

COLIS-TEK
(colistimetato de sódio equivalente a 150 mg de colistina
base)

Pó Liofilizado para Solução Injetável

Opem Representação Importadora Exportadora e
Distribuidora Ltda

Colis-tek

colistimetato de sódio 150mg

APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável

Caixa com 1 frasco-ampola

PARA USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

360 mg de colistimetato de sódio equivalente a 150 mg de colistina base.

A equivalência entre mg e UI para o colistimetato de sódio é:

1mg de colistimetato de sódio corresponde aproximadamente a 12.500 UI

360 mg de colistimetato de sódio corresponde aproximadamente a 4.500.000 UI

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Colis-tek é indicado para o tratamento de infecções agudas e crônicas provocadas por cepas sensíveis de certos bacilos gram-negativos. É indicado particularmente quando a infecção é causada por cepas sensíveis de *Pseudomonas aeruginosa*. Este antibiótico não é indicado para infecções causadas por *Proteus* ou *Neisseria*. O colistimetato de sódio foi comprovado como sendo clinicamente eficaz no tratamento de infecções causadas pelos seguintes organismos gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Colis-tek pode ser usado para iniciar a terapia em infecções graves onde há suspeita de organismos gram-negativos e no tratamento de infecções por bacilos patogênicos gram-negativos suscetíveis.

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos e manter a eficácia de colistimetato de sódio e outros fármacos antibacterianos, Colis-tek deve ser usado apenas para tratar infecções confirmadas ou com grande suspeita de serem provocadas por bactérias. Quando tiver informação sobre a cultura e sensibilidade, ela deve ser considerada na seleção ou modificação da terapia antibacteriana. Na ausência de tais dados, os padrões epidemiológicos e de sensibilidade locais podem contribuir para a seleção empírica da terapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Clinicamente, o colistimetato de sódio tem sido de particular valor terapêutico em infecções agudas e crônicas do trato urinário causadas por linhagens sensíveis de *Pseudomonas aeruginosa*. O colistimetato de sódio é clinicamente efetivo no tratamento de infecções devidas a outros bacilos gram-negativos que se tornaram resistentes aos antibióticos de amplo espectro.

O colistimetato de sódio tem sido utilizado para tratar bacteriúria e outras infecções urinárias em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre. Todavia, em vista da evidência de possíveis efeitos embriotóxicos e teratogênicos do colistimetato de sódio em coelhas grávidas, deve-se tomar cuidado com o uso desta droga em mulheres grávidas.

Os resultados de eficácia podem ser encontrados nas literaturas abaixo:

P. Koomanachai, S. Tiengrim, P. Kiratisin, V. Thamlikitkul – International Journal of Infectious Diseases.

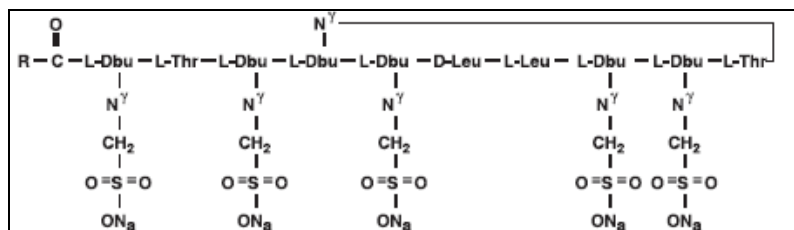
Matthew E. Falagas and Sofia K. Kasiakou – Clinical Infectious Diseases 2005;42:1819.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cada frasco contém colistimetato de sódio ou colistina metassulfonato pentassódico (150 mg de colistina base). O colistimetato de sódio é um antibiótico polipetídeo com um peso molecular aproximado de 1750.

A fórmula empírica é $C_{58}H_{105}N_{16}Na_5O_{28}S_5$ e a fórmula estrutural está representada abaixo:

Figura 1:



Dbu é o ácido 2,4-diaminobutanoico, R é o 5-metilheptil em colistina A e 5-metiltexil em colistina B.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Antibiótico da família das polimixinas, também conhecido como Polimixina E e sua ação se dá combatendo infecções de diversas origens.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

MICROBIOLOGIA: colistimetato de sódio é um agente de superfície que penetra e rompe a membrana da célula bacteriana. Foi demonstrado que tem atividade bactericida contra a maioria das cepas dos seguintes micro-organismos, em infecções *in vitro* e na clínica.

