
	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

PRODUCTO	FECHA DE ACTUALIZACIÓN
COLISTINA –XELLIA Colistimetato Equivalente a Colistina base 150 mg/Vial	30-JUN-2021

INFORMACIÓN GENERAL			
NOMBRE	Colistimetato Equivalente a Colistina base 150 mg/Vial		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019-M-0015312 R1	VIGENCIA	2024-10-08
TITULAR	Biospifar S.A.	PAÍS DE ORIGEN	Dinamarca
FABRICANTE	Xellia Pharmaceuticals ApS		
CÓDIGO CUM	2006805602	CÓDIGO ATC	J01XB01
COMPOSICIÓN	Cada vial contiene Colistimetato sódico 384 mg , equivalentes a Colistina base 150 mg		
FORMA FARMACÉUTICA	Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable.		
PRESENTACIÓN	Caja con 10 Viales c/u contiene Colistimetato sódico 384 mg equivalentes a Colistina base 150 mg.		
CÓDIGO DE BARRAS/EAN 13	5704801000287	VIDA ÚTIL	36 Meses
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN	<p>Almacénese a temperatura no mayor a 30°C (Ver temperatura ambiente controlada USP).</p> <p>Almacene la solución reconstituida en el refrigerador entre 2° y 8°C (36° y 46°F) o entre 20° y 25°C (68 y 77°F) y utilícela en un plazo de 7 días.</p>		

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

INFORMACIÓN CLÍNICA Y FARMACOLÓGICA

INDICACIONES:

Tratamiento de infección pulmonar causada por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística. también está indicada para el uso de otras infecciones serias causadas por bacterias *gram negativas* cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva.

Colistimetato Equivalente a Colistina base 150 mg/Vial está indicado para el tratamiento de las infecciones agudas o crónicas ocasionadas por cepas sensibles de algunos bacilos *gram negativos*. Está particularmente indicado cuando las infecciones son causadas por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa*. Este antibiótico no está indicado para las infecciones causadas por *Proteus* o *Neisseria*. *Colistimetato* para Inyección ha demostrado ser clínicamente efectivo en el tratamiento de las infecciones causadas por los siguientes organismos gram negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

Colistimetato Equivalente a Colistina base 150 mg/Vial se puede utilizar para iniciar terapia en infecciones serias que se sospeche sean causadas por organismos *gram negativos* y en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos patógenos *gram negativos*.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamentos y mantener la efectividad de **Colistimetato Equivalente a Colistina base 150 mg/Vial** y de los demás medicamentos antibacterianos, se deberá utilizar solamente para tratar o prevenir las infecciones que se haya comprobado o que se sospeche fuertemente sean causadas por bacterias susceptibles. Cuando se cuenta con la información del cultivo y de la susceptibilidad, esta se deberá tener en cuenta al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de esta información, los patrones de epidemiología y de susceptibilidad locales pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad al colistimetato sódico o Polimixina B. Pacientes con miastenia gravis.


Use con extrema precaución en pacientes con porfiria.

Puede ocurrir nefrotoxicidad y neurotoxicidad si la dosis parenteral recomendada es excedida.

La dosis máxima diaria no deberá exceder los 5 mg/kg/día de Colistina base con una función renal normal.

Podrían presentarse alteraciones neurológicas transitorias. Estas incluyen parestesia o adormecimiento peribucal, hormigueo o formicación de las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareo y dificultad para hablar. Por estas razones, a los pacientes se les debe advertir de no conducir vehículos ni de utilizar maquinarias peligrosas mientras se encuentren en terapia. La reducción de la dosis podría aliviar los síntomas. No hay necesidad de discontinuar la terapia, pero estos pacientes deberán ser observados con especial atención.

Puede presentarse nefrotoxicidad y es probablemente un efecto dependiente de la dosis. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles después de la discontinuación del antibiótico.

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

La sobredosis puede producir como resultado insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (véase la sección SOBREDOSIS). Véase la sección de Interacciones del Medicamento sobre el uso concomitante con otros antibióticos y medicamentos curariformes.

Se ha reportado paro respiratorio después de la administración intramuscular de colistimetato sódico. La alteración de la función renal aumenta la posibilidad de apnea y de bloqueo neuromuscular después de la administración de colistimetato sódico. Por lo tanto, es importante seguir las guías de dosificación recomendadas. Véase la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN sobre el uso en presencia de disfunción renal.

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido Colistimetato para Inyección, y podría fluctuar en cuanto a su severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon conduciendo al sobrecrecimiento de *C. difficile*. *C. difficile* produce las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. La hipertoxina que produce las cepas de *C. difficile* causa aumento de la morbilidad y de la mortalidad, porque estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir de colectomía. Se deberá considerar la CDAD en todos los pacientes que se presenten con diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria la historia médica cuidadosa porque se ha reportado que la CDAD se presenta hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la CDAD, podría ser necesario discontinuar el uso actual de antibióticos contra *C. difficile*. Se deberá instituir el manejo apropiado de líquidos y electrolitos, suplementación proteínica, tratamiento de *C. difficile* con antibióticos y la evaluación quirúrgica según lo indicado clínicamente.


