

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Nombre del Medicamento

Colistimetato Liofilizado para Solución Inyectable 150 mg

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Frasco Ampolla contiene:
Colistimetato Sódico (como Colistina base)..... 150 mg
(equivalente a 4.5000.000 U.I. de Colistimetato de sodio)

El contenido de sodio es de aproximadamente 0,07mg (0,003 mEq) de sodio por cada miligramo de Colistina.

FORMA FARMACÉUTICA

Vía de Administración: Intramuscular - Intravenosa

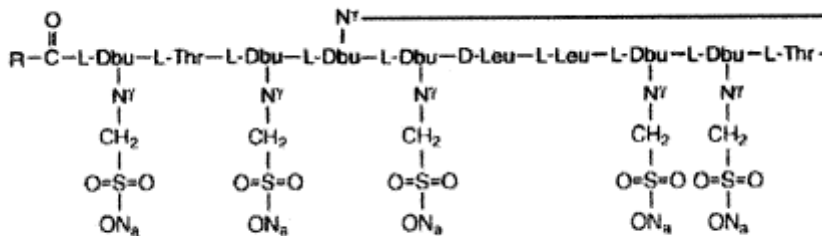
Polvo Liofilizado para solución inyectable.

La solución reconstituida es de color amarillo claro. Cada frasco ampolla contiene Colistimetato sódico como polvo liofilizado de color blanco a ligeramente amarillo. El contenido de sodio es de aproximadamente 0,07mg (0,003 mEq) de sodio por cada miligramo de Colistina.

Colistimetato sódico es un antibiótico Polipéptido con un peso molecular aproximado de 1750.

Fórmula empírica: C₅₈H₁₀₅N₁₆Na₅O₂₈S₅

Formula estructural:



Dbu is 2, 4-diaminobutanoic acid; R is 5-methylheptyl in colistin A and 5-methylhexyl in colistin B

Colistinmetanesulfonato pentasodico (Colistimetato sódico)

Dbu es 2,4- ácido diaminobutanoico; R es 5-metilheptil en colistina A y 5-metilhexilo en colisitna B

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.**

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de Infecciones agudas o crónicas producidas por gérmenes Gram negativos sensibles a Colistina, que no han respondido a otros tratamientos. Especialmente cuando la infección es causada por cepas sensibles de *Pseudomonas Aeruginosa*.

Este antibiótico no está indicado para las infecciones por *Proteus* o *Neisseria*. Colistimetato inyectable ha demostrado ser clínicamente efectivo en el tratamiento de infecciones a los siguientes microorganismos Gram negativos *Enterobacter Aerogenes*, *E. coli*, *Kleisiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Colistimetato inyectable puede ser usado para iniciar el tratamiento en las infecciones graves que se sospecha que se deban a organismos gram-negativos y en el tratamiento de las infecciones por bacilos patógenos susceptibles gram-negativos.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de Colistimetato para inyectable y otras drogas antibacterianas. Colistimetato inyectables se debe utilizar solamente para tratar o prevenir las infecciones que se han comprobado o se sospecha fuertemente que es causada por bacterias susceptibles.

Cuando la información de susceptibilidad este disponible, deben ser considerados en la selección y modificaciones de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos los patrones epidemiológicos y de susceptibilidad local pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Posología y forma de administración

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

Colistimetato inyectable contiene Colistimetato sódico equivalente a 150 mg de Colistina base por frasco ampolla.

Modo de reconstitución: Frasco ampolla con 150 mg debe ser reconstituido con 2 mL de agua para inyectables. La solución reconstituida proporciona Colistimetato sódico a una concentración equivalente a 75 mg/mL de Colistina base activa.

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

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración

Dosis:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.

Pacientes adultos y niños pediátricos – Administración intravenosa o intramuscular:

Colistimetato inyectable debe ser administrado dividiendo la dosis en 2 a 4 aplicaciones a niveles de 2,5 a 5 mg/kg por día para los pacientes con funcional renal normal dependiendo de la severidad de la infección.

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

La dosis diaria debe reducirse en presencia de pacientes con insuficiencia renal

Las modificaciones de las dosis en caso de insuficiencia renal se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 1: Modificaciones sugeridas de la lista de dosificación de Colistimetato inyectable para adultos con deterioro de la función renal:

Función Renal	Grado de deterioro			
	Normal	Leve	moderada	Considerable
Creatinina plasmática mg/100mL	0,7 a 1,2	1,3 a 1,5	1,6 a 2,5	2,6 a 4
% Aclaramiento de urea de lo normal	80 a 100	40 a 70	25 a 40	10 a 25
Dosis				
Unidad dosis de Colistimetato Inyectable (mg)	100 a 150	75 a 115	66 a 150	100 a 150
Frecuencia, tiempo/días	4 a 2	2	2 ó 1	Cada 36 horas
Dosis diaria total (mg)	300	150 a 230	133 a 150	100
Dosis diaria aproximada (mg/kg/día)	2,5 a 5	2,5 a 3,8	2,5	1,5

Nota: La unidad de dosis sugerida es de 2,5 a 5 mg/kg: Sin embargo, el intervalo de tiempo entre las inyecciones deben aumentarse en presencia de insuficiencia renal.