MICROORGANISMOS AERÓBICOS GRAM-NEGATIVOS: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Pseudomonas aeruginosa*.

TESTES DE SENSIBILIDADE: colistimetato de sódio não está mais listado como um antimicrobiano para teste de rotina e não é reportado em laboratórios de microbiologia clínica.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

O colistimetato de sódio é um antibiótico do grupo das polimixinas (também conhecido como Polimixina E), derivado de *Bacillus polymixa var. colistinus*. É um polipeptídeo e é ativo contra diversas cepas aeróbicas Gram-negativas.

Os antibióticos da classe das polimixinas são agentes de superfície e agem através da adesão à membrana celular da bactéria, o que altera sua permeabilidade e provoca a morte bacteriana. As polimixinas são agentes bactericidas eficazes contra diversas bactérias Gram-negativas com uma membrana externa hidrofóbica.

O colistimetato de sódio possui atividade bactericida contra os seguintes bacilos anaeróbios gram-negativos: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp. Os pontos de inflexão para resistência e susceptibilidade são:

Susceptível (S) 4mg/L

Resistente (R) 8mg/L

Os Gram-negativos aeróbios resistentes ao colistimetato de sódio incluem: *Brucella* sp., *Burkholderia cepacia* e espécies relacionadas, *Neisseria* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp. e os anaeróbios incluem o *Bacteroides fragilis*.

RESISTÊNCIA E RESISTÊNCIA CRUZADA

Resistência ao colistimetato de sódio é rara, todavia foi relatada a aquisição de resistência por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide em cerca de 3%, portanto os testes de susceptibilidade devem ser efetuados em pacientes tratados por períodos prolongados.

Estudos *in vitro* também indicaram a aquisição de resistência por algumas cepas de *Salmonella* e *E. coli*, sendo que o mecanismo da resistência parece envolver a modificação de lipopolissacarídeos dos grupos fosfato da parede celular. Isso é corroborado pelo fato de certos microorganismos naturalmente resistentes ao colistimetato de sódio como *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cepacia* apresentarem substituição completa de seus grupos lipopolissacarídeos.

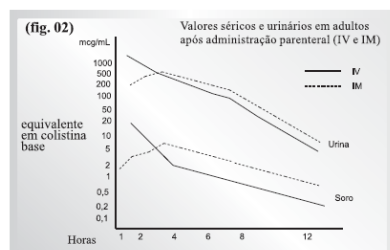
RESISTÊNCIA CRUZADA

As polimixinas, incluindo o colistimetato de sódio, possuem um mecanismo de ação diferente ao comparar com outros antibióticos e há evidências que demonstram que bactérias Gram-negativas resistentes a outros antibióticos podem ser sensíveis ao colistimetato de sódio. A resistência às polimixinas não é cruzada com outros grupos de antibióticos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A figura abaixo mostra o comportamento farmacocinético do colistimetato de sódio após administração parenteral:

Figura 2:



Níveis mais elevados foram obtidos em 10 minutos após administração IV. A concentração sérica declinou com uma meia-vida de 2-3 horas após administração intravenosa ou intramuscular em adultos e crianças, incluindo neonatos prematuros. O colistimetato de sódio é transferido através da barreira placentária e níveis sanguíneos de 1 mcg/mL são obtidos no feto após administração intravenosa à mãe.

Os níveis urinários médios variam de cerca de 270 mcg/mL em 2 horas para até 15 mcg/mL em 8 horas após administração intravenosa e de 200 até 25 mcg/mL durante um período similar após administração intramuscular.

DISTRIBUIÇÃO

Em um estudo onde pacientes de fibrose cística receberam 5 a 7 mg/Kg/dia em doses divididas administradas como infusão IV, a C_{max} foi de 21,4 ± 5mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de 2,8 ± 1,8 mg/L.

A C_{max} no steady-state foi de 23 ± 6 mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de 4,5 ± 4mg/L.

Em outro estudo onde pacientes de fibrose cística receberam 2.000.000 UI a cada 8 horas por 12 dias, a C_{max} foi de 12,9 mg/L (5,7 - 29,6 mg/L) e a C_{min} foi de 2,76 mg/L (1,0 - 6,2 mg/L).

Em voluntários sadios recebendo 150 mg de colistimetato de sódio equivalente a aproximadamente 2.000.000 UI por injeção em bolus, os níveis séricos de pico de 18 mg/L foram observados após 10 minutos.