PRECAUCIONES

Generales

Como Colistimetato para Inyección es eliminado principalmente por medio de la excreción renal, se deberá utilizar con precaución cuando exista la posibilidad de alteración de la función renal. Se deberá considerar la disminución de la función renal con la edad avanzada.

Cuando se presenta una disfunción renal real, se puede utilizar Colistimetato para Inyección, pero se deberá ejercer precaución extrema y se deberá reducir la dosis en proporción al grado de disfunción. La administración de cantidades de Colistimetato para Inyección que excedan la capacidad excretora renal conduce a niveles altos en el suero y puede producir como resultado una alteración adicional de la función renal, dando inicio a un ciclo que, si no es identificado, puede conducir a insuficiencia renal aguda, paro renal y la concentración adicional del antibiótico a niveles tóxicos en el cuerpo. En este punto, podría presentarse interferencia de la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares y producir como resultado debilidad muscular y apnea (véase la sección de SOBREDOSIS).

Los signos que indican el desarrollo de alteración de la función renal incluyen: disminución de la producción de orina, aumento del BUN y de la creatinina sérica y reducción del aclaramiento de creatinina. La terapia con Colistimetato para Inyección se deberá discontinuar inmediatamente si se presentan signos de alteración de la función renal. Sin embargo, si es necesario re-instituir el medicamento, se deberá ajustar la dosis apropiadamente después de que los niveles del medicamento en el plasma hayan descendido (véase la sección de DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO

Se ha reportado también que algunos otros antibióticos (aminoglicósidos y polimixina) interfieren con la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular. Con base en esta actividad reportada, estos no se deberán administrar concomitantemente con Colistimetato para Inyección excepto si se ejerce precaución extrema.

Los relajantes musculares curariformes (p.ej. tubocurarina) y otros medicamentos, incluido éter, succinilcolina, galamina, decametonio y citrato de sodio, potencian el efecto de bloqueo neuromuscular y se deberán utilizar con precaución extrema en pacientes que estén siendo tratados con Colistimetato para Inyección.

La cefalotina sódica puede aumentar la nefrotoxicidad de Colistimetato para Inyección. Se deberá evitar el uso concomitante de cefalotina sódica y Colistimetato para Inyección.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de la carcinogenicidad en el largo plazo en animales ni estudios de la toxicología genética con colistimetato sódico. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la reproducción en las ratas con dosis de 9.3 mg/kg/día (0.30 veces la dosis humana diaria máxima basada en mg/m²).

EMBARAZO

Efectos Teratogénicos


Embarazo Categoría C: Colistimetato sódico administrado intramuscularmente durante la organogénesis a conejos con dosis de 4.15 y 9.3 mg/kg produjo como resultado talipes varo en el 2.6% y el 2.9% de los fetos, respectivamente. Estas dosis son 0.25 y 0.55 veces la dosis humana diaria máxima basada en mg/m². Adicionalmente, se presentó aumento de la reabsorción con 9.3 mg/kg. Colistimetato sódico no fue teratogénico en las ratas con dosis de 4.15 ó 9.3 mg/kg. Estas dosis son 0.13 y 0.30 veces la dosis humana diaria máxima basada en mg/m². No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Como colistimetato sódico es transferido a través de la barrera placentaria en los humanos, se deberá utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

MADRES LACTANTES

Se desconoce si colistimetato sódico es excretado en la leche materna humana. Sin embargo, el sulfato de colistina es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto se deberá ejercer precaución cuando se administre colistimetato sódico a mujeres lactantes.

USO GERIÁTRICO

Los estudios clínicos de colistimetato sódico no incluyeron números suficientes de sujetos con edades de 65 años y mayores para determinar si estos responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. La demás experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en cuanto a las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis en los pacientes adultos mayores se debe realizar con precaución, empezando usualmente en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de patologías concomitantes o de otras terapias medicamentosas. Se sabe que este medicamento es excretado sustancialmente por los riñones, y que el riesgo de

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en los pacientes con alteración de la función renal. Como es más probable que los pacientes adultos mayores presenten disminución de la función renal, se deberá ejercer precaución en la selección de la dosis, y podría ser de utilidad monitorear la función renal.

