

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	COLISTIMETATO DE SODIO
Forma farmacéutica:	Liofilizado para inyección IV
Fortaleza:	1 millón de UI
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio transparente.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	LINDMED TRADE S.L, Madrid, España.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	UNITED BIOTECH (P) LIMITED, Solan, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	053-22D2
Fecha de Inscripción:	3 de octubre de 2022.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Colistimetato de sodio	1 000 000 UI
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Colistimetato para inyección está indicado para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas debido a cepas sensibles de ciertos bacilos gram-negativos; particularmente cuando la infección es causada por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa*, y los organismos gram-negativos; *Aerobacteraerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Colistimetato puede ser utilizado para iniciar el tratamiento de las infecciones graves que se sospecha son debidas a organismos gram-negativos y en el tratamiento de infecciones debido a bacilos patógenos gramnegativos susceptibles.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de colistimetato para inyección y otros fármacos antibacterianos, colistimetato para inyección sólo debe utilizarse para tratar o prevenir las infecciones que se ha comprobado o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles.

Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad están disponibles, estos deben ser considerados en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos, los patrones de susceptibilidad y epidemiología y local pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Contraindicaciones:

Colistimetato para inyección está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Colistimetato de sodio (también conocido como Colistina) o polimixina B.

Colistimetato para inyección también está contraindicado en pacientes con Miastenia gravis.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Debido a que colistimetato para inyección se elimina principalmente por excreción renal, este debe utilizarse con precaución cuando existe la posibilidad de insuficiencia renal. La disminución de la función renal con la edad avanzada debe ser considerada.

Cuando la insuficiencia renal real está presente, colistimetato para inyección, puede ser utilizado, pero se debe tener gran precaución y la dosis debe ser reducida en proporción a la magnitud de la deficiencia. La administración de cantidades de colistimetato para inyección en exceso de la capacidad excretora renal dará lugar a niveles séricos elevados y puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, iniciando un ciclo que, si no se reconoce, puede conducir a insuficiencia renal aguda, apagado renal y mayor concentración del antibiótico a niveles tóxicos en el cuerpo. En este punto, puede ocurrir la interferencia de la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares y provocar en debilidad muscular y apnea. Las señales que indican el desarrollo de insuficiencia renal incluyen: disminución de la producción de orina, aumento del BUN, la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina disminuido. El tratamiento con colistimetato para inyección debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos de insuficiencia renal. Sin embargo, si es necesario restituir el fármaco, la dosis debe ajustarse en consecuencia después de que los niveles plasmáticos del fármaco hayan disminuido.

La prescripción de colistimetato para inyección en ausencia de una infección bacteriana demostrado o fuertemente sospechada o una indicación profiláctica es poco probable para proporcionar un beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos.

Pacientes con Porfiria: Se recomienda precaución cuando el colistimetato de sodio se administre a niños < 1 año, ya que en este grupo de edad la función renal no ha madurado completamente. Además, no se conoce el efecto que tiene la función renal y metabólica inmadura sobre la conversión del colistimetato de sodio a colistina.

Niños: se recomienda realizar un estrecho monitoreo clínico si se administra.

DR: ajuste de dosis. Cualquiera de las soluciones para infusión debe ser preparada en el momento de la administración y debe utilizarse dentro de las 24 hs. No está indicada para infecciones causadas por *Proteus* o *Neisseria*.

-EMPLEAR EXCLUSIVAMENTE POR PROFESIONAL SANITARIO

Efectos indeseables:

La administración de dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a la aparición de nefrotoxicidad o neurotoxicidad. La nefrotoxicidad es dependiente de la dosis y suele aparecer en los primeros días de tratamiento.

El colistimetato de sodio 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 solo si es claramente necesario.

Se debe utilizar con máxima precaución en pacientes con porfiria.

La administración mediante nebulizador puede provocar tos o broncoespasmo. Se recomienda administrar previamente un broncodilatador de forma rutinaria. y realizar la

primera dosis bajo supervisión médica. Ocurre inmediatamente tras inhalación y puede durar más de 30 minutos en algunos pacientes. Debe evaluarse el VEF1 antes y después de la nebulización.

Se recomienda una dosis máxima 5 mg/kg/día en paciente sin disfunción renal.

Evitar el uso concomitante o secuencial de otros fármacos nefrotóxicos y neurotóxicos, particularmente bacitracina, estreptomina, paromomicina, polimixina B, tobramicina, neomicina, gentamicina y amikacina.

Urticaria, rash y prurito generalizado, ataxia, somnolencia, cefaleas, mareos, hormigueos en extremidades y lengua, alteraciones del habla, mareos, vértigo y parestesia, malestar gastrointestinal, fiebre, apnea y distres respiratorio. nefrotoxicidad y menor producción de orina. Parámetros de laboratorio: disminución del aclaramiento de creatinina, aumento de BUN y creatinina.