O volume de distribuição foi calculado com 0,09 L/Kg em um estudo único com pacientes de fibrose cística.

BIOTRANSFORMAÇÃO

O colistimetato de sódio converte-se em sua base *in vivo*.

Aproximadamente 80% da dose parenteral é recuperada inalterada na urina. Não há excreção biliar.

ELIMINAÇÃO

Após administração IV, a excreção é primariamente renal com 40% de uma dose parenteral recuperada na urina em 8 horas e cerca de 80% em 24 horas. A dose deve ser reduzida em casos de pacientes com comprometimento renal de modo a prevenir acumulação.

A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,5 horas após administração IV para adultos saudáveis. Isto é comparável com uma meia-vida de eliminação de $3,4 \pm 1,4$ horas quando pacientes de fibrose cística receberam uma infusão única de 30 minutos via IV. A cinética do colistimetato de sódio parece similar em todos os grupos de pacientes onde a função renal esteja normal.

TOXICOLOGIA

Toxicidade aguda: A DL_{50} intravenosa foi de 41,5 mg/Kg em cães e 39 mg/Kg em camundongos, a toxicidade intramuscular foi de 42 mg/Kg em cães e 267 mg/Kg no camundongo.

Toxicidade subaguda: Em coelhos albinos e cães beagle, doses IV de 5,10 e 20 mg/Kg por 28 dias resultaram em níveis elevados de nitrogênio sanguíneo e urinário no cão (grupo de dose de 10 mg/Kg/dia) e em ambos os grupos na dose de 20 mg/Kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Colis-tek é contraindicado para pacientes com um histórico de hipersensibilidade ao colistimetato de sódio. Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a quantidade de acetilcolina liberada a partir da junção neuromuscular pré-sináptica e, portanto, não deve ser utilizado em pacientes com miastenia gravis.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco para mulheres grávidas (ANVISA-RE 1548/03): D

A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida.

Há evidências que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária e conseqüentemente há potencial para toxicidade fetal se administrado durante a gravidez. Estudos animais não demonstraram teratogenicidade; assim, o uso de colistimetato de sódio durante a gravidez só deve ser feito avaliando-se fator de risco - benefício.

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, portanto a amamentação não é recomendada durante o tratamento com colistimetato de sódio.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A dose diária máxima não deve exceder 5 mg/Kg/dia (2,3 mg/lb) com função renal normal.

Podem ocorrer distúrbios neurológicos temporários. Eles incluem parestesia circunscrita ou dormência, tinido ou formigamento das extremidades, prurido generalizado, vertigem, tontura e arrastamento da fala. Por estas razões, os pacientes devem ser advertidos para não conduzirem veículos ou máquinas durante o tratamento. A redução da dose pode aliviar os sintomas. Não há necessidade de interrupção do tratamento, mas tais pacientes devem ser observados com cuidados particulares.

Pode ocorrer nefrotoxicidade e provavelmente é um efeito dependente da dose de colistimetato de sódio. Estas manifestações de nefrotoxicidade são reversíveis após a interrupção do antibiótico.

A superdosagem pode resultar em insuficiência renal, fraqueza muscular e apnéia.

Foi relatada parada respiratória após a administração intramuscular de colistimetato de sódio. A insuficiência renal aumenta a possibilidade de apnéia e bloqueio neuromuscular após a administração de colistimetato de sódio. Assim, é importante seguir os regimes de dose recomendados.

Foi relatada colite pseudomembranosa com quase todos os agentes antimicrobianos e pode variar em gravidade deste de um caso leve ao risco de vida. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

O tratamento com os agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de *Clostridia*. Estudos indicam que uma toxina produzida pela *Clostridium difficile* é a causa primária de “colite associada a antibióticos”.

Após estabelecer o diagnóstico de colite pseudomembranosa, devem ser iniciadas medidas terapêuticas adequadas. Geralmente os casos leves de colite pseudomembranosa respondem apenas com a interrupção da terapia medicamentosa. Nos casos moderados a graves, devem-se administrar fluidos e eletrólitos, suplementação de proteínas e tratamento com antibiótico clinicamente eficiente contra colite causada pela *Clostridium difficile*.

PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser orientados que os antibióticos incluindo o colistimetato de sódio devem ser usados apenas para tratar infecções bacterianas.

