

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	COLISTIMETATO
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IM, IV e infusión IV
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., HIMATNAGAR, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-159-J01
Fecha de Inscripción:	17 de noviembre de 2017
Composición:	
Cada vial contiene:	
Colistimetato de sodio	100,0 mg *
* Se adiciona un 15 % de exceso.	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad. No refrigerar.

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 PARA INYECCIÓN 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 gramnegativossusceptibles.

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:

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.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La dosis máxima diaria no debe exceder de 5 mg/kg/ día (2,3 mg/ lb) con función renal normal.

Pueden ocurrir trastornos neurológicos transitorios. Estos incluyen parestesia perioral o entumecimiento, hormigueo de las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos y dificultad en el habla. Por estas razones, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o utilizar maquinaria peligrosa durante el tratamiento. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. No es necesario que la terapia sea interrumpida, pero estos pacientes debe ser observado con especial cuidado

Puede ocurrir nefrotoxicidad y es probable un efecto dependiente de la dosis de colistimetato de sodio. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles después de la suspensión del antibiótico.

La sobredosis puede provocar insuficiencia renal, debilidad muscular, apnea e Interacciones farmacológicas por el su uso concomitante con otros antibióticos y fármacos curariformes.

Ha sido reportado paro respiratorio después de la administración intramuscular de colistimetato de sodio. Seguido de la administración de colistimetato de sodio, la insuficiencia renal aumenta la posibilidad de apnea y el bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, es importante seguir las pautas de dosificación recomendadas.

Ha sido reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile*, (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo COLISTIMETATO PARA INYECCIÓN, y puede

variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que conlleva a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las hipertoxinas que producen cepas de *C. difficile* causa aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colostomía. CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. La atención a los antecedentes clínicos es necesaria, debido a que se ha reportado que CDAD ocurre durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, puede ser necesario suspender el uso de antibióticos en curso contra *C. difficile*. Deben instituirse como se indica clínicamente el control adecuado de fluido y electrolitos, suplementos de proteínas, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile* y evaluación quirúrgica.

Los pacientes deben ser informados de que los fármacos antibacterianos, incluyendo COLISTIMETATO PARA INYECCIÓN sólo deben utilizarse para tratar infecciones bacterianas. Estos no se utilizan para infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando COLISTIMETATO PARA INYECCIÓN se prescribe para tratar una infección bacteriana, los pacientes deben ser informados de que aunque es común a sentirse mejor al inicio del curso del tratamiento, el medicamento debe tomarse según lo indicado. Saltarse las dosis o no terminar el curso completo de la terapia puede

(1) Disminución de la eficacia del tratamiento inmediato y

(2) Aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y de no ser tratables por COLISTIMETATO PARA INYECCIÓN u otras drogas antibacterianas en el futuro.

La diarrea es un problema común causado por los antibióticos que generalmente termina cuando se interrumpe el antibiótico. A veces, después de comenzar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y sanguinolentas (con o sin cólicos estomacales y fiebre), incluso tan tarde como dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben contactar a su médico tan pronto como sea posible.

Se debe realizar en todos los pacientes una evaluación de la función renal al inicio del tratamiento, así como regularmente durante el tratamiento.

El beneficio de una duración prolongada del tratamiento se debe sopesar frente al riesgo potencialmente mayor de toxicidad renal.

La insuficiencia renal aumenta las posibilidades de padecer apnea y bloqueo neuromuscular después de la administración de colistimetato de sodio.

No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Efectos indeseables:

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Gastrointestinal: malestar gastrointestinal.

Sistema Nervioso: hormigueo de las extremidades y la lengua, dificultad para hablar, mareos, vértigo y parestesia.

Tegumentario: prurito generalizado, urticaria y erupción cutánea.

Cuerpo en general: fiebre.

Desviaciones de Laboratorio: aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina elevada y una disminución del aclaramiento de creatinina.

Sistema Respiratorio: dificultad respiratoria y apnea.

Sistema Renal: nefrotoxicidad y la disminución de la producción de orina.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad como erupciones en la piel. Si esto ocurre el tratamiento debe ser retirado.

Puede ocurrir irritación local en el sitio de la inyección.

Posología y método de administración:

Administración:

COLISTIMETATO PARA INYECCIÓN se administra por inyección intramuscular o por inyección intravenosa lenta o infusión.

Método de Administración:

Importante:

COLISTIMETATO PARA INYECCIÓN se suministra en viales que contienen colistimetato de sodio equivalente a la actividad colistina base 100 mg por vial.

Reconstitución para la Administración Intravenosa o Intramuscular:

El vial de 100 mg debe ser reconstituido con 2 ml de Agua para Inyección Estéril USP.

La solución reconstituida presenta colistimetato de sodio a una concentración equivalente a la actividad de colistina base 50 mg/ml.

Durante la reconstitución agitar suavemente para evitar la formación de espuma.

Dosis:

Administración Intravenosa o Intramuscular en pacientes pediátricos y adultos:

La dosis de COLISTIMETATO PARA INYECCIÓN debe ser 2.5 a 5 mg/kg por día de colistina base en 2 a 4 dosis divididas para los pacientes con función renal normal, dependiendo de la severidad de la infección.

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

La dosis diaria y la frecuencia deben ser reducidas para los pacientes con insuficiencia renal. Las modificaciones sugeridas del esquema de dosis en pacientes con insuficiencia renal se presentan en la siguiente tabla.

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 INTRAVENOSA:

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.

ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR:

Para inyección intramuscular, administrar por vía intramuscular profunda en una masa muscular grande (como los músculos de los glúteos o la parte lateral del muslo).

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:

Interacciones:

Los fármacos bloqueadores neuromusculares y éter deben utilizarse con extrema precaución en los pacientes que reciben colistimetato de sodio.

