

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COLISTIMETATO DE SODIO 1.000.000 UI
LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECCABLE/NEBULIZACIÓN

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIÓN DE SANITARIOS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
21 OCT 2014
N° Ref.: RF562220/14
N° Registro: B-2431/14
Firma Profesional: 

COMPOSICIÓN:

Cada frasco vial contiene:
 Colistimetato sódico 1.000.000 UI

DESCRIPCIÓN:

Colistimetato sódico es preparado a través de colistin por la acción de formaldehído sulfito de sodio.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

Antibiótico Polimixinas
 Código ATC: J01XB01

DATOS CLÍNICOS**Indicaciones terapéuticas:**

Vía intravenosa:

Colistimetato de sodio está indicado para el tratamiento de infecciones graves del tracto respiratorio inferior y del tracto urinario, siempre que los antibióticos convencionales estén contraindicados o sean ineficaces debido a la presencia de resistencias.

Vía inhalatoria:

Colistimetato de sodio también está indicado para el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

Se debe prestar atención a las recomendaciones oficiales sobre el uso y prescripción adecuados de antimicrobianos.

Posología y forma de administración:

La dosis dependerá de la gravedad y tipo de infección y de la edad, peso y función renal del paciente.

Vía intravenosa:

- Peso \leq 60 kg: 50.000 UI/kg (4 mg/kg) hasta un máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) en 24 horas. La dosis total diaria debe ser administrada en tres dosis iguales a intervalos de 8 horas.

- Peso > 60 kg (mayores de 65 años incluidos): 1-2 MUI cada 8 horas. La dosis máxima diaria es de 6 MUI (480 mg) y debe administrarse repartida en tres dosis iguales a intervalos de 8 horas.

La dosis puede ser incrementada según el estado del paciente, si la respuesta clínica o bacteriológica no fuera la deseada. Se recomienda un mínimo de 5 días de tratamiento.

- Adultos con insuficiencia renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

La tabla siguiente proporciona una guía para realizar ajuste de dosis en este caso. Pueden requerirse ajustes adicionales según las necesidades individuales de cada paciente.

	Grado de disfunción renal			
	Normal	Leve	Moderada	Grave
Creatinina μmol/l (mg/100 mL)*	60-105 (0,68-1,19)	106-129 (1,20-1,46)	130-214 (1,47-2,42)	215-340 (2,43-3,85)
Clearance de creatinina (% del normal)	76 a 100	40 a 75	25 a 40	Menos de 25
Dosis				
Dosis unitaria (MUI)	1,3	1 a 1,5	0,8 a 2	1 a 1,5
Frecuencia (veces por día)	3	2	1 o 2	Cada 36 horas
Dosis diaria total (MUI)	4 a 6	2 a 3	1,5 a 2	0,6 a 1

* 1 μmol/l de creatinina equivale a 0,011312 mg/100 ~~mL~~ de creatinina.

Forma de administración:

Colistimetato de sodio puede ser administrado por vía intravenosa en forma de inyección o infusión (ver Instrucciones de uso y manipulación)

Para administración en infusión intravenosa cada vial de Colistimetato de sodio se debe diluir en un volumen de 50 ~~mL~~ y administrar aproximadamente en 30 minutos. La dosis máxima que se puede administrar en forma de inyección intravenosa es de 2 MUI diluidos en 10 ~~mL~~ administrados en un tiempo mínimo de 5 minutos.

Vía inhalatoria:

La siguiente información únicamente proporciona una guía de las dosis recomendadas. La dosis deberá ser ajustada de acuerdo con la respuesta clínica.

La dosis recomendada tanto para niños de edad superior a 2 años como para adultos es de 1-2 MUI dos o tres veces al día, durante un periodo de tiempo variable dependiendo de si se trata de una colonización inicial por *P. aeruginosa*, de una colonización crónica o bien de infecciones recurrentes. En este último caso puede ser necesario administrar 2 MUI cada 8 horas (dosis máxima) durante 3 meses.

Así mismo, puede ser necesaria la administración conjunta de otros antibióticos de espectro adecuado por vía oral o parenteral.