Administración Intravenosa:

1.- Administración directa intermitente – Inyectar lentamente la mitad de la dosis diaria total durante un periodo de 3 a 5 minutos cada 12 horas.

2.- Infusión continua- Inyectar lentamente la mitad de la dosis diaria total cada 3 a 5 minutos y la otra mitad restante de la dosis diaria total se diluye en una de las siguientes soluciones:

- Cloruro de sodio 0,9%,
- dextrosa al 5% con cloruro de sodio al 0,9%,
- dextrosa al 5% con agua,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.**

- dextrosa al 5% con cloruro de sodio al 0,45%,
- dextrosa al 5% con cloruro de sodio al 0,225%,
- solución de Ringer Lactato,
- solución de azúcar invertida al 10%.

Esta dilución se pasa lentamente después de la dosis inicial en los próximos 22 a 23 horas. En presencia de insuficiencia renal, reducir la velocidad de infusión según el grado de insuficiencia renal del paciente.

No hay datos suficientes para recomendar el uso de Colistimetato inyectable con otros medicamentos u otros que no sean las soluciones para infusión mencionadas anteriormente.

La lección de la solución intravenosa y el volumen a ser empleados están dictados por los requisitos de fluido y la gestión de electrolitos.

Cualquier solución de infusión con Colistimetato sódico debe estar recién preparada y utilizando por un mínimo de 24 horas

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pueden ocurrir trastornos neurológicos transitorios. Estos incluyen Parestesia peribucal o adormecimiento, hormigueo u hormigueo en las extremidades, prurito generalizado, mareo, vértigo, dificultad al hablar. Por estas razones, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o utilizar maquinaria peligrosa durante el tratamiento.

Reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. La terapia no debe ser descontinuada, pero estos pacientes deben ser observados con especial cuidado.

La nefrotoxicidad puede ocurrir y el efecto es probablemente dependiente de la dosis de Colistimetato sódico. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles tras la interrupción del antibiótico.

La sobredosis puede causar insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (*ver sección Sobredosis*).

Se ha reportado paro respiratorio después de la administración intramuscular de Colistimetato sódico. Insuficiencia renal aumenta la posibilidad de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración de Colistimetato sódico, por lo tanto es importante seguir las pautas de dosificación recomendadas (*ver dosis y administración para el uso en pacientes con insuficiencia renal*).

Colitis Pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antimicrobianos y puede variar en severidad de leve a potencialmente mortal, por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridia. Los estudios indican que la toxina producida por *Clostridium difficile* es la causa primaria de la colitis asociada a antibióticos.

Después de que se ha establecido el diagnóstico de la colitis Pseudomembranosa debieran iniciarse medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa responden generalmente a la interrupción del tratamiento solo en casos de moderados a severos, se debe tener en cuenta el manejo de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento de un antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis *Clostridium difficile*.

General

Colistimetato se elimina principalmente por vía renal y se debe utilizar con precaución cuando la posibilidad de insuficiencia renal existe. Debe ser considerado el descenso de la función renal con la edad.

Cuando la insuficiencia renal está presente Colistimetato puede utilizarse, pero se debe tener mayor precaución y la dosis debe ser reducida en proporción a la magnitud del deterioro.

La administración de cantidades de Colistimetato en exceso de la capacidad excretora renal dará lugar a niveles elevados en suero y puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, el inicio del ciclo que, de no reconocerse, puede conducir a una insuficiencia renal aguda, apagado renal, y una mayor concentración del antibiótico a niveles tóxicos en el cuerpo. En este punto, la interferencia de la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares puede ocurrir y resultar en debilidad muscular y apnea (*ver Sección Sobredosis*).

Los signos que indiquen el desarrollo de insuficiencia renal incluyen: disminución de la producción de orina, aumento de BUN y creatinina sérica y una disminución del aclaramiento de creatinina.

El tratamiento con Colistimetato debe suspenderse inmediatamente si aparecen signos de alteración de la función renal. Sin embargo, si es necesario restablecer el medicamento, la dosis debe ajustarse en consecuencia después de los niveles plasmáticos del fármaco han caído. (*Ver sección dosis y administración*)

Prescripción de Colistimetato inyectable, en ausencia de infección bacteriana demostrada o sospecha de infección bacteriana o indicaciones profilácticas es poco probable que proporcione beneficio al paciente y aumente el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ciertos antibióticos (aminoglucosidos y polimixina) también han reportado interferir con la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular.