Eles não tratam infecções virais (p.ex., resfriado comum). Quando o colistimetato de sódio é prescrito para tratar uma infecção bacteriana, os pacientes devem ser avisados que embora seja comum se sentir melhor no início do curso da terapia, a medicação deve ser usada exatamente como foi orientado.

Pular doses ou não terminar o curso completo da terapia pode (1) reduzir a eficácia do tratamento imediato e (2) aumentar a probabilidade de que as bactérias desenvolvam resistência e não serão mais passíveis de serem tratadas com colistimetato de sódio ou outros fármacos antibacterianos no futuro.

Como o colistimetato de sódio é eliminado principalmente através de excreção renal, ele deve ser usado com cuidado quando existir a possibilidade de função renal comprometida. O declínio na função renal com o avanço da idade deve ser considerado.

Quando o comprometimento renal estiver presente, colistimetato de sódio pode ser usado, mas deve-se ter muito cuidado e a dose deve ser reduzida na proporção da extensão do comprometimento. A administração de quantidades excessivas de colistimetato de sódio além da capacidade de excreção dos rins aumentará os níveis séricos e pode resultar em mais comprometimento da função renal, iniciando um ciclo que se não for identificado, pode levar a insuficiência renal aguda, falência renal e concentrações posteriores do antibiótico a níveis tóxicos no corpo. Neste ponto, pode ocorrer interferência da transmissão nervosa para as junções neuromusculares e resultar em fraqueza muscular e apnéia.

Os sinais que indicam o desenvolvimento de comprometimento da função renal incluem: diminuição do fluxo urinário, elevação de BUN e creatinina sérica e clearance reduzido da creatinina. A terapia com colistimetato de sódio deve ser imediatamente descontinuada se ocorrerem sinais de comprometimento da função renal. Entretanto, se for necessário reiniciar o medicamento, a dose deve ser ajustada adequadamente após os níveis plasmáticos terem caído.

É improvável que prescrever colistimetato de sódio na ausência de uma infecção bacteriana confirmada ou a suspeita desta infecção ou uma indicação profilática seja benéfica ao paciente e aumenta o risco do desenvolvimento de bactérias resistente ao fármaco.

CARCINOGÊNESE, MUTAGÊNESE, COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade de longo prazo em animais e estudos de toxicologia genética com colistimetato de sódio.

Não existem efeitos adversos sobre a fertilidade ou reprodução em ratos em doses de 9,3 mg/Kg/dia (0,30 vezes a dose máxima diária para humanos quando baseada em mg/m²).

GRAVIDEZ - EFEITOS TERATOGÊNICOS

Colistimetato de sódio administrado por via intramuscular durante a organogênese em coelhos em 4,15 e 9,3 mg/Kg resultou em talipe varo em 2,6% e 2,9% dos fetos, respectivamente. Estas doses eram 0,25 e 0,55 vezes a dose máxima diária para humanos baseadas em mg/m². Além disso, ocorreu reabsorção maior em 9,3 mg/Kg. Colistimetato de sódio não foi teratogênico em doses nas doses de 4,15 ou 9,3 mg/Kg.

Estas doses eram 0,13 e 0,30 vezes a dose máxima diária para humanos baseadas em mg/m². Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como o colistimetato de sódio é transferido pela barreira placentária em humanos, ele deve ser usado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

MULHERES AMAMENTANDO

O sulfato de colistina é excretado no leite materno. Portanto, deve-se ter cuidado quando colistimetato de sódio for administrado a mulheres amamentando.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco para mulheres grávidas (ANVISA-RE 1548/03): D

A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida.

Há evidências que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária e conseqüentemente há potencial para toxicidade fetal se administrado durante a gravidez. Estudos em animais não demonstraram teratogenicidade, assim, o uso de Colis-tek durante a gravidez só deve ser feito avaliando-se fator de risco - benefício.

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, portanto a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Colis-tek.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

USO GERIÁTRICO

Estudos clínicos de colistimetato de sódio incluíram números suficientes de pessoas de idade 65 ou acima para determinar se eles respondem diferentemente das pessoas mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre pessoas idosas e jovens. Em geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, iniciando na dose menor da faixa de dose, refletindo a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. Este medicamento é substancialmente excretado pelos rins, e o risco de reações tóxicas deste medicamento pode ser maiores em pacientes com comprometimento da função renal. Como os pacientes idosos são mais propensos a apresentarem função renal comprometida, deve-se ter cuidado na seleção da dose e pode ser útil monitorar a função renal.