Trastornos renales: (10-60%, según series). Insuficiencia renal aguda (necrosis tubular aguda) dosis- dependiente, reversible al suspender fármaco.

Trastornos a nivel de sistema nervioso: mareos, debilidad, parestesia facial y periférica, vértigo, alteraciones visuales, confusión, ataxia y bloqueo neuromuscular, que puede conducir a una insuficiencia respiratoria o apnea.

Aumento de susceptibilidad en pacientes con fibrosis quística.

Trastornos gastrointestinales: colitis pseudomembranosa.

Posología y modo de administración:

Colistimetato de sodio: Potencial error de dosificación debido a la falta de estandarización en la literatura cuando se refiere a los productos y dosis. Es preciso comprobar antes de la administración que la dosis prescrita se expresa en términos de colistina base o colistimetato de sodio.

1 millón de unidades internacionales (MUI) = 80 mg de colistimetato de sodio.

Dosis general (colistina base): intramuscular, intravenosa: 2,5-5 mg/kg/día, dividido cada 6, 8 o 12 horas.

Infección respiratoria (colistina base) (datos disponibles limitados).

Inhalación: 4 mg/kg/dosis cada 12 horas, en tratamiento de neumonía asociada a ventilación mecánica en el recién nacido.

Vía intravenosa (colistemato de sodio):

Neonatos, lactantes, escolares o <60 kg: 83 000-166 000 UI/kg/día, dividido en tres dosis.

Adolescentes o > 60 kg: 1-2 MUI cada 8 horas.

Dosis máxima: 6 MUI al día.

Solo la vía intravenosa requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal:

CICr >50 ml/minuto: no requiere ajuste de dosis.

CICr: 10-50 ml/minuto: aumentar el intervalo posológico a c/12-24 h.

CICr <10 ml/minuto: aumentar el intervalo posológico a c/24-48 h.

No requiere ajuste en insuficiencia hepática, aunque debe ser usada con precaución.

Preparación por vía intravenosa:

En bolo: diluir un vial en 10-50 ml de suero salino fisiológico del 0,9% o agua estéril para inyección. La dosis máxima que se puede administrar en forma de inyección intravenosa en bolo es de 2 MUI.

En infusión intravenosa: diluir el vial en 50 ml y administrar en 30 minutos aproximadamente. Si se desea administrar en perfusión continua: administrar la mitad de la dosis total en inyección intravenosa directa (3-10 minutos); 1-2 horas después, administrar la dosis restante en una perfusión de 22-23 horas.

Nota: La dosis diaria total sugerida se calcula a partir de la actividad de base de colistina.

La Tabla de conversión de dosis: En la UE, la dosis de colistimetato de sodio (CMS) se debe prescribir y administrar únicamente en forma de Unidades Internacionales (UI). La etiqueta del producto indica el número de UI por vial. Se han producido confusiones y errores de medicación debido a las diferentes formas de expresar la dosis en términos de potencia. En EE.UU. y en otras partes del mundo, la dosis se expresa como miligramos de actividad de colistina base (mg CBA).

La siguiente tabla de conversión ha sido preparada a título informativo y los valores recogidos se deben considerar solamente nominales y aproximados.

Potencia		≈ masa de CMS (mg)*
UI	≈ mg CBA	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

*Potencia nominal del principio activo = 12.500 UI/mg

Tabla: Modificación sugerida de los esquemas de dosificación de colistimetato para la inyección de Adultos con deterioro de la Función Renal afectada:

	Grado del Deterioro Renal			
	Normal	Ligero	Moderado	Severo
Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	≥ 80	50-79	30-49	10-29
Esquema de dosificación	2.5 – 5 mg/kg, dividido en 2 a 4 dosis por día	2.5 – 3.8 mg/kg, dividido en 2 dosis por día	2.5mg/kg, una vez diariamente o dividida en 2 dosis por día	1.5 mg/kg cada 36 horas

Nota: La dosis diaria total sugerida se calcula a partir de la actividad de base de colistina.

Administración Intermitente Directa–Inyectar lentamente la mitad de la dosis total diaria durante un periodo de 3 a 5 minutos cada 12 horas.

Infusión Continua - Inyectar lentamente la mitad de la dosis diaria total durante 3 a 5 minutos. Añadir la otra mitad de la dosis diaria total de COLISTIMETATO PARA

INYECCIÓN a una de las siguientes soluciones:

NaCl 0.9 %

Dextrosa 5 % en NaCl 0.9 %

Dextrosa 5 % en agua

Dextrosa 5 % en NaCl 0.45 %

Dextrosa 5 % en NaCl 0.225 %

Solución de Ringer Lactato

Solución de azúcar invertido 10 %

No existen datos suficientes para recomendar el uso de COLISTIMETATO PARA

INYECCIÓN con otros medicamentos o a no ser las soluciones para infusión mencionadas anteriormente.