El uso concomitante de colistimetato de sodio con otros medicamentos de potencial neurotóxico y/o nefrotóxico debería evitarse. Estos incluyen los antibióticos aminoglucósidos como gentamicina, amikacina, netilmicina y tobramicina. Puede haber un aumento del riesgo de nefrotoxicidad si se administra de forma concomitante con antibióticos tipo cefalosporina.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, no debe mezclarse con otros medicamentos el colistimetato de sodio reconstituido.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría C

No existen datos adecuados sobre la utilización de Colistimetato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales realizados en ratas y ratones no indican propiedades teratogénicas. Sin embargo, estudios de dosis única en el embarazo humano muestran que Colistimetato atraviesa la barrera placentaria y puede existir un riesgo de toxicidad fetal si se administran dosis repetidas a pacientes embarazadas.

Colistimetato debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Colistimetato se secreta en la leche materna, y debe ser administrado a mujeres que amamantan sólo cuando sea realmente necesario

Uso Pediátrico:

En estudios clínicos, colistimetato de sodio fue administrado a las poblaciones pediátricas (neonatos, lactantes, niñas y adolescentes). Aunque las reacciones adversas parecen ser similares tanto en la población adulta como pediátrica, los síntomas subjetivos de la toxicidad no pueden ser reportados por los pacientes pediátricos. Se recomienda un estrecho monitoreo clínica de los pacientes pediátricos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Durante el tratamiento parenteral con colistimetato de sodio puede ocurrir neurotoxicidad con la posibilidad de mareos, confusión o alteraciones visuales. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir o manejar maquinaria si se producen estos efectos.

Sobredosis:

La sobredosis con colistimetato de sodio puede causar bloqueo neuromuscular caracterizado por parestesia, letargo, confusión, mareos, ataxia, nistagmo, trastornos del habla y la apnea. La parálisis de los músculos respiratorios puede conducir a la apnea, paro respiratorio y muerte. La sobredosis con el medicamento también puede causar insuficiencia renal aguda, que se manifiesta como una disminución de la producción de orina y el aumento de las concentraciones séricas de creatinina y BUN.

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS:

Al igual que en cualquier tipo de sobredosis, el tratamiento con colistimetato de sodio debe interrumpirse y se debe utilizar medidas de soporte general.

Se desconoce si colistimetato de sodio puede eliminarse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal en los casos de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Colistimetato (también conocido como colistina) es un antibiótico polipeptídico cíclico derivado de *Bacilluspolymyxavar. colistinusy* pertenece al grupo polimixina. Los antibióticos polimixina son agentes catiónicos que funcionan al dañar la membrana celular. Los efectos fisiológicos resultantes son letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para las bacterias gram-negativas que tienen una membrana externa hidrófoba.

Resistencia:

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos fosfato de lipopolisacáridos debido a la sustitución con etanolamina o aminoarabinosa. Naturalmente las bacterias Gram-negativas resistentes, tales como *Proteusmirabilis* y *Burkholderiacepacia*, muestran la sustitución completa de su fosfato lipídico por etanolamina o aminoarabinosa.

Sería de esperar resistencia cruzada entre Colistimetato y polimixina B. Debido a que el mecanismo de acción de las polimixinas es diferente del de otros antibióticos, la resistencia al colistimetato y polimixina mediante el mecanismo anterior por sí solo no es posible que resulte en resistencia a otras clases de drogas.

Limites:

El límite de CMI general recomendado BSAC para identificar bacterias sensibles al Colistimetato es ≤ 4 mg/l. Las bacterias para las cuales la CIM de Colistimetato es ≤ 8 mg/l deben considerarse resistentes.

Susceptibilidad

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y la información local sobre resistencias es valorable, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves.

Si es necesario, se debe buscar el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Especies comúnmente susceptibles:

Acinetobacter species*

Citrobacter species

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Pseudomonas aeruginosa

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:

Enterobacter species

Klebsiella species

Organismos inherentemente resistentes:

Brucella species

Burkholderia cepacia and related species.

Neisseria species

Proteus species

Providencia species

Serratia species

Anaerobios:

Todos los organismos gram-positivos.

* Notar que la demostración *in-vitro* de susceptibilidad no puede predecir confiablemente la eficacia clínica para las especies Acinetobacter.

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

Colistimetato de sodio es absorbida pobremente en el tracto gastrointestinal de los adultos y los niños; sin embargo, la absorción gastrointestinal impredecible y limitada se produce en los lactantes menores de 6 meses de edad. Los medicamentos no son absorbidos a través de las membranas mucosas o piel intacta o denudada. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen por lo general de 2 a 3 horas después de una inyección intramuscular de colistimetato de sodio. La unión a proteínas plasmáticas de colistina es informada ser

más del 50 %, con respecto a colistimetato de sodio que es bajo. Colistina se une de forma reversible a los tejidos del cuerpo, pero la unión no se produce con colistimetato. Alguna parte de colistimetato de sodio puede ser hidrolizado a la colistina *in vivo*. La vida media en suero de colistimetato de sodio es de 2 a 3 horas, pero se prolonga en la insuficiencia renal; valores de 10 a 20 horas se han reportado en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto. La vida media puede inicialmente ser prolongada en los recién nacidos, pero se ha informado de disminuyede 2 a 3 horas después de 3 o 4 días.

Colistimetato se excreta principalmente por filtración glomerular comofármaco inalterado y transformado y hasta el 80 % de una dosis parenteral puede ser recuperada en la orina dentro de las 24 horas. La excreción es más rápido en niños que en adultos; esta se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Colistina atraviesa la placenta, pero la difusión dentro del LCR es despreciable. Se distribuye en la leche materna.

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

Desechar cualquier remanente no utilizado.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 17 de noviembre de 2017.