Si se emplea fisioterapia u otros tratamientos por inhalación, Colistimetato de sodio se administrará después de éstos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

- Pacientes con insuficiencia renal

El colistimetato de sodio se excreta por vía renal y es nefrotóxico si se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas. Aunque esto es poco probable en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

administración por vía inhalatoria, deberá tenerse en cuenta la necesidad de ajustar la dosis con relación a la función renal.

Forma de administración:

Colistimetato de sodio puede ser administrado por vía inhalatoria utilizando un nebulizador adecuado (ver Instrucciones de uso y manipulación).

Colistimetato de sodio debe diluirse en 2-4 mL de agua estéril para preparaciones inyectables antes de ser administrado mediante un nebulizador adecuado unido a una fuente de aire/oxígeno.

Contraindicaciones

Colistimetato de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al colistimetato de sodio.

El colistimetato de sodio reduce la liberación presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular y por ello no debe utilizarse en pacientes con miastenia gravis.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal ya que el colistimetato de sodio se excreta por el riñón, siendo necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración).

La administración de dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a la aparición de nefrotoxicidad o neurotoxicidad (ver también Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe utilizar con máxima precaución en pacientes con porfiria.

La administración mediante nebulizador de colistimetato de sodio puede provocar tos 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 colistimetato 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 colistimetato de sodio.

El uso continuado de colistimetato 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

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.

El uso concomitante con otros antibióticos con efectos nefrotóxicos o neurotóxicos (p. ej. cefalotina y aminoglucósidos) debe evitarse o realizarse con la máxima precaución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

Embarazo y lactancia:

No se ha establecido la seguridad del uso de colistimetato de sodio en el embarazo. Existen datos que demuestran que el colistimetato de sodio atraviesa la barrera placentaria y consecuentemente existe riesgo de toxicidad fetal si se administra a pacientes embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en cuanto a los efectos sobre la reproducción. Colistimetato de sodio solo debe administrarse en embarazadas si los beneficios compensan cualquier riesgo potencial. El colistimetato 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 maquinaria

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 que aparezcan algunos 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 colistimetato 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 pueden 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 colistimetato de sodio mediante nebulizador son tos y 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 produjeran se deberá suspender el tratamiento con colistimetato de sodio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

Se han comunicado casos de dolor de garganta o irritación bucal que podrían ser debidos a fenómenos de hipersensibilidad o a candidosis.
 Puede producirse irritación local en el lugar de inyección.

Sobredosificación

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 FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Propiedades generales:

El colistimetato de sodio es un antibiótico del grupo de las polimixinas derivado de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Es un polipéptido y es activo frente a bacterias aeróbicas Gram-negativas.

Las polimixinas son agentes tensioactivos que actúan uniéndose y alterando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana produciendo con ello la muerte celular. Actúan fundamentalmente frente a bacterias Gram-negativas que poseen una membrana externa hidrófoba.

Puntos de corte:

Sensible: ≤ 4 mg/l
 Resistente: ≥ 8 mg/l.

Sensibilidad:

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, por lo que sería deseable disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se tratan infecciones graves. La tabla siguiente proporciona únicamente una guía aproximada sobre la probabilidad de que los organismos mencionados sean susceptibles o no al colistimetato de sodio.

BACTERIAS SUSCEPTIBLES	BACTERIAS RESISTENTES
Aerobios Gram-negativos:	Aerobios Gram-negativos:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

<i>Acinetobacter</i> spp <i>Citrobacter</i> spp	<i>Brucella</i> spp <i>Burkholderia cepacia</i> y especies relacionadas <i>Neisseria</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Serratia</i> spp
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Enterobacter</i> spp	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Anaerobios Gram-negativos:
<i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>

Resistencias:

La resistencia adquirida al colistimetato de sodio en *Pseudomonas aeruginosa* es rara. Sin embargo, estudios *in vitro* en *E. coli* han demostrado que puede aparecer resistencia por modificación de los grupos fosfato de los lipopolisacáridos de la pared celular. Esta modificación se produce mediante la sustitución de los grupos fosfato con etanolamina o aminoarabinosa. *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cepacia* y otras bacterias Gram-negativas intrínsecamente resistentes muestran una sustitución completa de sus grupos lipopolisacáridos.

No se ha descrito resistencia cruzada entre colistimetato de sodio y otras familias de antibióticos.