Administrar la segunda mitad de la dosis diaria total por infusión intravenosa lenta, a partir de 1 a 2 horas después de la dosis inicial, durante las próximas 22 a 23 horas. En presencia de insuficiencia renal, reducir la velocidad de infusión en función del grado de insuficiencia renal.

La elección de la solución intravenosa y el volumen a emplear son dictadas por los requisitos para el control de fluidos y electrolitos.

Cualquier solución para la infusión intravenosa final que contenga colistimetato de sodio debe estar recién preparada y utilizada por no más de 24 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente en el almacenamiento, los tiempos y las condiciones previas son responsabilidad del usuario y no deben estar más de 24 horas en el refrigerador (entre 2 y 8° C) u 8 horas cuando se almacena a temperaturas no superiores a los 25° C

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso concomitante de ciertos antibióticos (como aminoglucósidos y polimixina) interfiere en la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular.

La cefalotina sódica puede acentuar la nefrotoxicidad de colistina.

Los miorrelajantes curariformes (ej.: tubocurarina) y otros medicamentos incluyendo decametonio, éter, galamina, succinilcolina, y citrato de sodio, potencian el efecto bloqueante neuromuscular.

Relajantes neuromusculares: debido a los efectos sobre la liberación de acetilcolina, los relajantes musculares de tipo curariforme se deben utilizar con extrema precaución en pacientes que reciban tratamiento con colistimetato de sodio ya que sus efectos pueden prolongarse.

Medicamentos nefrotóxicos: el uso concomitante con otros antibióticos con efectos nefrotóxico (vancomicina, aminoglucósidos, anfotericina B) debe evitarse o realizarse con la máxima precaución, debido a que pueden potenciarse los efectos neuro y nefrotóxicos. Hay posibilidad de parálisis (incluyendo apnea).

Vacuna bacilo Calmette-Guérin y fiebre tifoidea. La colistina puede disminuir su efecto terapéutico.

Polimixina B: puede aumentar el efecto del bloqueo neuromuscular.

Uso en Embarazo y lactancia:

Colistina solo debe administrarse en embarazadas si los beneficios compensan cualquier riesgo potencial. La colistina se excreta por la leche materna, por lo que debe evitarse la lactancia durante el tratamiento., teniendo en cuenta la relación riesgo beneficio.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Se ha comunicado neurotoxicidad, caracterizada por mareos, confusión o alteraciones visuales, tras la administración parenteral de colistimetato de sodio. Deberá advertirse a los

pacientes para que no conduzcan ni utilicen maquinaria en caso de que apareciese algunos de estos efectos.

Sobredosis:

La sobredosificación puede dar lugar a apnea, debilidad muscular e insuficiencia renal. No hay antídoto disponible. El tratamiento de la sobredosificación consiste en medidas de soporte y otras medidas encaminadas a aumentar la tasa de eliminación de colistimetato de sodio, mediante inducción de la diuresis osmótica con manitol, diálisis peritoneal o hemodiálisis prolongada

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J01XB01

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

También llamado polimixina E. Antibiótico polipeptídico bactericida que se une a lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana celular externa de bacterias gramnegativas. Pertenece a la familia de las polimixinas. Es activo exclusivamente frente a bacilos gramnegativos aerobios incluyendo enterobacterias (excepto *Proteus* y cerca del 50% de cepas de *Serratia*), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pasteurella spp.*, *B. pertussis*, *H. influenzae*, *V. cholerae* y más del 50% de cepas de *S. maltophilia*.

Es usado en forma vía intravenosa para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves por *Pseudomonas* y *Acinetobacter spp.* multirresistentes.

La forma farmacéutica disponible es el colistemato de sodio, un profármaco de la colistina, que no es estable in vitro ni tampoco in vivo, y se hidroliza a colistina.

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 lipopolisacáridos, resistentes, tales como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia*, muestran una sustitución completa de su lipofosfato por etanolamina o aminoarabinosa.

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.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La información sobre la farmacocinética del colistimetato de sodio (CMS) y 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. Después de la perfusión del colistimetato de sodio, el profármaco inactivo se convierte en colistina activa. 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 colistimetato de sodio.

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 Se estima que aproximadamente el 30% del colistimetato de sodio se convierte en colistina, en los sujetos sanos. Su aclaramiento depende del aclaramiento de creatinina y a medida que disminuye la función renal, una parte mayor de CMS se convierte en colistina. En pacientes con una función renal muy deficiente (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el grado de conversión puede ser de incluso el 60% al 70%. El CMS se elimina predominantemente por los riñones a través de la filtración glomerular. En sujetos sanos, del 60% al 70% del CMS se excreta sin cambios en la orina en un plazo de 24 horas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3 de octubre de 2022.