USO PEDIÁTRICO

En estudios clínicos, se administró colistimetato sódico a la población pediátrica (neonatos, bebés, niños y adolescentes). Aunque las reacciones adversas parecen ser similares en los adultos y en las poblaciones pediátricas, es posible que los pacientes pediátricos no reporten síntomas subjetivos de toxicidad. Se recomienda el monitoreo clínico exhaustivo de los pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Gastrointestinales: molestias gastrointestinales

Sistema Nervioso: hormigueo en las extremidades y en la lengua, dificultad para hablar, mareo, vértigo y parestesia.

Integumentarias: picazón generalizada, urticaria y sarpullido.

El Cuerpo como un Todo: fiebre

Desviaciones de Laboratorio: aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), elevación de la creatinina y disminución del aclaramiento de creatinina

Sistema Respiratorio: distrés respiratorio y apnea

Sistema Renal: nefrotoxicidad y disminución de la producción de orina

SOBREDOSIS

La sobredosis con colistimetato sódico puede causar bloqueo neuromuscular caracterizado por parestesia, letargia, confusión, mareo, ataxia, nistagmos, desórdenes del habla y apnea. La parálisis de la musculatura respiratoria puede conducir a apnea, paro respiratorio y a la muerte. La sobredosis del medicamento puede causar también falla renal aguda, manifestada como disminución de la producción de orina y aumento de las concentraciones séricas del BUN y de la creatinina.

Como en cualquier caso de sobredosis, se deberá discontinuar la terapia con colistimetato sódico y se deberán emplear medidas de soporte general. Se desconoce si colistimetato sódico puede ser eliminado por hemodiálisis o por diálisis peritoneal en los casos de sobredosis.


DOSIFICACIÓN I.V.

Pacientes adultos y pediátricos – Administración Intravenosa: **Colistimetato Equivalente a Colistina base 150 mg/Vial** | se deberá administrar en 2 – 4 dosis divididas en niveles de dosificación de 2.5 a 5 mg/kg de Colistina base por día en los pacientes con una función renal normal, dependiendo de la severidad de la infección.

En los individuos obesos, la dosis deberá basarse en el peso corporal ideal.

En presencia de disfunción renal se deberá reducir la dosis diaria. Las modificaciones de la dosis en presencia de disfunción renal se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1. Modificación Sugerida de los Esquemas de Dosificación de **Colistimetato Equivalente a Colistina base 150 mg/Vial** para Inyección en Adultos con alteración de la Función Renal.

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

Función Renal	Grado de Disfunción			
	Normal	Leve	Moderada	Considerable
Creatinina en plasma, mg/100 mL	0.7–1.2	1.3–1.5	1.6–2.5	2.6–4.0
Aclaramiento de urea, % de lo normal	80–100	40–70	25–40	10–25
Dosis unitaria de Colistina base, mg	100–150	75–115	66–150	100–150
Frecuencia, veces/día	4 a 2	2	2 o 1	Cada 36 h
Dosis diaria total, mg Colistina base	300	150–230	133–150	100
Dosis diaria aproximada, mg/kg/día Colistina base	5.0	2.5–3.8	2.5	1.5

Nota: la dosis unitaria sugerida es de 2.5–5 mg/kg Colistina base; sin embargo, el intervalo de tiempo entre las inyecciones se deberá aumentar en presencia de alteración de la función renal.

DOSIFICACIÓN COLISTINA INHALADA

La Colistina en aerosol se usa en los pacientes con fibrosis quística (FQ)^{1, 2}. La literatura indican que la colistina en aerosol tiene beneficio en el tratamiento de la neumonía bacteriana por microorganismos multirresistente (MDR)^{3, 4, 5}.

La dosis de colistina nebulizada utilizado en la mayoría de los estudios revisados es 1 a 3 millones de UI (30 - 100 mg colistina base activa-CBA) dos o tres veces al día, según la indicación.

ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA

Administración Intermittente Directa – Inyecte lentamente la mitad de la dosis diaria durante un periodo de 3–5 minutos cada 12 horas.

Infusión Continua – Inyecte lentamente la mitad de la dosis diaria total en un periodo de 3–5 minutos.

Adicione la mitad restante de la dosis diaria total a uno de los siguientes soluciones: NaCl al 0.9% ; Dextrosa al 5% ; Dextrosa al 5% en NaCl 0.9%; Lactato de Ringer

Administre la segunda mitad de la dosis diaria con una infusión intravenosa lenta, empezando 1 – 2 horas después de la dosis inicial, durante las siguientes 22–23 horas. En presencia de alteración de la función renal, reduzca el índice de infusión dependiendo del grado de disfunción renal.