USO PEDIÁTRICO

Em estudos clínicos, colistimetato de sódio foi administrado à população pediátrica (neonatos, bebês, crianças e adolescentes). Embora as reações adversas sejam similares nas populações de adultos e crianças, os sintomas subjetivos de toxicidade podem não ter sido reportados pelos pacientes pediátricos. É recomendado o monitoramento clínico de perto dos pacientes pediátricos.

EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS

Foi reportada neurotoxicidade, caracterizada por tontura, confusão ou distúrbios visuais após a administração parenteral.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi relatado que certos outros antibióticos (aminoglicosídeos e polimixina) podem interferir com a transmissão nervosa na junção neuromuscular. Com base nesta atividade reportada, estes não devem ser administrados concomitantemente com Colis-tek, exceto se grande cuidado for exercido.

Relaxantes musculares curariformes (ex.: turbocurarina) e outros fármacos, incluindo succinilcolina, galamina, decametônio e citrato de sódio potencializam o efeito de bloqueio neuromuscular e devem ser utilizados com extremo cuidado em pacientes tratados com Colis-tek.

Cefalotina sódica pode potencializar a nefrotoxicidade do colistimetato de sódio. O uso concomitante de cefalotina sódica e Colis-tek deve ser evitado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura entre 15°C a 30°C, protegido da luz, e umidade, em sua embalagem original.

Observar o prazo de validade no rótulo, que é de 36 meses após a data de fabricação.

A solução para infusão contendo colistimetato de sódio deve ser recém-preparada e deve ser usada em até 24 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, reconstituir o produto imediatamente.

Após reconstituição, este medicamento pode ser utilizado em até 7 dias se armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8 °C.

Antes da reconstituição o produto é um pó de coloração branca ou levemente bege.

Após a reconstituição a solução é clara e límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Colis-tek é fornecido em frascos contendo colistimetato de sódio equivalente a 150 mg de colistina base por frasco.

RECONSTITUIÇÃO: O frasco de 150 mg deve ser reconstituído com 3 mL de água estéril para injeção USP. A solução reconstituída fornece uma solução de 50 mg/mL de colistina base.

Durante a reconstituição, agite levemente para evitar formação de grumos.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco permitirem. Se estas condições forem observadas, o produto não deve ser usado.

DOSE: PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR: Colis-tek pode ser administrado em 2 a 4 doses divididas em doses entre 2,5 e 5 mg/Kg ao dia para pacientes com função renal normal, dependendo da gravidade da infecção.

Em pessoas obesas, a dose deve ser baseada no peso corporal ideal.

A dose diária deve ser reduzida na presença de comprometimento renal. As modificações da dose na presença de comprometimento renal estão apresentadas na Tabela 1.

A dose máxima diária não deve exceder 5 mg/Kg/dia (2,3 mg/lb) com uma função renal normal..

TABELA 1: Sugestão de modificação de esquemas de dosagem de colistimetato de sódio em adultos com função renal prejudicada.

Grau de Comprometimento

	Normal	Leve	Moderado	Considerável
Creatinina Plasmática mg/100 mL	0,7 a 1,2	1,3 a 1,5	1,6 a 2,5	2,6 a 4
Clearance da uréia % do normal	80 a 100	40 a 70	25 a 40	10 a 25
Dose unitária de colistimetato de sódio, mg	100 a 150	75 a 115	66 a 150	100 a 150
Frequência vezes/dia	4 a 2	2	2 ou 1	Cada 36 horas
Dose diária total, mg	300	150 a 230	133 a 150	100
Dose diária aproximada, mg/Kg/dia	5	2,5 a 3,8	2,5	1,5

Nota: A dose sugerida é de no máximo 5,0 mg/Kg/dia; todavia, o INTERVALO de tempo entre as injeções deve ser aumentado na presença de função renal prejudicada.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

1. Administração Direta Intermitente - Injetar lentamente metade da dose diária total por um período de 3 a 5 minutos a cada 12 horas.

