

carcinogenesis y toxicología genética en animales. En ratas que recibieron dosis de 9.3 mg/kg/día (0.30 veces la máxima dosis humana en mg/m²) no se observaron alteraciones sobre la fertilidad o la reproducción.

Embarazo - Efectos teratogénicos:

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. La colistina como metansulfonato de sodio atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto **COLISTINA PERMATEC** deberá utilizarse durante el embarazo solo si los beneficios justifican el posible daño para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si la colistina metansulfonato de sodio se excreta a través de la leche materna. Sin embargo el sulfato de colistina sí es excretado a través de la leche materna. Por lo tanto deberán tomarse precauciones al administrar **COLISTINA PERMATEC** durante la lactancia.

Uso en pediatría:

Durante los ensayos clínicos se administró colistina metansulfonato de sodio 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 informados por los pacientes pediátricos. Por lo tanto se recomienda realizar un estrecho monitoreo clínico si se administra **COLISTINA PERMATEC** en esta población.

REACCIONES ADVERSAS:

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Gastrointestinales: malestar gastrointestinal.

Sistema Nervioso: hormigueos en extremidades y lengua, alteraciones del habla, mareos, vértigo y parestesia.

Piel y anexas: prurito generalizado, urticaria y rash.

Cuerpo en general: fiebre.

Alteraciones de laboratorio: aumento de BUN y creatinina, disminución del clearance de creatinina.

Sistema respiratorio: distres respiratorio y apnea

Sistema renal: nefrototoxicidad y menor producción de orina.

En 27% de pacientes con fibrosis quística se han reportado eventos neurológicos adversos. Estos generalmente se suavisan o se resuelven durante o poco tiempo después de terminar el tratamiento.

En pacientes con fibrosis quística tratados dentro de los límites de dosis recomendada la nefrototoxicidad se presenta raramente (menos de 1% de los casos)

La inhalación puede inducir tos y broncoespasmos.

SOBREDOSIS:

La sobredosis de colistina metansulfonato de sodio 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.

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

Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento con **COLISTINA PERMATEC** deberá interrumpirse en forma inmediata y se deberán realizar las medidas de soporte necesarias.

Se desconoce si la colistina metansulfonato de sodio puede ser removida del organismo por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

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

PRESENTACION:

Envase conteniendo un frasco ampolla y 1 ampolla disolvente.

Presentación hospitalaria: Envase conteniendo 24 frascos ampollas y 24 ampollas con disolventes.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original, en lugar seco y a temperatura ambiente menor de 30°C.

Una vez reconstituída, la solución se mantiene estable por 24hs almacenada a temperatura ambiente menor a 30°C y 7 días bajo refrigeración (2-8°C).

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SALVO INDICACIÓN EXPRESA DEL MÉDICO NO DEBERÍA UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

PUEDA CONSTITUIR UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 52.363.

Dirección Técnica: Débora De Luca - Farmacéutica.

Elaborado en: Carlos Villate 5271 - Munro y/o Tabare 1645 - CABA Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Marzo 2006

PERMATEC

Laboratorio Medicinal S.A.

Combate de los Pozos 336 - Capital - Buenos Aires.

Tel: (011) 4382-1454.

Tel.: 4782-1454 - Líneas rotativas.

COLISTINA PERMATEC

COLISTINA (como metansulfonato)

Inyectable - Inhalatorio

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene: Colistina (como metansulfonato de sodio equivalentes en "base") 100 mg.

Cada ampolla disolvente contiene: Agua destilada estéril 2 ml.

ACCION TERAPEUTICA:

Antibiótico polipeptídico con actividad bactericida.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

COLISTINA PERMATEC es un antibiótico parenteral para el tratamiento de infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de los microorganismos Gram negativos que se detallan en la sección *Farmacodinámica - Microbiología*.

Tratamientos por inhalación para infecciones pulmonares producidas por cepas susceptibles de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. **COLISTINA PERMATEC** no está indicado para el tratamiento de infecciones producidas por *Neisseria* o *Proteus*.

COLISTINA PERMATEC puede ser utilizado para iniciar el tratamiento de infecciones serias cuando se sospecha que son producidas por microorganismos Gram negativos incluyendo aquellas del tracto respiratorio inferior y el tracto urinario donde los antibacterianos sistémicos mas comunmente usados pueden ser contraindicados o no efectivos debido a la resistencia bacteriana y para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos patógenos Gram negativos susceptibles.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

Farmacocinética: Cuando se administra en forma inhalatoria, la absorción depende del tamaño de partícula del aerosol, el sistema de nebulización y el estatus pulmonar. En estudios con voluntarios sanos y pacientes con infecciones variadas se han reportado niveles séricos desde cero a concentraciones potencialmente terapéuticas de 4 mg/l o más. Por lo tanto la posibilidad de una absorción sistémica debe ser siempre tenida en cuenta.