Propiedades farmacocinéticas**Absorción:**

El colistimetato de sodio se absorbe mal en el tubo digestivo por lo que debe administrarse por vía parenteral.

Las concentraciones séricas tras la nebulización raramente exceden de 4,0 mg/l (50.000 UI/l) en comparación con las concentraciones séricas de 10-20 mg/l (aprox. 125.000-250.000 UI/l) que se obtienen tras la administración intravenosa.

La absorción gastrointestinal es insignificante, por lo tanto la ingestión del colistimetato de sodio depositado en la nasofaringe es poco probable que incremente la exposición sistémica. La absorción seguida a la administración pulmonar parece ser variable y trabajos clínicos han demostrado que las concentraciones séricas resultantes pueden oscilar desde niveles indetectables hasta por encima de 4 mg/l. La absorción después de la administración pulmonar está influenciada por el sistema nebulizador, tamaño de gota del nebulizador y por el estadio de la enfermedad pulmonar subyacente. Un estudio en pacientes con fibrosis quística mostró que no se detecta colistimetato de sodio en orina tras la administración por inhalación de 1 MUI dos veces al día durante 3 meses, a pesar de que se reconoce que la excreción tiene lugar principalmente por vía urinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

Distribución:

El colistimetato de sodio se une poco a las proteínas plasmáticas. Se sabe que las polimixinas permanecen en tejido muscular, hígado, riñón, corazón y cerebro.

En un estudio en el que pacientes con fibrosis quística recibieron de 5 a 7 mg/kg/díadivididas en 3 dosis que se administraron mediante infusión intravenosa de 30 minutos la $C_{máx}$ fue de $21,4 \pm 5$ mg/l y la $C_{mín}$ fue de $2,8 \pm 1,8$ mg/l. La $C_{máx}$ en estado de equilibrio fue de 23 ± 6 mg/l y la $C_{mín}$ fue de $4,5 \pm 4$ mg/l.

En otro estudio en el que pacientes con fibrosis quística recibieron 2 MUI cada 8 horas durante 12 días, la $C_{máx}$ fue de 12,9 mg/l (5,7-29,6 mg/l) y la $C_{mín}$ fue de 2,76 mg/l (1,0-6,2 mg/l).

La administración mediante inyección intravenosa de 150 mg (aproximadamente 2 MUI) a voluntarios sanos produjo niveles séricos máximos de 18 mg/l a los 10 minutos.

El volumen de distribución obtenido en un estudio en pacientes con fibrosis quística fue de 0,09 l/kg.

Biotransformación:

In vivo el colistimetato de sodio se convierte en su base. Aproximadamente un 80% de la dosis se recupera sin transformar en orina. No existe excreción biliar.

Eliminación:

No se dispone de información sobre la eliminación de colistimetato de sodio tras nebulización.

Tras administración intravenosa, la excreción es fundamentalmente renal recuperándose un 40% de la dosis parenteral en la orina en las primeras 8 horas y alrededor de un 80% a las 24 horas. La dosis debe ser reducida cuando existe insuficiencia renal para prevenir la acumulación (ver sección 4.2 Posología y forma de administración)

Tras administración intravenosa a adultos sanos, la semivida de eliminación es de aproximadamente 1,5 horas, contrastando con una semivida de eliminación de $3,4 \pm 1,4$ horas en pacientes con fibrosis quística a los que se les administró una infusión intravenosa única de 30 minutos.

La cinética del colistimetato de sodio parece ser similar en todos los grupos de edad, siempre y cuando la función renal sea normal.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de 9,3 mg/kg/día (0,30 veces la dosis humana diaria máxima expresada como mg/mm²). Sin embargo, los estudios animales son insuficientes para evaluar los efectos sobre la reproducción.

El colistimetato de sodio administrado por vía intramuscular durante la organogénesis a conejos a dosis de 4,15 y 9,3 mg/kg se tradujo en pie equino varo en 2,6% y 2,9% de los fetos respectivamente. Estas dosis son 0,25 y 0,55 veces la dosis humana diaria máxima expresada como mg/mm². Además se produjo un aumento de la resorción a 9,3 mg/kg. El colistimetato de sodio no fue teratógeno en ratas a 4,15 o 9,3 mg/kg. Estas dosis son 0,13 y 0,30 veces la dosis humana diaria máxima expresada como mg/mm².