2. Infusão contínua - Injetar lentamente metade da dose diária total por 3 a 5 minutos. Adicionar a metade remanescente da dose diária total de Colis-tek a uma das seguintes soluções:

NaCl 0,9%

Dextrose 5% em NaCl 0,9%

Dextrose 5% em água

Dextrose 5% em NaCl 0,45%

Dextrose 5% em NaCl 0,225%

Solução de Ringer Lactato

Solução de açúcar invertido 10%

Não existem dados suficientes para recomendar o uso de Colis-tek com outros fármacos ou além das soluções para infusão listadas acima.

Administrar por infusão endovenosa lenta iniciando 1 a 2 horas após a dose inicial, durante as próximas 22 ou 23 horas numa taxa de 5 a 6 mg/h na presença de função renal normal. Na presença de função renal comprometida, reduzir a taxa de infusão dependendo do grau de insuficiência renal.

A escolha de solução intravenosa e o volume a ser utilizado são guiados pelo requerimento de fluido e gerenciamento de eletrólitos para cada paciente. Não existe um volume específico e deve ser definido pelo médico.

Qualquer solução para infusão contendo Colis-tek deve ser recém preparada e deve ser usada em até 24 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

GASTRINTESTINAL: Desconforto gastrointestinal

SISTEMA NERVOSO: Formigamento das extremidades e língua, fala arrastada, tontura, vertigem e parestesia.

PELE: Coceira generalizada, urticária e exantema.

CORPO COMO UM TODO: febre

DESVIOS LABORATORIAIS: Aumento do nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), creatinina elevada e clearance reduzido da creatinina

SISTEMA RESPIRATÓRIO: Angústia respiratória e apnéia

SISTEMA RENAL: Nefrotoxicidade e redução da produção de urina

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem com colistimetato de sódio pode provocar bloqueio neuromuscular caracterizado por parestesia, letargia, confusão, tontura, ataxia, nistagmo, desordens da fala e apnéia. A paralisia do músculo do trato respiratório pode levar a apnéia, parada respiratória e morte. A superdosagem com o fármaco também pode causar insuficiência renal aguda, manifestada pela redução na produção de urina e aumento nas concentrações séricas de BUN e creatinina.

Como ocorre em qualquer caso de superdosagem, a terapia com Colis-tek deve ser interrompida e devem ser usadas medidas gerais de suporte.

Não se sabe se o colistimetato sódico pode ser removido por hemodiálise ou diálise peritoneal em casos de superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800.722.6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.2748.0023

Resp. Téc: Raísa Ogawa Cavalcanti

CRF-SP 67.679

Registrado e importado por:

Opem Representação Importadora Exportadora e Distribuidora Ltda.

Rua Frei Caneca 356 – Consolação – São Paulo SP CEP: 01307-000

CNPJ: 38.909.503/0001-57

SAC 0800 774 0119

Fabricado por:

Hikma Itália SpA

Viale Certosa 10

27100 Pavia - Itália

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/05/2020.



00601VPS5

COLIS-TEK
(colistimetato de sódio equivalente a 300 mg de colistina
base)

Pó Liofilizado para Solução Injetável

Opem Representação Importadora Exportadora e
Distribuidora Ltda

Colis-tek

colistimetato de sódio 300mg

APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável

Caixa com 1 frasco-ampola

PARA USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

720 mg de colistimetato de sódio equivalente a 300 mg de colistina base.

A equivalência entre mg e UI para o colistimetato de sódio é:

1mg de colistimetato de sódio corresponde aproximadamente a 12.500 UI

720 mg de colistimetato de sódio corresponde aproximadamente a 9.000.000 UI

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Colis-tek é indicado para o tratamento de infecções agudas e crônicas provocadas por cepas sensíveis de certos bacilos gram-negativos. É indicado particularmente quando a infecção é causada por cepas sensíveis de *Pseudomonas aeruginosa*. Este antibiótico não é indicado para infecções causadas por *Proteus* ou *Neisseria*. O colistimetato de sódio foi comprovado como sendo clinicamente eficaz no tratamento de infecções causadas pelos seguintes organismos gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Colis-tek pode ser usado para iniciar a terapia em infecções graves onde há suspeita de organismos gram-negativos e no tratamento de infecções por bacilos patogênicos gram-negativos suscetíveis.

