

REF: RF1820017/22 REG. ISP N° B-3006/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.

### 1.3.1 Folleto de información al profesional

Inyectable Intramuscular e Intravenoso

Fórmula:

Cada frasco ampolla con polvo para solución inyectable contiene:  
Colistimetato de sodio ..... 3.000.000 U.I.

Clasificación farmacológica:

Polimixinas

Código ATC:

J01XB01

Indicaciones Terapéuticas:

Colistimetato de sodio está indicado para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas producidas por gérmenes gram-negativos sensibles a Colistina, que no han respondido a otros tratamientos.

Colistimetato de sodio ha demostrado ser clínicamente efectivo en el tratamiento de infecciones debidas a los siguientes organismos gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*.

Colistimetato de sodio no está indicado para infecciones causadas por *Proteus* o *Neisseria*. Colistimetato de sodio puede ser utilizado para iniciar la terapia en infecciones serias que se sospeche son causadas por microorganismos gram-negativos y en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos patógenos gram-negativos susceptibles.

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:

Colistimetato de sodio es un profármaco de la Colistina.

REF: RF1820017/22                                      REG. ISP N° B-3006/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.

Colistina penetra en la membrana celular bacteriana, actuando como un agente de acción superficial, insertándose entre las capas lipídicas y proteicas de la membrana, modificando su permeabilidad, **siendo los efectos fisiológicos resultantes letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para bacteria aerobias Gram-negativas dotadas de membrana externa hidrofóbica.**

Microbiología:

Se ha demostrado que tiene actividad bactericida contra los siguientes microorganismos, tanto in vitro como in vivo (ver indicaciones).

Microorganismos aeróbicos gram-negativos:

*Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.*

**Resistencia**

**Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos fosfato de los liposacáridos 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.**

**Resistencia cruzada**

**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.**

Farmacocinética:

Se obtienen altas concentraciones séricas después de 10 minutos de la administración I.V. La concentración en suero declina con una vida media de 2-3 horas, después de la administración tanto intravenosa como intramuscular. Se obtuvieron los mismos datos tanto en adultos como en pediatría, incluyendo los niños prematuros.

Después de la administración intravenosa de 150 mg de Colistina, el nivel medio en orina es de alrededor de 270 µg/mL a las 2 horas y de alrededor de 15 µg/mL a las 8 horas, mientras que después de una inyección intramuscular, los niveles son de alrededor 200 µg/mL a las 2 horas y de alrededor de 25 µg/mL a las 8 horas.

La eliminación de la droga se produce principalmente por vía renal.

REF: RF1820017/22 REG. ISP N° B-3006/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.

**CONTRAINDICACIONES:**

Colistina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga, en pacientes con miastenia y pacientes con hipersensibilidad a otros antibióticos de la familia de las polimixinas.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Pacientes adultos y pediátricos. Administración Intravenosa o Intramuscular:

~~Colistina~~ **colistimetato de sodio** debe ser reconstituido con 2 mL de agua para inyectables o Cloruro de sodio al 0,9%, obteniéndose una solución que contiene 50 mg de Colistina (como Colistimetato)/ mL.

Durante la reconstitución se recomienda agitar suavemente y evitar la formación de espuma. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios en la coloración. Si esto sucede no deben ser utilizados.

**Las siguientes recomendaciones de dosis se formulan sobre la base de datos limitados de farmacocinética poblacional para pacientes en estado crítico**

Dosis:

En los individuos obesos, debe dosificarse de acuerdo al peso ideal del paciente.

La dosis diaria debe ser reducida en pacientes con daño renal:

**Adultos y adolescentes**

**Dosis de mantenimiento: 9 millones de UI/día 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).**

**El intervalo de tiempo más apropiado hasta la primera dosis de mantenimiento no ha sido establecido.**

**La modelación sugiere que, en algunos casos, se pueden necesitar dosis de carga y mantenimiento de hasta 12 millones de UI en pacientes con buena función renal. No obstante, la experiencia clínica con dichas dosis es extremadamente limitada y no se ha establecido su seguridad.**

---

REF: RF1820017/22 REG. ISP N° B-3006/23  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**3.000.000 U.I.**

**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 administrar las dosis dos veces al día.**

La velocidad de **perfusión** puede reducirse de acuerdo a la función renal del paciente.

Función renal	Grado de daño			
	<i>Normal</i>	<i>Ligero</i>	<i>Moderado</i>	<i>Considerable</i>
Creatinina plasmática (mg/mL)	0,7 – 1,2	1,3 – 1,5	1,6 – 2,5	2,6 – 4,0
Clearance de urea (% del normal)	80 – 100	40 – 70	25 – 40	10 - 25
<b>Dosificación</b>				
Colistina (mg)	100 – 150	75 – 115	66 – 150	100 - 150
Frecuencia diaria	4 a 2	2	2 ó 1	Cada 36 horas
Dosis diaria total (mg)	300	150 – 230	133 – 150	100
Dosis diaria aproximada (mg/kg/día)	5,0	2,5 – 3,8	2,5	1,5

**Hemodiálisis y hemo(dia)filtración continua**

---

REF: RF1820017/22 REG. ISP N° B-3006/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.