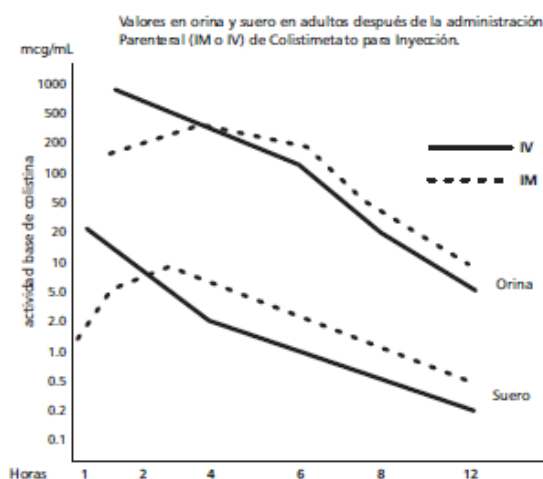
La selección de la solución intravenosa y del volumen a emplear la determinan los requerimientos de manejo de líquidos y electrolitos.

INHALACION

Cada dosis de colistina se reconstituye en solución salina normal, para obtener una solución isotónica, y cada dosis debe ser nebulizada inmediatamente después de la reconstitución.

INFORMACION FARMACOLOGICA

Los niveles típicos en suero y orina después de la dosis única de Colistimetato para Inyección IM o IV en sujetos adultos normales se presentan en la Figura 1.



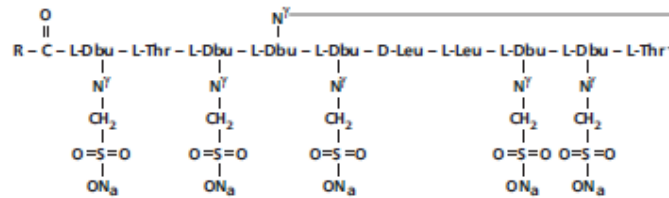
Se obtuvieron niveles en suero más altos a los 10 minutos después de la administración IV. La concentración en suero declinó con una vida media de 2–3 horas después de la administración intravenosa o intramuscular en adultos y en la población pediátrica, incluidos bebés prematuros. Los niveles promedio en orina fluctuaron entre aproximadamente 270 mcg/mL a las 2 horas y aproximadamente 15 mcg/mL a las 8 horas después de la administración intravenosa y entre 200 y aproximadamente 25 mcg/mL durante un periodo similar después de la administración intramuscular.

Microbiología

Colistimetato sódico es un agente activo en la superficie que penetra y altera la membrana celular bacteriana. Se ha demostrado que tiene actividad bactericida contra la mayoría de cepas de los siguientes microorganismos. **Microorganismos aerobios gram–negativos:** *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

INFORMACION FARMACEUTICA

Colistimetato sódico es un antibiótico polipéptido (Profármaco). La fórmula empírica es $C_{58}H_{105}N_{16}Na_5O_{28}S_5$ y la fórmula estructural se representa a continuación:



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

El medicamento es suministrado en frascos que contienen colistimetato sódico (equivalente a 150 mg de colistina base por frasco)

TIEMPO DE VIDA UTIL: Treinta y seis meses a partir de la fecha de fabricación

RECONSTITUCION.

Colistimetato Equivalente a Colistina base 150 mg/Vial se debe reconstituir con 2 mL de Agua Estéril para Inyección USP. La solución reconstituida ofrece una concentración equivalente a 75 mg/mL de Colistina base.

Durante la reconstitución, agite suavemente el frasco para evitar la formación de espuma.

Los productos medicamentosos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar presencia de material particulado y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Si se observan estas condiciones, no se deberá utilizar el producto.

SOLUCIONES PARA INFUSIÓN

NaCl al 0.9%

Dextrosa al 5%

Dextrosa al 5% en NaCl 0.9%

Solución de Lactato de Ringer


Material de envase Bolsas de Infusión en PVC

Toda solución para infusión que contenga colistimetato sódico se deberá preparar de forma fresca y no se deberá utilizar por más de 24 horas.

No se cuenta con información suficiente sobre la recomendación de uso para Inyección con otros medicamentos o con otras soluciones para infusión diferentes a las arriba citadas.

La colistina 1,5 mg / ml fue visualmente compatible con concentraciones únicas de otros 9 productos antimicrobianos* durante la inyección simulada en el sitio Y a 26 °C sin protección contra la luz durante al menos 1 hora.⁶

* cefoperazona-sulbactam, ceftazidima, ertapenem, fosfomicina, imipenem-cilastatina, linezolid, meropenem, piperacilina-tazobactam, vancomicina

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

Soluciones compatibles no compatibles.

La adición a soluciones de colistimetato de sodio de otros antibióticos tales como eritromicina, tetraciclina o cefalotina puede producir precipitación.

- 1 Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:434–40
- 2 Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, van Koningsbruggen S, Grasemann H. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006Feb;57(2):306-11
- 3 Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005;9: R53–9
- 4 Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH, Kwa ALH, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect Dis* 2005;41:754–7
- 5 Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008; 102:407–12.
6. Wasan Katip *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 74, Issue 14, 15 July 2017, Pages 1099–1102