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos e manter a eficácia do colistimetato de sódio e outros fármacos antibacterianos, Colis-tek deve ser usado apenas para tratar infecções confirmadas ou com grande suspeita de serem provocadas por bactérias. Quando tiver informação sobre a cultura e sensibilidade, ela deve ser considerada na seleção ou modificação da terapia antibacteriana. Na ausência de tais dados, os padrões epidemiológicos e de sensibilidade locais podem contribuir para a seleção empírica da terapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Clinicamente, o colistimetato de sódio tem sido de particular valor terapêutico em infecções agudas e crônicas do trato urinário causadas por linhagens sensíveis de *Pseudomonas aeruginosa*. O colistimetato de sódio é clinicamente efetivo no tratamento de infecções devidas a outros bacilos gram-negativos que se tornaram resistentes aos antibióticos de amplo espectro.

O colistimetato de sódio tem sido utilizado para tratar bacteriúria e outras infecções urinárias em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre. Todavia, em vista da evidência de possíveis efeitos embriotóxicos e teratogênicos do colistimetato de sódio em coelhas grávidas, deve-se tomar cuidado com o uso desta droga em mulheres grávidas.

Os resultados de eficácia podem ser encontrados nas literaturas abaixo:

P. Koomanachai, S. Tiengrim, P. Kiratisin, V. Thamlikitkul – International Journal of Infectious Diseases.

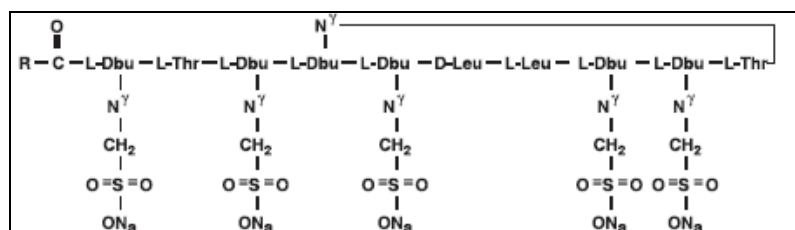
Matthew E. Falagas and Sofia K. Kasiakou – Clinical Infectious Diseases 2005;42:1819.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cada frasco contém colistimetato de sódio ou colistina metassulfonato pentassódico (300 mg de colistina base). O colistimetato de sódio é um antibiótico polipeptídico com um peso molecular aproximado de 1750.

A fórmula empírica é $C_{58}H_{105}N_{16}Na_5O_{28}S_5$ e a fórmula estrutural está representada abaixo:

Figura 1:



Dbu é o ácido 2,4-diaminobutanoico, R é o 5-metilheptil em colistina A e 5-metiltetil em colistina B.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Antibiótico da família das polimixinas, também conhecido como Polimixina E e sua ação se dá combatendo infecções de diversas origens.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

MICROBIOLOGIA: colistimetato de sódio é um agente de superfície que penetra e rompe a membrana da célula bacteriana. Foi demonstrado que tem atividade bactericida contra a maioria das cepas dos seguintes micro-organismos, em infecções *in vitro* e na clínica.

MICROORGANISMOS AERÓBICOS GRAM-NEGATIVOS: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Pseudomonas aeruginosa*.

TESTES DE SENSIBILIDADE: colistimetato de sódio não está mais listado como um antimicrobiano para teste de rotina e não é reportado em laboratórios de microbiologia clínica.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

O colistimetato de sódio é um antibiótico do grupo das polimixinas (também conhecido como Polimixina E), derivado de *Bacillus polymixa* var. *colistinus*. É um polipeptídeo e é ativo contra diversas cepas aeróbicas Gram-negativas.

Os antibióticos da classe das polimixinas são agentes de superfície e agem através da adesão à membrana celular da bactéria, o que altera sua permeabilidade e provoca a morte bacteriana. As polimixinas são agentes bactericidas eficazes contra diversas bactérias Gram-negativas com uma membrana externa hidrofóbica.

O colistimetato de sódio possui atividade bactericida contra os seguintes bacilos anaeróbios gram-negativos: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp. Os pontos de inflexão para resistência e susceptibilidade são:

Susceptível (S) 4mg/L

Resistente (R) 8mg/L

Os Gram-negativos aeróbios resistentes ao colistimetato de sódio incluem: *Brucella* sp., *Burkholderia cepacia* e espécies relacionadas, *Neisseria* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp. e os anaeróbios incluem o *Bacteroides fragilis*.

RESISTÊNCIA E RESISTÊNCIA CRUZADA

Resistência ao colistimetato de sódio é rara, todavia foi relatada a aquisição de resistência por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide em cerca de 3%, portanto os testes de susceptibilidade devem ser efetuados em pacientes tratados por períodos prolongados.