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 (2,2-2,3 MUI/día).

Días con HD: 3 MUI/día 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 colistimetato 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  $\leq$  40kg 75.000-150.000 UI/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 ha sido notificado 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.

Notas:

Los intervalos de tiempo pueden aumentarse en presencia de daño renal.

Cuando se administra Colistina por vía intravenosa, puede utilizarse:

REF: RF1820017/22 REG. ISP N° B-3006/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.

- Administración directa intermitente: Administrar lentamente la mitad de la dosis total diaria durante un periodo de 3 a 5 min, cada 12 horas.
- perfusión continua: Inyectar lentamente la mitad de la dosis total diaria durante un periodo de 3 a 5 minutos, agregar la otra mitad a una de las soluciones parenterales compatibles (ver más adelante) y administrar la perfusión intravenosa lentamente, comenzando 1 ó 2 horas después de la dosis inicial, durante las 22 a 23 horas siguientes.

Tabla de conversión de CMS

Colistimetato sódico (UI)	Colistimetato sódico (mg)	Actividad de Colistin Base (CBA) (mg) <sup>1</sup>
12.500	1	0.4
150.000	12	5
1.000.000	80	34
4.500.000	360	150
9.000.000	720	300

<sup>1</sup> Basado en una potencia declarada de colistimetato sódico de 12.500 UI/mg o 0,424 mg CBA/mg: tanto UI como mg/CBA son expresiones de potencia y sólo tienen una relación aproximada con la masa de colistimetato sódico

Soluciones compatibles:

- Agua para inyectables
- Cloruro de sodio 0,9%

No se dispone de datos suficientes con referencia a otras soluciones parenterales.

La solución de Colistina debe ser de preparación reciente.

La hidrólisis del Colistimetato aumenta significativamente cuando se reconstituye y se diluye por debajo de su concentración micelar crítica de aproximadamente 80.000 U.I. por mL.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida en el vial original, con una concentración  $\geq 80.000$  U.I./mL, durante 24 horas entre 2 y 8 °C. Las soluciones que se hayan diluido más allá del volumen original del vial y/o con una concentración  $< 80.000$  U.I./mL, deben utilizarse inmediatamente.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

REF: RF1820017/22 REG. ISP N° B-3006/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.

ADVERTENCIAS:

**Siempre que sea posible, se debe considerar la administración intravenosa concomitante de colistimetato 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 colistimetato 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 (> 6MUl/día) y de dosis de carga, así como para las poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal y población pediátrica) son limitados. El colistimetato de sodio sólo se debe administrar cuando los antibióticos comúnmente prescritos no sean eficaces o apropiados.**

La dosis máxima de Colistina no debería exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal.

Pueden presentarse trastornos neurológicos, parestesia o entumecimiento, hormigueo de las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos y enlentecimiento del habla.

Debería advertirse a los pacientes que no deben manejar vehículos u operar maquinaria peligrosa durante el tratamiento.

La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. No es necesario suspender la terapia, pero los pacientes deberían ser cuidadosamente controlados.

**Se ha comunicado alteración de la función renal, que suele ser posterior al uso de dosis intravenosas o intramusculares superiores a las recomendadas en pacientes con la función renal normal, o fallo al reducir la dosis intravenosa o intramuscular en pacientes con alteración de la función renal o cuando se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos. El efecto suele ser reversible al interrumpir la terapia. 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 colistimetato de sodio se debe ajustar de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. Los pacientes hipovolémicos o que reciben otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad causada por la colistina. 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 se debe sopesar frente**

REF: RF1820017/22 REG. ISP N° B-3006/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.

al riesgo potencialmente mayor de toxicidad renal.

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

#### Neurotoxicidad

Se ha notificado que las concentraciones séricas elevadas de colistimetato de sodio, que 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 vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. Se debe vigilar la parestesia perioral y la parestesia en las extremidades, puesto que son signos de sobredosis. El uso concomitante con relajantes musculares no despolarizantes o antibacterianos con similares efectos neurotóxicos también puede producir neurotoxicidad.

Una reducción de la dosis de colistimetato de sodio puede aliviar los síntomas.

#### Miastenia gravis

El colistimetato 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.

#### Administración intramuscular

Se han notificado casos de paro respiratorio tras la administración intramuscular de colistimetato de sodio. La insuficiencia renal aumenta las posibilidades de padecer apnea y bloqueo neuromuscular después de la administración de colistimetato de sodio.

La sobredosis puede causar insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (ver sobredosificación).