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar protegido de la luz.

Instrucciones de uso/manipulación**- Vía intravenosa:**

Las soluciones de Colistimetato de sodio para administración parenteral deben prepararse preferentemente en el momento de la administración y utilizarse dentro de las 8 horas después de la reconstitución (ver sección 6.3 Período de validez).

~~Soluciones para infusión compatibles son cloruro sódico 0.9%, glucosado 5%, fructosa al 5% y solución de Ringer de inmediato~~

Deberá 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.

- Vía inhalatoria:

Colistimetato de sodio debe reconstituirse con agua estéril para preparaciones inyectables. Cuando esté reconstituido, Colistimetato de sodio puede utilizarse con cualquier nebulizador convencional adecuado para la administración de soluciones de antibióticos. La solución sobrante no utilizada que queda en el nebulizador deberá desecharse tras el tratamiento.

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, Colistimetato de sodio 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 desechado pase al medio ambiente.

Sobredosis:

La sobre dosificación con colistimetato de sodio puede causar bloqueo neuromuscular caracterizado por parestesia, letargia, confusión, vértigo, ataxia, nistagmus, dificultada para hablar y apnea. La parálisis de músculo respiratoria puede conducir a apnea, detención respiratoria y la muerte.

La sobre dosificación, también puede causar falla renal aguda, manifestada con el decaimiento de la salida de orina y aumento de la concentración sérica de BUN y creatinina.

En cualquier caso de sobre dosificación con colistimetato de sodio se debe discontinuar la terapia y utilizar medidas de soporte general.

No se tiene información suficiente sobre la posibilidad de extraer el colistimetato de sodio por diálisis peritoneal, en caso de sobredosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCABLE/NEBULIZACIÓN 1.000.000 UI

REFERENCIAS:

- ♦ Adamson RH, Marshall FN, Long JP. Neuromuscular blocking properties of various polypeptide antibiotics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960; 105:49-497.
- ♦ Baines RD, Rfkind D: Intravenous administration of sodium colistimethate. JAMA 1964; 190:278-281.
- ♦ Beringer P: The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. Curr.Opin.Pulm.Med. 2001;7:434-440.
- ♦ Cox CE, Harrison Jh: Intravenous sodium colistimethate therapy of urinary-tract infections: pharmacological and bacteriological studies. Antimicrob. Agents Chemother, 1970; 10:296-302.
- ♦ Curtis JR, Eastwood JB: Colistin sulphomethate sodium administration the presence of severe renal failure and during haemodialysis and peritoneal dialysis. Br.Med.J. 1968; 1:484-485.
- ♦ Diaz CR, Fossieck BE, Parker RH; Pseudomonas endocarditis: cure with carbenicillin and polymyxin B. South Med. J. 1977; 70:869-871.
- ♦ Gibaldi M, Perrier D: Drug distribution and renal failure, J. Clin. Pharmacol. New Drugs 1972; 12:201-204
- ♦ Goodwin NJ: Colistin and sodium colistimethate. Med.Clin.North. Am. 1970;54:1267-1276.
- ♦ Hoeprich PD: The polymyxins. Med. Clin.North Am. 1970;54:1257-1265.
- ♦ MacKay D, Kaye D. Serum concentration of colistin in patients with normal and impaired renal function. New Engl. J. Med. 1964;20: 394-397.
- ♦ Parisi AF, Kaplan MH: Apnea during treatment with sodium colistimethate. JAMA 1965;194:298-299.
- ♦ Pedersen MF, Pedersen JF, Adsen PO: A clinical and experimental comparative study of sodium colistimethate and polymyxin B sulphate. Invest Urol. 1971;9:234-237.
- ♦ Lieberman AD, Winter LW, Behnke RH, Martin RP: extensive pseudomonal pneumonia ultimately responding to polymyxin therapy. Am.Rev.Respir.Dis. 1969;100:558-564.
- ♦ <http://www.rxlist.com/coly-mycin-drug.htm>
- ♦ <http://guidance.nice.org.uk/TAMWave24/14>
- ♦ <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=10144>
- ♦ <http://www.drugs.com/monograph/colistimethate-sodium.html>