencia de inflamación meníngea, la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es mínima, si bien aumenta en presencia de inflamación meníngea.

Tanto el CMS como la colistina muestran una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis clínicamente relevante.

Eliminación

La eliminación de la colistina activa ha sido descrita de forma incompleta. La colistina sufre una extensa reabsorción tubular renal y puede, o bien aclararse no renalmente, o metabolizarse en el riñón con una posible acumulación renal. El aclaramiento de la colistina disminuye en caso de insuficiencia renal, posiblemente debido a una mayor conversión del CMS.

Según se ha referido, la semivida de la colistina en sujetos sanos y en pacientes con fibrosis quística se encuentra en torno a 3h y 4h respectivamente, con un aclaramiento total de alrededor de 3L/h. En los pacientes en estado crítico, la semivida se prolonga hasta unas 9h a 18h.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de 9,3 mg/kg/día (0,30 veces la dosis humana diaria máxima expresada como mg/mm²). Sin embargo, los estudios animales son insuficientes para evaluar los efectos sobre la reproducción.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Reconstitución:

Incorporar inyectable a la ampolla de COLISTINA FABRA 2 ml de agua uso inyectable. Agitar suavemente, evitando la formación de espuma, hasta completar la disolución. Inspeccionar visualmente la solución formada, no utilizarla si se observan partículas no disueltas.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Pacientes adultos y pediátricos

Administración intramuscular o intravenosa

La dosis diaria en individuos con función renal normal es 2.5-5.0 mg/kg, dependiendo de la severidad de la infección.

Esta dosis debe ser distribuida en 2 a 4 aplicaciones, cada 12,8 o 6 horas.

En individuos obesos la dosis debe calcularse en base al peso ideal.

En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ajustarse de acuerdo al grado de insuficiencia.

Administración por vía intravenosa

Las siguientes recomendaciones de dosis se formulan sobre la base de datos limitados de farmacocinética poblacional para pacientes en estado crítico.

Adultos y adolescentes

Dosis de mantenimiento: 9 millones de UI/día divididos en 2-3 dosis

En los pacientes que se encuentran en estado crítico se debe administrar una dosis de carga de 9 millones de UI (MUI).

El intervalo de tiempo más apropiado hasta la primera dosis de mantenimiento no ha sido establecido.

La modelización sugiere que, en algunos casos, se pueden necesitar dosis de carga y mantenimiento de hasta 12 millones de UI en pacientes con buena función renal. No obstante, la experiencia clínica con dichas dosis es extremadamente limitada y no se ha establecido su seguridad.

La dosis de carga es aplicable a pacientes con función renal normal y a pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes bajo tratamiento de reemplazo renal.

Insuficiencia renal

En los casos de insuficiencia renal es necesario realizar ajustes de la dosis, si bien los datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia renal son muy limitados.

A modo de guía, se sugieren los siguientes ajustes de dosis.

Se recomienda reducir las dosis en pacientes con un aclaramiento

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis diaria
< 50-30	5,5-7,5 MUI

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

<30-10	4,5-5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = millones de UI

Hemodiálisis y hemo(dia)filtración continua

La colistina parece ser dializable mediante hemodiálisis convencional y hemo(dia)filtración venovenosa continua (CVVHF, CVVHDF). Solo se dispone de datos muy limitados de farmacocinética poblacional de un número muy reducido de pacientes bajo tratamiento de reemplazo renal. No se pueden formular recomendaciones concluyentes sobre dosificación. Se podrían considerar las siguientes pautas posológicas.

Hemodiálisis (HD)

Días sin HD: 2,25 MUI/día (2,2-2,3 MUI/día).

Días con HD: 3 MUI/día en los días de hemodiálisis, administrados después de la sesión de HD.

Se recomienda administrar dos veces al día.

CVVHF/ CVVHDF

Como en los pacientes con función renal normal. Se recomienda administrar tres veces al día.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución cuando se administre colistina a estos pacientes.