Después de la administración de 7.5 mg/kg/día en los pacientes con fibrosis quística en dosis dividida tal como 30 minutos de infusión intravenosa, se llega a un estado inicial de C_{max} 23 ± 6 mg/l y C_{min} a las 8 horas de 4.5 ± 4 mg/l. En otro estudio en pacientes similares con 150 mg cada 8 horas por 12 días la C_{max} fue de 12.9 mg/l (5.7-29.6 mg/l) y la C_{min} fue 2.76 mg/l (81.0-6.2 mg/l). En voluntarios sanos administrados con una inyección en bolo de 150 mg se obtuvo un pico sérico de 18 mg/l observado 10 minutos después de la inyección.

La unión proteica es de aproximadamente 15%. No sufre una biotransformación metabólica súbita. Se excreta únicamente por vía renal, en forma activa. Entre el 70-80% de la dosis se recupera en la orina, dentro de las 48 horas de la administración.

Después de la administración intravenosa en adultos sanos la vida media es de 1.5 horas. En un estudio en pacientes con fibrosis quística administrados con un perfusión intravenosa simple de 30 minutos la vida media de eliminación fue de 3.4 ± 1.4 horas. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, la vida media se encuentra aumentada en función del grado de insuficiencia.

La eliminación de colistina metansulfonato luego de la inhalación no ha sido estudiada. En un estudio en pacientes con fibrosis quística no se detectó colistina metansulfonato en orina después de la inhalación de 75 mg dos veces por día durante 3 meses.



PERMATEC
LABORATORIO MEDICINAL S.A.

La cinética de eliminación parece ser similar en niños y en adultos, incluyendo los adultos mayores, siempre que la función renal sea normal. Los datos disponibles del uso en neonatos son limitados, pero sugieren una cinética similar que en niños y adultos pero la posibilidad de niveles séricos altos y vida media prolongada en estos pacientes debe ser considerada y los niveles séricos monitorizados.

Farmacodinámica - Microbiología:

COLISTINA PERMATEC es un antibiótico polipeptídico de la familia de las polimixinas. Actúa sobre la superficie celular, penetrando a través de la misma y desestabilizando la membrana celular bacteriana. Los siguientes microorganismos han demostrado ser sensibles, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Microorganismos aeróbicos Gram negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:

Reconstitución: El solvente de la ampolla de 2 ml debe incorporarse al contenido del frasco-ampolla de **COLISTINA PERMATEC**. 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 **COLISTINA PERMATEC** 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 **COLISTINA PERMATEC** 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 descriptas, 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 **COLISTINA PERMATEC** con otras drogas u otras soluciones para infusión además de las ya descriptas.

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 **COLISTINA PERMATEC** 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:

Función Renal	Grado de Insuficiencia renal			
	Normal	Leve	Moderada	Severa
Creatinina plasmática (Mg/100ml)	0.7- 1.2	1.3-1.5	1.6-2.5	2.6 - 4.0
Clearance de urea (% de lo normal)	80-100	40-70	25-40	10-25

Función Renal	Grado de Insuficiencia renal			
	Normal	Leve	Moderada	Severa
AJUSTE DE DOSIS				
Dosis unitaria (mg)	100-150	75-115	66-150	100-150
Frecuencia de dosis por día	4 a 2	2	2 ó 1	cada 36 hs
Dosis diaria total (mg)	300	150-230	133-150	100
Dosis ponderal (mg/kg/día)	5.0	2.5 - 3.8	2.5	1.5

Administración inhalatoria: para el tratamiento local de infecciones del tracto respiratorio inferior **COLISTINA PERMATEC** polvo se disuelve en 2 a 4 ml de agua para inyectables o solución fisiológica estéril y se vierte en el reservorio del nebulizador. La solución será ligeramente turbia y puede formar espuma si se agita. Usualmente nebulizadores con pipeta jet o ultrasónicos son los preferidos para nebulizar antibióticos.

Estos producirían una mayoría de partículas respirables cuyo diámetro estaría en un rango de 0.5-5.0 micrones al usarlo con un compresor adecuado. La salida del nebulizador puede ser ventada al aire directamente o a través de un filtro. La nebulización debe hacerse en un lugar bien ventilado.

La solución reconstituida es de uso simple y cualquier remanente de solución debe ser descartada.

Las siguientes dosis son solo una recomendación que debe ajustarse a la respuestas clínicas.

Niños menores de 2 años: 50 a 75 mg al día en 2 veces.

Niños mayores de 2 años y adultos: 75 a 150 mg al día en 2 veces.

CONTRAINDICACIONES:

COLISTINA PERMATEC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con miastenia gravis.

