

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ALFACOLIN ® (Colistina como metanosulfonato de sodio)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IM, IV y para solución para aerosol nasal
<b>Fortaleza:</b>	100 mg Estuche por un frasco ampolla de vidrio incoloro. Estuche por 25, 50 ó 100 frascos ampolla
<b>Presentación:</b>	de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	EUROTRADE WORLD COMMERCE S.L., La Habana, Cuba. 1. CATALYSIS ARGENTINA S.A., Buenos Aires, Argentina. Acondicionamiento secundario.
<b>Fabricante, país:</b>	2. LABORATORIO FABRA S.R.L., Buenos Aires, Argentina. Producto terminado: Fraccionamiento de polvo estéril.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-18-018-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	20 de febrero de 2018
<b>Composición:</b>	
Cada frasco ampolla contiene:	
Colistina (eq. a 240,0 mg de colistinmetanosulfonato de sodio)	100,0 mg
NP	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

Indicado para el tratamiento intravenoso de infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas, incluyendo infecciones del trato respiratorio inferior y del tracto urinario, donde el tratamiento de rutina puede estar contraindicado o ser inefectivo por resistencia.

Tratamiento por Inhalación para infecciones pulmonares producidas por cepas susceptibles de *Pseudomona Aeruginosa* en pacientes con Fibrosis Quística.

Actúa sobre la superficie celular, penetrando a través de la misma y desestabilizando la membrana celular bacteriana.

### **Contraindicaciones:**

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

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Con la inhalación de antibióticos puede producirse tos y broncoespasmo, motivo por el que se recomienda administrar previamente un broncodilatador en forma rutinaria y se deberá evaluar el VEF 1 antes y después de la nebulización. Si se observa que metansulfonato sódico de colistina produce hiperreactividad bronquial en un paciente que no está recibiendo broncodilatadores se deberá repetir la nebulización utilizando un broncodilatador. El hallazgo de broncoespasmo en presencia de tratamiento broncodilatador puede indicar hipersensibilidad debiéndose interrumpir el tratamiento.

Utilizar con extrema precaución en pacientes con porfiria. Reacciones de nefrotoxicidad o neurotoxicidad pueden ocurrir si las dosis parenterales son excedidas. Utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal (ver tabla de "Ajuste en Insuficiencia Renal" en el ítem "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética").

La hemoptisis es una complicación de la fibrosis quística y es más frecuente en adultos. La utilización de este medicamento en pacientes con hemoptisis clínicamente significativa se debe llevar a cabo o continuar únicamente si se considera que los beneficios del tratamiento superan a los riesgos de inducir nuevas hemorragias.

Enfermedad asociada a Clostridium difficile, una diarrea, especialmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con colistimetato de sodio, puede ser sintomática de enfermedad asociada a Clostridium difficile, cuya forma más grave es la colitis pseudomembranosa. Si existe sospecha de colitis pseudomembranosa, debe suspenderse inmediatamente la administración de colistimetanosulfonato sódico y los paciente deberán ser tratados con medidas de soporte y tratamiento específicos sin demoras (p.ej.: metronidazol o vancomicina oral). En esta situación clínica están contraindicados los productos que inhiben el peristaltismo.

### **Efectos indeseables:**

Sistema de Clasificación de Órganos MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa notificada
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea y angioedema.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neurotoxicidad como parétesis facial, bucal o perioral, cefalea y debilidad muscular
No conocida		Mareos, Ataxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Prurito
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Alteración de la función renal demostrada por un incremento de la creatinina en sangre y/o urea y/o descenso del aclaramiento renal de creatinina.
Raras		Fallo renal
Trastornos generales y	No	Reacción en el sitio de inyección

alteraciones en el lugar de administración	conocida	
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos	Muy frecuentes	Tos, opresión en el pecho, bronco constricción o broncoespasmos.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Dolor de garganta e irritación bucal.

### **Posología y método de administración:**

Reconstitución: El solvente de la ampolla de 2 ml debe incorporarse al contenido del frasco ampolla de ALFACOLIN, colistina. 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 decoloración.

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 ALFACOLIN, colistina 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). Luego agregar el remanente de la dosis total diaria de ALFACOLIN, colistina 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 ALFACOLIN, colistina 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 ALFACOLIN, colistina debe ser preparada en el momento de la administración y debe utilizarse dentro de las 24 horas.

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

**FUNCION RENAL**

**Grado de Insuficiencia renal**

	Normal	Leve	Moderada	Severa
Creatinina Plasmatica (mg/100 ml)	0.7-12	1.3-1.5	1.6-2.5	2.6-4.0
Clearence de urea	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 dia	4 a 2	2	2 ó 1	Cada 36 hs
Dosis diaria total ( mg)	300	150-230	133-150	100
Dosis ponderal (mg/kg/dia)	5.0	2.5-3.8	2.5	1.5

**Administración Inhalatoria:**

Para el tratamiento local de infecciones del tracto respiratorio inferior. ALFACOLIN polvo se disuelve en 2 a 4 ml de agua para inyectables o solución fisiológica estéril y se vierte en el reservorio del nebulizador.

Adultos y Niños mayores de 2 años: 75 -150 mg divididos en 2 veces por día.

Niños menores de 2 años: 50-75 mg dividido en 2 veces por día.