Personas de edad avanzada

No se consideran necesarios ajustes de la dosis en pacientes con una función renal normal.

Población pediátrica

Los datos para respaldar la pauta posológica en los pacientes pediátricos son muy limitados. Se debe tener en cuenta la madurez renal a la hora de seleccionar la dosis. La dosis se debe basar en el peso corporal magro.

Niños ≤ 40kg

75.000-150.000 UI/kg/día divididas en 3 dosis.

En los niños con un peso corporal superior a 40 kg se debe considerar aplicar la recomendación de dosificación para adultos.

El uso de dosis >150.000 UI/kg/día ha sido notificado en niños con fibrosis quística.



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

No existen datos relativos al uso ni a la magnitud de la dosis de carga en niños en estado crítico.

No se han establecido recomendaciones de dosis para niños con insuficiencia renal.

Administración intratecal e intraventricular

Se recomienda la dosis siguiente en adultos, sobre la base de datos limitados:

Vía intraventricular

125.000 UI/día

Las dosis administradas intratecalmente no deben superar a las dosis recomendadas para administración intraventricular.

No se puede formular ninguna recomendación concreta de dosificación en niños, para las vías de administración intratecal e intraventricular.

Administración por vía inhalatoria:

Intervalo de dosis recomendado:

Adultos, adolescentes y niños ≥ 2 años

1-2 MUI dos o tres veces al día (máx. 6 MUI/día)

Niños < 2 años

0,5-1 MUI dos veces al día (máx. 2 MUI/día)

Deben observarse las guías clínicas pertinentes sobre pautas posológicas, incluyendo la duración del tratamiento, la periodicidad del tratamiento y la administración combinada.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario el ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se considera necesario el ajuste de la dosis, sin embargo, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se considera necesario el ajuste de la dosis.

Si se emplea fisioterapia u otros tratamientos por inhalación, COLISTINA FABRA se administrará después de éstos.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Modo de Administración

Administración por vía intravenosa

COLISTINA FABRA se administra por vía intravenosa en forma de perfusión lenta durante 30-60 minutos.

Para la preparación de la dosis, especialmente cuando es necesario combinar varios viales, la reconstitución de la dosis necesaria se debe llevar a cabo empleando una técnica estrictamente aséptica.

Administración por vía inhalatoria

COLISTINA FABRA puede ser administrada por vía inhalatoria utilizando un nebulizador adecuado.

COLISTINA FABRA debe diluirse en 2-4 ml de agua estéril para preparaciones inyectables antes de ser administrado mediante un nebulizador adecuado unido a una fuente de aire/oxígeno.

Si está tomando otros tratamientos, debe tomarlos en el orden recomendado por su médico.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes de este medicamento o a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tos y broncoespasmos

Con la inhalación de antibióticos puede producirse tos y broncoespasmo.

Se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica. Se recomienda usar un broncodilatador antes de cada dosis. Esto debería ser rutinario, especialmente si el broncodilatador es parte del régimen terapéutico actual del paciente. Se debería evaluar el VEF1 antes y después de la dosis. Si hay evidencia de hiperreactividad bronquial inducida por la colistina en un paciente que no recibe pre-tratamiento con broncodilatadores se debe repetir la prueba en otra ocasión usando un broncodilatador. La evidencia de hiperreactividad bronquial en presencia de un broncodilatador puede indicar una respuesta alérgica y deberá interrumpirse la administración de Colistina. El broncoespasmo se debe tratar como esté indicado clínicamente.

La hiperreactividad bronquial como respuesta a la colistina puede desarrollarse con el uso continuado a lo largo del tiempo y se recomienda que el VEF1 antes y después del tratamiento se evalúe en las visitas periódicas a la consulta.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

En caso de hipersensibilidad con respecto a las dosis y volúmenes recomendados se deben usar soluciones más diluidas, añadiendo alrededor de 1 - 3 ml de solución salina isotónica a los volúmenes y concentraciones de dosis recomendados.

