

diarrea durante o después de recibir colistimato de sodio (ver Reacción Adversa y Efectos Colaterales). 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.

El colistimato de sodio intravenoso no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado clínicamente relevante. El uso de la administración intratecal o intraventricular del colistimato de sodio 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 debido a la administración de CMS fue la meningitis aséptica (ver Reacción Adversa y Efectos Colaterales).

La administración mediante nebulizador de colistimato de sodio puede provocarlos 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 el colistimato de sodio produce hiperreactividad bronquial en un paciente que no está recibiendo broncodilatadores se deberá repetir la nebulización empleando un broncodilatador. El hallazgo de broncoespasmo en presencia de tratamiento broncodilatador puede indicar hipersensibilidad debiéndose interrumpir el tratamiento con colistimato de sodio.

El uso continuado de colistimato de sodio 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.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Administración sistémica

Para inyección en bolo:

Reconstituir el contenido del vial con no más de 10 mL de agua para inyectables o cloruro sódico al 0,9%.

Para perfusión:

El contenido del vial reconstituido puede diluirse, normalmente con 50 mL de cloruro sódico al 0,9%.

Para uso por vía intratecal e intraventricular:

El volumen administrado no debe exceder de 1 mL (concentración de la solución reconstituida 125.000 UI/mL).

La solución es limpia y para un único uso y toda solución sobrante no utilizada debe desecharse.

Las soluciones de Colistina para administración parenteral deben prepararse preferentemente en el momento de la administración y utilizarse inmediatamente después de la reconstitución.

Debe procederse a una inspección visual de la solución reconstituida antes de su administración y al desecho de la misma en el caso de que se observen partículas.

Durante la reconstitución girar suavemente para evitar formación de espuma.

Nebulización

Reconstituir el contenido del vial bien con agua para inyectables para producir una solución hipotónica o con una mezcla 50:50 de agua para inyectables y cloruro sódico al 0,9% para producir una solución isotónica o bien con cloruro sódico al 0,9% para producir una solución hipertónica.

El volumen de reconstitución debe estar de acuerdo con las instrucciones de uso del dispositivo de administración del nebulizador y normalmente no es mayor de 4 mL.

La solución puede ser ligeramente turbia y puede formar espuma cuando se agita.

Una vez reconstituido, colistina puede utilizarse con cualquier nebulizador convencional adecuado para la administración de soluciones de antibióticos, si bien se prefieren nebulizadores con motor o ultrasónicos ya que dan lugar a soluciones respirables para utilizar con un compresor adecuado, cuyas partículas tiene un diámetro entre 0,5-5,0 micras.

Deben seguirse las instrucciones del fabricante para el mantenimiento y cuidado del nebulizador y del compresor.

Los nebulizadores convencionales funcionan sobre una base de flujo continuo y es probable que algo del medicamento nebulizado sea liberado al medio ambiente. Cuando se utilice con un nebulizador convencional, colistina debe ser administrado en

una habitación bien ventilada, especialmente en hospitales donde varios pacientes pueden estar usando nebulizadores al mismo tiempo. Deben utilizarse tubos o filtros para evitar que el aerosol desecharo pase al medio ambiente. Cualquier solución sobrante no utilizada que queda en el nebulizador debe desecharse tras el tratamiento.

INTERACCIONES:

El uso concomitante de colistimato de sodio intravenoso 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 colistimato de sodio, ya que se dispone de poca experiencia y existe la posibilidad de toxicidad sumatoria.

No se han realizado estudios de interacción in vivo. El mecanismo de conversión del colistimato de sodio al principio activo, la colistina, no se ha descrito. El mecanismo de aclaramiento de la colistina, incluyendo su procesamiento renal, es también desconocido. El colistimato de sodio y la colistina no inducen a la actividad de ninguna enzima P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4/5).

El potencial de interacciones entre medicamentos se debe tener presente cuando Colistina 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 precaución en los pacientes que reciben colistimato de sodio, dado que sus efectos se pueden prolongar (ver Precauciones y Advertencias).