**Consideraciones especiales:**

Pacientes con distribución anómala pueden requerir mayores dosis para mantener los niveles terapéuticos séricos. La estimación del nivel sérico es recomendada especialmente en pacientes con disfunción renal o fibrosis quística y en neonatos. Niveles de 10 a 15 mg/l (aproximadamente 125 a 200 unidades/ml) deberían ser adecuados para la mayoría de las infecciones. Las respuestas clínicas y bacteriológicas deben determinarse con dosis bajas, para luego incrementarse en función de la condición del paciente. Un mínimo de 5 días de tratamiento es recomendado.

**Disfunción renal:**

Ante la presencia de una disfunción renal moderada a severa la excreción del antibiótico es disminuida, entonces el tamaño de la dosis y el intervalo de dosificación deben ajustarse para evitar la acumulación. Para la realización del ajuste ver la tabla de "Ajuste en Insuficiencia Renal" en el ítem "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS: Farmacocinética".

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No utilizar en terapias concomitantes con antibioticos aminoglucósidos, los cuales poseen similares efectos nefrotóxicos y neurotóxicos, o utilizarlos con extremo cuidado. Relajantes musculares curariformes deben ser usados con extrema cautela en pacientes que están recibiendo Colistina.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

No hay disponible suficiente información respecto del uso en mujeres embarazadas. Estudios en ratas y ratones no indican propiedades teratogénicas, sin embargo, estudios en dosis simples en mujeres embarazadas mostraron que atraviesa la barrera placentaria, lo que

puede implicar un factor de riesgo de toxicidad fetal. 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.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

Una sobredosificación puede resultar en insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea. No se conoce antídoto específico, se recomienda utilizar tratamiento de soporte e implementar medidas que aumenten la eliminación, como ser diuresis con manitol, hemodiálisis prolongada o diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: J01XB01 Polimixinas

Acción Farmacológica:

La Colistina es un polipéptido cíclico antibiótico obtenido de *Bacillus polymyza* var. *colistinus* que integra el grupo de la polimixinas y que es activo frente a muchas bacterias Gram negativas aerobias.

Las polimixinas son agentes antibióticos catiónicos que dañan a la membrana celular y poseen efecto letal sobre las bacterias, siendo selectivas para bacterias Gram negativas, las cuales poseen una membrana celular externa hidrofobia.

Susceptibilidad:

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

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

## Resistencia

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

BACTERIAS RESISTENTES	
<i>Brucilla</i> spp	<i>Proteus</i> spp
<i>Burkholderia cepacia</i> (y especies relacionadas)	<i>Providencia</i> spp
<i>Neisseria</i> spp	<i>Serratia</i> spp
<i>Bacteroides fragilis</i>	

## Resistencia cruzada

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

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

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

#### Absorción

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

#### Distribución

Luego de la administración a pacientes de 7.5 mg/kg/día en dosis divididas a los 30 minutos de infusión intravenosa constante una C<sub>max</sub> de 23 +/- 6 mg/l y una C<sub>min</sub> a las 8 horas de 4.5 +/- 4mg/l. luego de la primera dosis la C<sub>max</sub> fue de 21.4 +/- 5mg/l y la C<sub>min</sub> a las 8 horas de 2.8 +/- 1.8 mg/l. en otro estudio, pacientes que recibieron 2 millones de unidades cada 8 horas durante 12 días presentaron una C<sub>máx</sub> de 12.9 mg/l (5.7 – 29.6 mg/l) y una C<sub>min</sub> de 2.76 mg/l ( 1.0 -602 mg/l). en voluntarios sanos que recibieron una inyección de un bolo de 150 mg ( 2 millones de unidades aproximadamente) se observó la presencia de un pico en el nivel sérico de 18 mg/l luego de 10 minutos de realizada la inyección. La unión a proteínas es

baja. Las polimixinas persisten en hígado, riñón, cerebro, corazón y músculos. Un estudio en pacientes dio un volumen de distribución constante de 0.09 l/kg.

#### Biotransformación

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

#### Eliminación

La eliminación de Colistina luego de la inhalación no ha sido estudiada.

La principal ruta de eliminación es renal con un 40% de recuperación de la dosis en la orina dentro de las 8 horas y un 80% dentro de las 24 horas.

Luego de la administración intravenosa a adultos sanos la vida media de eliminación es alrededor de 1,5 horas.

Para inyecciones intramusculares en adultos la vida media de eliminación reportada es de 1,5 – 2,7 horas. En un estudio en pacientes que recibieron una infusión simple durante 30 minutos la vida media de eliminación fue de 3,4 +/- 1,4 horas.

Dado que la eliminación de la Colistina es principalmente renal, la reducción de dosis es requerida cuando exista daño o disfunción renal para prevenir la acumulación. Deberá expresarse de acuerdo al valor del clearance de creatinina y no de acuerdo al clearance de urea.

#### AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL

Clearence de Craetina (ml/min)	>	50-79	30-49	10-29
Dosis	2.5 -5 mg/kg/d	2.5-3.8mg/kg dividido en 2 administraciones por día	2.5 mg/kg dividido en 1 o 2 administraciones por día	1.5 mg/kg cada 36 horas

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

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 20 de febrero de 2018.