ADVERTENCIAS:

La dosis máxima diaria no debe exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal. Pueden producirse alteraciones neurológicas transitorias. Estas pueden incluir parestesia o entumecimiento peribulbar, hormigueo en las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos, alteraciones del habla. Por estas razones deberá advertirse a los pacientes que eviten manejar vehículos o utilizar máquinas peligrosas durante el tratamiento con **COLISTINA PERMATEC**. Una reducción de la dosis puede atenuar estos síntomas. No es necesario discontinuar la terapia en estos casos, pero deberá observarse cuidadosamente a estos pacientes.

Puede producirse nefrotoxicidad; probablemente sea un efecto dosis-dependiente de la droga. Las manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles luego de discontinuar la droga.

La sobre dosis de **COLISTINA PERMATEC** puede producir insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (Ver **SOBREDOSIS**).

Ver PRECAUCIONES - Interacciones para la administración concomitante con otras antibióticos y drogas curariformes.

Se han reportado casos de paro respiratorio luego de la administración IM de colistina metansulfonato de sodio. Los pacientes con insuficiencia renal tienen mas probabilidad de sufrir apnea y bloqueo neuromuscular luego de la administración de colistina metansulfonato de sodio, por lo tanto es muy importante seguir las guías de administración recomendadas (ver **POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION - Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal**).

Prácticamente con todos los antibióticos, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa; cuya gravedad puede variar desde leve hasta amenazante para la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea, luego de la administración de un agente antibiótico.

El uso de agentes antibióticos puede alterar la flora normal del colon y permitir un sobrecrecimiento de Clostridium.

Los estudios indican que una de las causas primarias de colitis asociada a los antibióticos es una toxina producida por el *Clostridium difficile*.

Una vez que se haya establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deberán tomarse las medidas apropiadas. Los casos leves de colitis generalmente responden solamente con la discontinuación de la droga; los casos moderados a severos pueden requerir manejo de fluidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento con drogas antibióticas contra el *Clostridium difficile*.

Usar con extrema precaución en pacientes con Porfiria.

Pueden ocurrir broncoespasmos cuando se inhalan antibióticos. Estos pueden prevenirse utilizando un agonista beta 2 apropiado. Si el tratamiento llega a ser demasiado molesto, debe ser discontinuado.

PRECAUCIONES:

Generales:

COLISTINA PERMATEC es eliminado principalmente por excreción renal; por lo tanto debe ser utilizado con precaución cuando exista posibilidad de daño renal previo. También deberá tenerse en cuenta el deterioro de la función renal relacionado con la edad.

COLISTINA PERMATEC puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal, pero deberá utilizarse con gran precaución y considerarse una reducción de la dosis proporcional al grado de insuficiencia renal (ver **POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION: Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal**).

Si se administra una dosis de **COLISTINA PERMATEC** que supera la capacidad de eliminación renal, se obtendrán dosis plasmáticas mayores, que pueden llevar a una mayor insuficiencia renal, iniciando un ciclo que de no ser identificado a tiempo puede llevar a una insuficiencia renal aguda, bloqueo renal y niveles tóxicos de la droga en el organismo; pudiendo producirse interferencias en la transmisión de la placa neuromuscular que originan debilidad muscular y apnea (ver **SOBREDOSIS**).

Los signos indicativos de desarrollo de insuficiencia renal incluyen: disminución en la producción de orina, aumento de BUN y creatinina sérica, disminución del clearance de creatinina. El uso de **COLISTINA PERMATEC** debe discontinuarse en forma inmediata de presentarse alguno de los signos de insuficiencia renal. Sin embargo, de ser necesario restablecer el uso de la droga, la dosis deberá ser ajustada en forma apropiada una vez que haya disminuido el nivel plasmático de la misma.

Interacciones medicamentosas:

Con el uso de ciertos antibióticos (como aminoglucósidos y polimixina) también se han informado interferencias de la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de estos antibióticos con **COLISTINA PERMATEC** a no ser que sean utilizados con extrema precaución.

Los miorrelajantes curariformes (ej.: tubocurarina) y otras drogas incluyendo éter, succinilcolina, galamina, decametoniol y citrato de sodio, potencian el efecto bloqueante neuromuscular y deberán ser utilizadas con extrema precaución en pacientes tratados con **COLISTINA PERMATEC**.

La cefalotina sódica puede acentuar la nefrotoxicidad de **COLISTINA PERMATEC**. Debe evitarse el uso concomitante de estas dos drogas.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad:

La administración de dosis de 4.15 a 9.3 mg/kg de colistina metansulfonato de sodio a conejos durante la organogénesis produjo *talipes va/ús* en el 2.6% y 2.9% de los fetos respectivamente. Estas dosis representan 0.25 y 0.5 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m². Además a dosis de 9.3 mg/kg se produjeron aumentos de las resorciones fetales. En ratas que recibieron 4.15 mg/kg o 9.3 mg/kg no se demostró teratogénesis. Estas dosis representan 0.13 y 0.30 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m². No se han realizado estudios a largo plazo de