El tratamiento concomitante con colistimato de sodio y macrólicos, tales como azitromicina y claritromicina, o con fluorquinolonas como norfloxacino y ciprofloxacino, se debe realizar con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver Precauciones y Advertencias).

RESTRICCIONES DE USO:

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de colistimato de sodio en el embarazo. Existen datos que demuestran que el colistimato de sodio atraviesa la barrera placentaria y consecuentemente existe riesgo de toxicidad fetal si se administra a pacientes embarazadas. Colistina solo debe administrarse en embarazadas si los beneficios compensan cualquier riesgo potencial.

Lactancia

El colistimato de sodio se excreta por la leche materna, por lo que debe evitarse la lactancia durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Colistina 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 colistimato de sodio. Deberá advertirse a los pacientes para que no conduzcan ni utilicen maquinaria en caso de que aparezca alguno de estos efectos.

REACCIONES ADVERSAS:

- Trastornos del sistema nervioso

Mareos, parestesias faciales transitorias, lenguaje farfullante, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea.

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

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de colistimato de sodio mediante nebulizador son los broncoespasmo (aproximadamente 10% de los pacientes) que se manifiesta como opresión en el pecho y que puede detectarse mediante un descenso del VEF1.

-Trastornos renales y urinarios

Se 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.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas. Si estas reacciones se produjeron se deberá suspender el tratamiento con colistimato de sodio.

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIFICACION:

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 colistimato de sodio, mediante inducción de la diuresis osmótica con manitol, diálisis peritoneal o hemodiálisis prolongada.

Ante la eventualidad de una sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Av Gral. Santos y F.R Moreno. Asunción - Paraguay. Tel: 204 800.

PRESENTACION:

Caja conteniendo 1 frasco vial + 1 frasco ampolla con Solvente de 2 mL.

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15° a 30°C.

Mantener Fuera del Alcance de los Niños

ELABORADO POR:

Quimfa S.A. - Av. Primer Presidente N° 1736 c/ Yrendagüe.
Tel.: (021) 2894000 R.A.

Asunción - Paraguay.

Para:

Bioethic Pharma S.A.
Tacuary n°221 esq. Eligio Ayala
Asunción - Paraguay. Tel: 492 032
Director técnico: QF Andrea J. Paciello Recalde . Reg. Prof. N° 4637
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Certificado de Registro Sanitario N° 23228-01-EF.

Cod.: 4013585



COLISTINA 100mg BIOETHIC PHARMA

COLISTINA 100mg

Polvo Liofilizado
Venta bajo receta

Uso I.M, I.V. e Inhalatoria

COMPOSICION

Cada Frasco Vial contiene:

Colistina 100 mg
(equivalen aproximadamente a 240 mg de Colistina Metansulfonato Sódico y a 3.000.000 UI de potencia)

Cada ampolla con solvente contiene:

Agua para inyección..... 2 mL

ACCION TERAPEUTICA:

ANTIBIOTICOS POLIPECTIDICOS

INDICACIONES:

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 (ver secciones Posología y Modo de Uso, Precauciones y Advertencia, y Propiedades Farmacodinámicas).

Está indicado en adultos y pacientes pediátricos para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, en pacientes con fibrosis quística (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

ACCION FARMACOLOGICA

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

Código ATC: J01XB01

MECANISMO DE ACCIÓN

La colistina es un agente antibacterial 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, que se sustituyen por etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias Gram-negativas naturalmente 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.

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Las polimixinas muestran un efecto bactericida dependiente de la concentración sobre las bacterias sensible entre ellas *Acinetobacter Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp*

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

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Especies para las cuales puede ser un problema la resistencia adquirida

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (anteriormente *Alcaligenes xylosoxidans*)

Microorganismos intrínsecamente resistentes

Burkholderia cepacia y especies relacionadas

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La información sobre la farmacocinética del colistímetato 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 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 colistímetato 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 colistímetato de sodio.