En base a esta actividad reportada, no deben administrarse concomitantemente con Colistimetato excepto con una mayor precaución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.

Relajantes musculares curariformes, por ejemplo: Tubocurarina y otros fármacos, incluyendo éter, succinilcolina, galamina, decametonio, y citrato de sodio, potencian el efecto del bloqueo neuromuscular y deben utilizarse con extrema precaución en pacientes que están siendo tratados con Colistimetato.

Cefalotina sódica puede aumentar la nefrotoxicidad de Colistimetato. El uso concomitante de cefalotina sódica y Colistimetato debe evitarse.

Carcinogénesis, Mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

Estudio de carcinogenicidad a largo plazo en animales y estudio de toxicología genética no se ha realizado con Colistimetato sódico. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducibilidad en ratos a dosis de 93 mg/kg/día (0,3 veces la dosis máxima diaria en humanos cuando se basa en mg/m²).

Embarazo – Efectos teratogénicos:

Embarazo Categoría C

Colistimetato Sódico administrado por vía intramuscular durante la organogénesis a conejos a 4,15 y 9,3 mg/kg resulto en talipes varus en 2,6% y 2,9% de los fetos respectivamente. Estas dosis son de 0,25 y 0,55 veces la dosis humana diaria máxima basada en mg/m². Además, el aumento de la reabsorción se produjo a 9,3mg/kg. Colistimetato sódico no fue teratogénico en ratas a 4,15 o 9,3mg/kg. Estas dosis son 0,13 y 0,3 veces la dosis diaria máxima en humanos basada en mg/m². No existen estudios adecuados y bien definidos en mujeres embarazadas. Después que Colistimetato sódico se transfiere a través de la barrera placentaria en humanos deber ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres Lactante:

No se conoce si Colistimetato sódico se excreta en la leche materna humana. Sin embargo, Colistina sulfato se excreta por la leche materna humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando Colistimetato sódico se administra a mujeres en periodo de lactancia.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Colistimetato sódico no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otro reportes clínicos no identifico diferencias en las respuesta entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En la selección general de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa que suele comenzar en el extremo inferior del rango de dosificación que refleja el grado de frecuencia de la disminución hepática, renal o función cardiaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos.

Esta droga se conoce que se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones toxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminuida la función renal se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y **debe** controlar la función del riñón.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.**

Uso Pediátrico:

Estudio clínico de Colistimetato sódico se administró a la población pediátrica (neonatos, infantes, bebés y adolescentes). Aunque las reacciones adversas parecen similares en las poblaciones adultas y pediátricas, los síntomas subjetivos de toxicidad no pueden reportarse por los pacientes pediátricos. Se recomienda un estrecho monitoreo clínico de los pacientes pediátricos.

Información para los pacientes:

Los pacientes deben ser informados de que los fármacos antibacterianos incluyendo Colistimetato Inyectable solo debe utilizarse para tratar infecciones bacterianas que no tratan infecciones virales (por ejemplo, resfriado común). Cuando Colistimetato sódico se prescribe para el tratamiento de paciente con infecciones bacterianas se les debe decir que si bien es común sentirse pronto mejor, en el curso de la terapia con el medicamento se debe tomar exactamente como se indica. Saltarse la dosis o no completar el curso completo de la terapia puede disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no ser tratable con Colistimetato inyectable u otros fármacos en el futuro.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han reportado:

Gastrointestinal: Molestias gastrointestinales

Sistema Nervioso: Hormigueo en extremidades y lengua, dificultad para hablar, vértigo, mareos y parestesia.

Trastornos cutáneos: picazón generalizada, urticaria y erupción

Desviaciones de laboratorio: Aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina elevada y disminución del aclaramiento de creatinina.

Sistema Respiratorio: Dificultad respiratoria y apnea.

Sistema Renal: nefrotoxicidad y disminución del gasto urinario.

Trastornos varios: Fiebre

Sobredosis

La sobredosis con Colistimetato Sódico puede causar bloqueo neuromuscular caracterizado por parestesia, somnolencia, confusión, mareo, ataxia, nistagmo, trastornos del habla y apnea. Parestesia de los músculos respiratorios puede causar apnea, paro respiratorio y la muerte. La sobredosis con el medicamento también puede causar insuficiencia renal aguda que se manifiesta como una disminución de la diuresis y el aumento de las concentraciones séricas de BUN y de creatinina.

Como en cualquier caso de sobredosis de la terapia de Colistimetato sódico puede ser interrumpida y puede ser utilizada medidas generales de apoyo.