Nefrotoxicidad/neurotoxicidad

Pueden darse nefrotoxicidad o neurotoxicidad si se excede la dosis parenteral recomendada. El riesgo se reduce debido a la baja biodisponibilidad durante la inhalación, pero la colistina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Debe monitorizarse la aparición de reacciones neurotóxicas así como la función renal.

En prematuros y neonatos se debe tener un cuidado especial ya que la función renal está insuficientemente desarrollada en esta población.

Insuficiencia renal

La colistina se excreta por vía renal y es nefrotóxico si se alcanzan altas concentraciones séricas. Aunque esto es poco probable durante el tratamiento por inhalación, se recomienda que se hagan estimaciones de la concentración sérica especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Resistencia microbiana

Se ha notificado resistencia adquirida a la colistina de *Pseudomonas aeruginosa* mucoides durante el uso clínico. Deberían hacerse pruebas de sensibilidad a los pacientes que se tratan a largo plazo, en las visitas periódicas a la consulta, y siempre que un paciente experimente una exacerbación.

Siempre que sea posible, se debe considerar la administración intravenosa concomitante con otros agentes antibacterianos, teniendo en cuenta las demás susceptibilidades del patógeno o patógenos tratados. Puesto que se ha notificado el desarrollo de resistencia a la colistina intravenosa, especialmente cuando se utiliza como monoterapia, la administración concomitante de otro antibacteriano también se debe tener en cuenta con el fin de evitar la aparición de resistencia.

Las dosis recomendadas en todas las subpoblaciones también están basadas en datos (datos clínicos y de farmacocinética/farmacodinámica) limitados. En concreto, los datos de seguridad relativos al empleo de dosis elevadas (> 6MUI/día) y de dosis de carga, así como para las poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal y población pediátrica) son limitados.

Se debe realizar en todos los pacientes una evaluación de la función renal al inicio del tratamiento, así como regularmente durante el tratamiento. La dosis se debe ajustar de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. Los pacientes hipovolémicos o que reciben otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad causada

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

por la colistina. En algunos estudios se ha referido una asociación entre la nefrotoxicidad y la dosis acumulada y la duración del tratamiento. El beneficio de una duración prolongada del tratamiento se debe sopesar frente al riesgo potencialmente mayor de toxicidad renal.

Se recomienda precaución cuando colistina se administre a niños < 1 año, ya que en este grupo de edad la función renal no ha madurado completamente. En caso de reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento e implementar las medidas adecuadas.

Se ha notificado que las concentraciones séricas elevadas de colistina que pueden estar relacionadas con una sobredosis o con la falta de reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, provocan efectos neurotóxicos tales como parestesia facial, debilidad muscular, vértigo, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. Se debe vigilar la parestesia perioral y la parestesia en las extremidades, puesto que son signos de sobredosis.

La colistina disminuye la liberación de acetilcolina presináptica en la unión neuromuscular, por lo que en pacientes con miastenia gravis se debe utilizar con la máxima precaución y solamente si es claramente necesario.

Se han notificado casos de paro respiratorio tras la administración intramuscular de colistina. La insuficiencia renal aumenta las posibilidades de padecer apnea y bloqueo neuromuscular después de la administración.

La colistina se debe utilizar con suma precaución en pacientes con porfiria.

Se han notificado casos de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, y pueden presentarse también con la colistina. La gravedad puede oscilar de leve a potencialmente mortal. Es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollen una diarrea. Se debe valorar la interrupción del tratamiento y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se han notificado pocos casos de pseudo-síndrome de Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de colistina. Se debe iniciar la vigilancia de los electrolitos séricos en los casos sospechosos y se debe aplicar un tratamiento adecuado; sin embargo, es posible que no se logre la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción de colistina.