Distribución

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 colistímetato de sodio se convierte en colistina. Su aclaramiento depende del aclaramiento de creatinina y a medida que disminuye la función renal, una parte mayor del 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. Del 60% al 70% del CMS se excreta sin cambios en la orina en un plazo de 24 horas.

La eliminación de la colistina activa ha sido descrita de forma incompleta. La colistina sufre una extensa reabsorción tubular renal y puede, o bien actuararse 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 3 h y 4 h respectivamente, con un aclaramiento total de alrededor de 3 L/h. En los pacientes en estado crítico, la semivida se prolonga hasta unas 9 h a 18 h.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Se recomienda que el colistímetato de sodio (CMS) se administre bajo la supervisión de médicos con la experiencia adecuada en su uso.

La dosis a administrar y la duración del tratamiento deben tener en cuenta la gravedad de la infección así como la respuesta clínica. Se deben respetar las guías terapéuticas.

La dosis se expresa en unidades internacionales (UI) de colistímetato de sodio (CMS). Al final de esta sección se incluye una tabla de conversión para el CMS, de UI a mg de CMS, así como a mg de actividad de colistina base (CBA).

Posología

Administración por vía intravenosa

Las siguientes recomendaciones de dosis se formulan sobre la base de datos limitados de farmacocinética para pacientes en estado crítico (ver Precauciones y Advertencias).

Adultos y adolescentes

Dosis de mantenimiento: 9 millones de UI/día – 720 mg/día de CMS 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) - 720 mg/día de CMS.

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 - 960 mg de CMS 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 de creatinina < 50 mL/min.

Se recomienda administrar las dosis dos veces al día.

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis diaria
< 50 - 30	5,5 - 7,5 MUI
< 30 - 10	4,5 - 5,5 MUI
< 10	3,5 MUI

MUI = millones de UI

Hemodialisis 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 (180 mg/día CMS) (2,2-2,3 MUI/día).

Días con HD: 3 MUI/día (240 mg/día CMS) 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 colistímetato de sodio 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 – (6-12 mg/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 (12 mg/kg/día) en niños con fibrosis quística.

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.

Tabla de conversión de CMS

Potencia	≈ mg CBA	≈ masa de CMS (mg)*
UI		
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

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al colistímetato de sodio.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Siempre que sea posible, se debe considerar la administración intravenosa concomitante de colistímetato de sodio 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.

Los datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad del colistímetato de sodio por vía intravenosa, son limitados. 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- 480 mg/día) y de dosis de carga, así como para las poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal y población pediátrica) son limitados. El colistímetato de sodio sólo se debe administrar cuando los antibióticos comúnmente prescritos no sean eficaces o apropiados.

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 de colistímetato de sodio se debe ajustar de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (ver Posología y Modo de Uso). Los pacientes hipovolémicos o que reciben otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad causada por la colistina (ver Interacción de Medicamento y Alimento, Reacción Adversa y Efectos Colaterales). 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 debe superar frente al riesgo potencialmente mayor de toxicidad renal.

Se recomienda precaución cuando el colistímetato 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 colistímetato de sodio a colistina.

En caso de reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento con colistímetato de sodio e implementar las medidas adecuadas.

Las concentraciones séricas elevadas de colistímetato de sodio, 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 vasomotor, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. Se debe vigilar la parestesia perioral y la parestesia en las extremidades, puesto que son signos de sobredosis (ver Sobredosificación).

El colistímetato 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 solamente si es claramente necesario.

Pueden dar paro respiratorio tras la administración intramuscular de colistímetato de sodio. La insuficiencia renal aumenta las posibilidades de padecer apnea y bloqueo neuromuscular después de la administración de colistímetato de sodio.

El colistímetato de sodio se debe utilizar con suma precaución en pacientes con porfiria. Pueden surgir casos de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, y pueden presentarse también con el colistímetato de sodio. La gravedad puede oscilar de leve a potencialmente mortal. Es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollan una

Tabla de conversión de dosis:

Se han producido confusiones y errores de medicación debido a las diferentes formas de expresar la dosis en términos de potencia. La dosis se expresa en forma de 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