Se desconoce si Colistimetato sódico puede ser eliminado por hemodiálisis o diálisis peritoneal en los casos de sobredosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.**

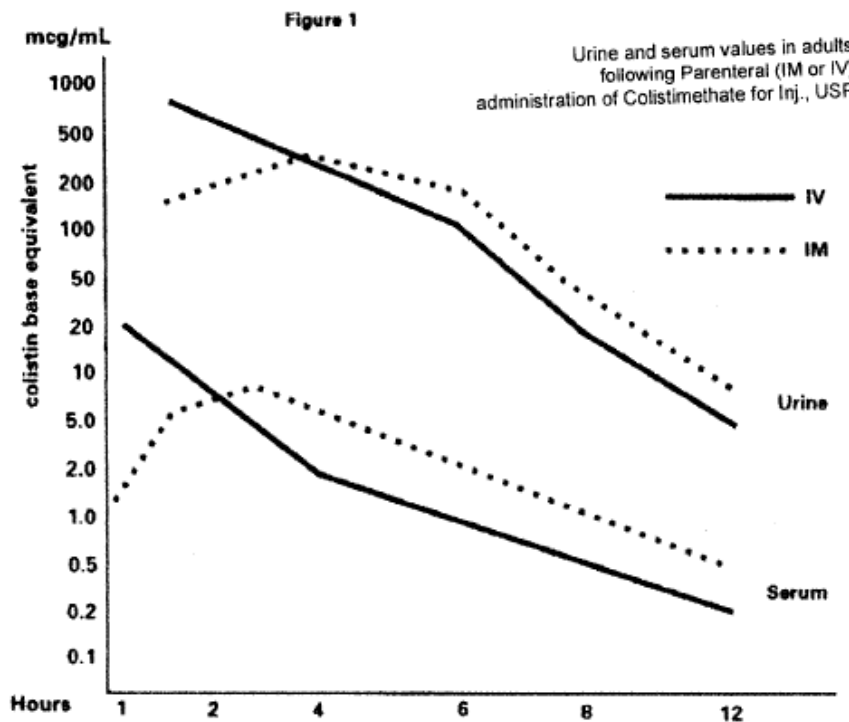
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: J01XB01.

Mecanismo de acción:

Las Polimixinas tienen porciones hidrofílicas y lipofílicas. Gracias a estas porciones se adhieren a fosfolípidos de las membranas celulares (principalmente fosfatidiletanolamina) destruyendo los mecanismos de transporte y las porciones osmóticas de las bacterias, perdiendo la permeabilidad selectiva, con escape de los metabolitos e inhibición de todo el proceso celulares.

Los niveles típicos en suero y orinas son los siguientes, dosis 150mg de Colistimetato IM o IV en sujetos adultos normales se muestran en la siguiente figura.



Valores en suero y orina en adulto por administración Parenteral (IM o IV) de Colistimetato inyectable.

Los niveles séricos más altos se observaron a los 10 minutos después de la administración IV. La concentración sérica disminuyó con la vida media de las siguientes horas ya sea por vía intravenosa o intramuscular en adultos y en la población pediátrica, incluyendo los bebés prematuros.

Los niveles medios de orina variaron de aproximadamente 270 µg/mL en horas a aproximadamente 15 µg/mL en horas después de la administración intravenosa y de 200 a alrededor de 25 µg/mL durante el periodo similar después de la administración intramuscular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLISTIMETATO DE SODIO LIOFILIZADO PARA
SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 U.I.**

Microbiología:

Colistimetato sódico es un agente activo que penetra y perturba la membrana celular bacteriana destruyéndola y provocando la muerte celular. Se ha demostrado tener actividad bactericidas contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* y en infecciones clínicas como se describen en *Indicaciones y Uso*.

Microorganismos gram-negativos Aerobios:

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Prueba de Sensibilidad:

Colistimetato sódico ya no aparece como un agente antibacteriano para las pruebas de rutina y presentación de informes por los laboratorios clínicos microbiológicos

Naturaleza y contenido del envase

Colistimetato Polvo liofilizado para solución inyectable se presenta en frasco ampolla con Colistimetato sódico equivalente a 150 mg de Colistina base activa.

Almacenar a no más de ~~(según lo autorizado en el registro sanitario)~~°C.

Almacenar la solución reconstituida entre según lo autorizado en el registro sanitario°C o a no más de ~~(según lo autorizado en el registro sanitario)~~°C por ~~(según lo autorizado en el registro sanitario)~~días.

Cualquier solución de infusión con Colistimetato sódico debe estar recién preparada y utilizada dentro de 24 horas

Fabricado por **Fresenius Kabi USA LLC, Merlose Park, IL.60160**

Bajo Licencia de Fresenius Kabi **Deutschland GmbH**

Importado y distribuido en Chile por Fresenius Kabi Chile Ltda.

Pintor Cicarelli 235, San Joaquín - Santiago