La colistina intravenosa no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado clínicamente relevante. El uso de la administración intratecal o intraventricular de la colistina para el tratamiento de la meningitis no ha sido investigado sistemáticamente en los ensayos clínicos y sólo se sustenta en informes de casos. Los datos que respaldan la posología son muy limitados. La reacción adversa más frecuentemente observada debida a la administración de CMS fue la meningitis aséptica.

La administración mediante nebulizador de colistina 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 la colistina produce hiperreactividad bronquial en un paciente que no está recibiendo broncodilatadores se deberá repetir la nebulización empleando un broncodilatador. El hallazgo de broncoespasmo en

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

presencia de tratamiento broncodilatador puede indicar hipersensibilidad debiéndose interrumpir el tratamiento.

El uso continuado de colistina 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.

Este medicamento contiene 5,27 mg de sodio por vial, equivalente a 0,26 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de colistina intravenosa con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos o neurotóxicos se debe realizar con gran precaución.

También se debe tener precaución durante el uso concomitante de otras formulaciones de colistina, ya que se dispone de poca experiencia y existe la posibilidad de toxicidad sumatoria.

El mecanismo de aclaramiento de la colistina, incluyendo su procesamiento renal, es también desconocido. La colistina no indujo la actividad de ninguna enzima P 450 (CYP) estudiada (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4/5) en los ensayos *in vitro* con hepatocitos humanos.

El potencial de interacciones entre medicamentos se debe tener presente cuando COLISTINA FABRA se administra combinado con fármacos que se sabe que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras de medicamentos, o con fármacos que se sabe que son sustratos de mecanismos de transportadores renales.

Debido a los efectos de la colistina sobre la liberación de la acetilcolina, los relajantes no despolarizantes se deben utilizar con cuidado que sus efectos se pueden prolongar.

El tratamiento concomitante con colistina y macrólidos, tales como azitromicina y claritromicina, o con fluoroquinolonas como norfloxacin y ciprofloxacino, se debe realizar con precaución en pacientes con miastenia gravis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de COLISTINA FABRA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Se ha comunicado neurotoxicidad, caracterizada por mareos, confusión o alteraciones visuales tras la administración parenteral de colistina. Deberá advertirse a los pacientes para que no conduzcan ni utilicen maquinaria en caso de que apareciese alguno de estos efectos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de colistina en el embarazo. Existen datos que demuestran que la colistina atraviesa la barrera placentaria y consecuentemente existe riesgo de toxicidad fetal si se administra a pacientes embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en cuanto a los efectos sobre la reproducción. COLISTINA FABRA solo debe administrarse en embarazadas si los beneficios compensan cualquier riesgo potencial.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

La colistina se excreta por la leche materna, por lo que debe evitarse la lactancia durante el tratamiento.

Uso en pediatría

Durante los ensayos clínicos se administró que la colistina 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 evaluados en los pacientes pediátricos. Por lo tanto se recomienda realizar un estricto monitoreo clínico, si se administra COLISTINA FABRA en esta población.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes tras la nebulización con colistina son tos y broncoespasmo, en aproximadamente el 10 % de los pacientes. En pacientes con fibrosis quística tratados por inyección por vía intravenosa o intramuscular, se han notificado acontecimientos neurológicos en hasta un 27 % de pacientes.

Se han notificado casos de dolor de garganta o dolor de boca que pueden deberse a una infección por *Candida albicans* o a hipersensibilidad.

Lista tabulada de reacciones adversas

Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, siendo las primeras las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación por frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La probabilidad de acontecimientos adversos puede estar relacionada con la edad, la función renal y el estado del paciente.