Se ha informado paro respiratorio después de la administración intramuscular de Colistina. El daño renal aumenta la probabilidad de presentación de apnea y bloqueo neuromuscular después de la administración de Colistina. Por lo tanto, es importante seguir las recomendaciones en cuanto a dosificación (ver: Dosis y administración en insuficiencia renal).

Se ha informado la presentación de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antimicrobianos, pudiendo variar de ligera a poner en peligro la vida. Es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea luego de la administración de agentes antimicrobianos.





**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.**

Puede utilizarse Colistina aun cuando el paciente presente su función renal disminuida, pero debe tenerse especial precaución y la dosis debe reducirse en proporción al daño de la función renal. La administración de Colistina en cantidades que excedan la capacidad excretoria renal puede producir niveles demasiado altos en suero y producir un mayor daño en la función renal, iniciando un ciclo que si no se reconoce, llevaría a una insuficiencia renal aguda, y finalmente a una concentración del antibiótico a niveles tóxicos. Si así sucede, puede producirse una interferencia de la transmisión de las uniones neuromusculares, debilidad muscular, apnea (ver sobredosis).

Los signos que indican el desarrollo de daño en la función renal incluyen disminución en el volumen de orina, aumento de BUN y de creatinina sérica y disminución del clearance de creatinina. Si aparecen estos signos, debe discontinuarse la administración de la droga. Si es necesario reinstaurar la medicación, debería ajustarse la dosis de acuerdo a la función renal una vez que los niveles de droga en sangre hayan disminuido.

**Interacciones de drogas:**

Se ha informado que algunos otros antibióticos (aminoglucósidos y polimixina) interfieren con la transmisión nerviosa a nivel de la unión neuromuscular. Basados en esta actividad, no deberían administrarse concomitantemente con Colistina excepto con la mayor precaución.

Los relajantes musculares curariformes (ej: tubocurarina) y otras drogas, incluido el éter, succinilcolina, galamina, decametonio y citrato de sodio, potencializan el bloqueo neuromuscular y deben administrarse con precaución en pacientes que reciben Colistina.

La cefalotina sódica puede aumentar la nefrotoxicidad de Colistina. Debe evitarse el uso concomitante de Colistina y cefalotina sódica.

**El tratamiento concomitante con colistimetato de sodio y macrólidos, tales como azitromicina y claritromicina, o con fluoroquinolonas como norfloxacin y ciprofloxacino, se debe realizar con precaución en pacientes con miastenia gravis**

**Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales en lo referente a carcinogenicidad y toxicidad genética. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas con dosis de 9,3 mg/kg/día (0,30 veces la dosis máxima humana expresada como mg/m<sup>2</sup>).

REF: RF1820017/22 REG. ISP N° B-3006/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
COLISTIMETATO DE SODIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  
3.000.000 U.I.

Embarazo – efectos teratogénicos:

Con la administración intramuscular de dosis de 4,15 y 9,3 mg/kg a conejos durante la organogénesis se produjo talipes varus en el 2,6% y 2,9% de los fetos, respectivamente. Estas dosis son 0,25 y 0,55 veces la dosis máxima diaria humana basada en mg/m<sup>2</sup>. Además, se presentó un aumento de la reabsorción con la dosis de 9,3 mg/kg. Colistina no fue teratogénica en ratas a la dosis de 4,15 y 9,3 mg/kg. Estas dosis son 0,13 y 0,30 veces la dosis máxima diaria humana basada en mg/m<sup>2</sup>.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Considerando que Colistina atraviesa la barrera placentaria en humanos, sólo debería utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No se sabe si colistimetato sódico se excreta por la leche humana. Sin embargo, como Colistina sulfato se excreta por la leche humana. **Debe evitarse la lactancia durante el tratamiento**

Pediatría:

Se administró colistimetato sódico a poblaciones pediátricas durante los ensayos clínicos (neonatos, infantes, niños y adolescentes). Aunque las reacciones adversas parecen ser similares a las que se presentaron en los adultos, los pacientes pediátricos no pueden informar los síntomas subjetivos. Se recomienda un estrecho monitoreo clínico cuando se administra Colistina a pacientes pediátricos.

Geriatría:

Los estudios clínicos realizados con Colistina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden en forma diferente a la de los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas no han identificado diferencia en las respuestas entre los jóvenes y los adultos mayores. En general, la elección de la dosis en los sujetos mayores debería hacerse con cautela, comenzando con la dosis más baja del rango, teniendo en cuenta el mayor compromiso hepático, renal o cardíaco, las enfermedades concomitantes y la utilización de otras drogas. Se sabe que muchas drogas son excretadas por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a estas drogas puede ser mayor en los pacientes con función renal deficiente. Como los pacientes mayores pueden presentar una disminución de la función renal, puede ser conveniente realizar un monitoreo de la misma.