Clasificación de órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Estado de confusión Trastorno psicótico
Trastornos del sistema nervioso ¹	No conocida	Mareo Parestesia Disartria Desequilibrio del sistema autónomo
Trastornos oculares	No conocida	Perturbación visual
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Dolor faringolaríngeo Molestias faringolaríngeas Tos Disnea Sibilancias Dificultad respiratoria Volumen espiratorio forzado disminuido Apnea
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Insuficiencia renal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición³	No conocida	Pseudo-síndrome de Bartter
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración⁴	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad Erupciones cutáneas Dolor de garganta Irritación bucal Candidiasis Irritación local en el lugar de inyección

¹La aparición de manifestaciones de neurotoxicidad se ha relacionado con la presencia de concentraciones séricas elevadas de colistina, 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 pueden conducir también a la aparición de neurotoxicidad. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas.

²Se 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.

³Se ha notificado pseudo-síndrome de Bartter tras la administración intravenosa de colistina con frecuencia desconocida.

⁴Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas. Si estas reacciones se produjeran se deberá suspender el tratamiento con colistina.

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.

SOBREDOSIS

La sobredosis de colistina 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.



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

La sobredosis también puede producir insuficiencia renal aguda, que se manifiesta por una disminución en la producción de orina y un aumento en la concentración plasmática de BUN y creatinina.

El tratamiento de la sobredosificación consiste en medidas de soporte y otras medidas encaminadas a aumentar la tasa de eliminación de la colistina, mediante inducción de la diuresis osmótica con manitol, diálisis peritoneal o hemodiálisis prolongada.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con algunos de los siguientes centros:

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

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

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

CONSERVACIÓN

Mantener el producto a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

Una vez reconstituido, las soluciones son estables durante 24 horas a temperatura ambiente menor a 30°C o por 6 días bajo refrigeración (2 a 8°C).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N° 55.646

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla y 1 ampolla de disolvente de 2 ml

Envase que contiene 4 frascos-ampolla y 4 ampollas de disolvente de 2 ml.

Envases hospitalarios que contienen 25, 50 y 100 frascos-ampolla.

Envase hospitalario que contiene 25 frascos-ampolla y 25 ampollas de disolvente de 2 ml.

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



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-2024-4826071 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 21:57:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 21:57:08 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

PROYECTO DE ROTULO HOSPITALARIO
COLISTINA FABRA
COLISTINA (METANSULFONATO DE SODIO)
Polvo para inyectables

Industria argentina

Venta bajo receta archivada

Contenido: 25 frascos-ampolla y 25 ampollas de disolvente de 2 ml

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina (metansulfonato de sodio) 100.0 mg

Cada ampolla contiene:

Agua uso inyectable 2 ml

Posología: ver prospecto interno

Vencimiento:

Conservación

Mantener el producto a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

Una vez reconstituido, las soluciones son estables durante 24 horas a temperatura ambiente menor a 30°C o por 6 días bajo refrigeración (2 a 8°C).

Certificado N° 55.646

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud de la nación

USO HOSPITALARIO

MANTENER ESTRE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Firmado digitalmente por: FABRA
Guillermo Julio
Fecha y hora: 29.04.2024 11:43:47

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



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-2024-4826071 rot sec polvo para inyectable UEH AMPOLLA Y DISOLVENTE.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 21:56:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 21:56:55 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO
COLISTINA FABRA
COLISTINA (METANSULFONATO DE SODIO)
Polvo para inyectables

Industria argentina

Venta bajo receta archivada

Contenido: 25 frascos- ampolla

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Colistina (metansulfonato de sodio) 100.0 mg

Posología: ver prospecto interno

Vencimiento:

Conservación

Mantener el producto a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

Una vez reconstituido, las soluciones son estables durante 24 horas a temperatura ambiente menor a 30°C o por 6 días bajo refrigeración (2 a 8°C).

Certificado N° 55.646

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud de la nación

USO HOSPITALARIO

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

NOTA: Rotulo similar llevaran los envases que contienen 50 y 100 frascos- ampolla

Guillermo Fabra
Presidente – Director Técnico



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-2024-4826071 rot sec polvo para inyectable UEH.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 21:56:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.05 21:56:36 -03:00