Estudos *in vitro* também indicaram a aquisição de resistência por algumas cepas de *Salmonella* e *E. coli*, sendo que o mecanismo da resistência parece envolver a modificação de lipopolissacarídeos dos grupos fosfato da parede celular. Isso é corroborado pelo fato de certos microorganismos naturalmente resistentes ao colistimetato de sódio como *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cepacia* apresentarem substituição completa de seus grupos lipopolissacarídeos.

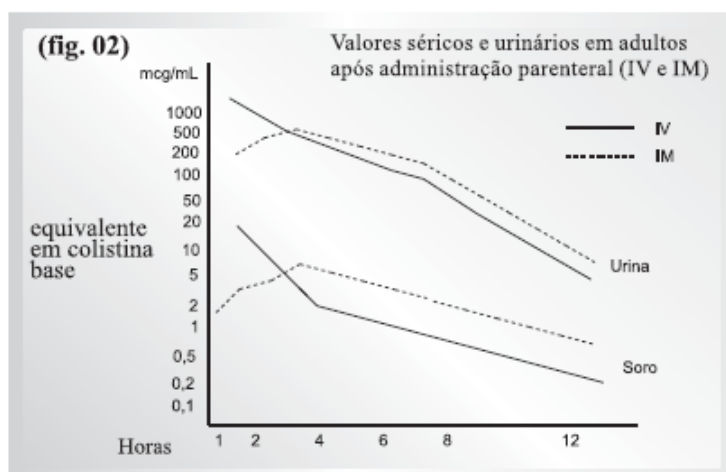
RESISTÊNCIA CRUZADA

As polimixinas, incluindo o colistimetato de sódio, possuem um mecanismo de ação diferente ao comparar com outros antibióticos e há evidências que demonstram que bactérias Gram-negativas resistentes a outros antibióticos podem ser sensíveis ao colistimetato de sódio. A resistência às polimixinas não é cruzada com outros grupos de antibióticos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A figura abaixo mostra o comportamento farmacocinético do colistimetato de sódio após administração parenteral:

Figura 2:



Níveis mais elevados foram obtidos em 10 minutos após administração IV. A concentração sérica declinou com uma meia-vida de 2-3 horas após administração intravenosa ou intramuscular em adultos e crianças, incluindo neonatos prematuros. O colistimetato de sódio é transferido através da barreira placentária e níveis sanguíneos de 1 mcg/mL são obtidos no feto após administração intravenosa à mãe.

Os níveis urinários médios variam de cerca de 270 mcg/mL em 2 horas para até 15 mcg/mL em 8 horas após administração intravenosa e de 200 até 25 mcg/mL durante um período similar após administração intramuscular.

DISTRIBUIÇÃO

Em um estudo onde pacientes de fibrose cística receberam 5 a 7 mg/Kg/dia em doses divididas administradas como infusão IV, a C_{max} foi de 21,4 ± 5mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de 2,8 ± 1,8 mg/L.

A C_{max} no steady-state foi de 23 ± 6 mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de 4,5 ± 4mg/L.

Em outro estudo onde pacientes de fibrose cística receberam 2.000.000 UI a cada 8 horas por 12 dias, a C_{max} foi de 12,9 mg/L (5,7 - 29,6 mg/L) e a C_{min} foi de 2,76 mg/L (1,0 - 6,2 mg/L).

Em voluntários saudáveis recebendo 150 mg de colistimetato de sódio equivalente a aproximadamente 2.000.000 UI por injeção em bolus, os níveis séricos de pico de 18 mg/L foram observados após 10 minutos.

O volume de distribuição foi calculado com 0,09 L/Kg em um estudo único com pacientes de fibrose cística.

BIOTRANSFORMAÇÃO

O colistimetato de sódio converte-se em sua base *in vivo*.

Aproximadamente 80% da dose parenteral é recuperada inalterada na urina. Não há excreção biliar.

ELIMINAÇÃO

Após administração IV, a excreção é primariamente renal com 40% de uma dose parenteral recuperada na urina em 8 horas e cerca de 80% em 24 horas. A dose deve ser reduzida em casos de pacientes com comprometimento renal de modo a prevenir acumulação.

A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,5 horas após administração IV para adultos saudáveis. Isto é comparável com uma meia-vida de eliminação de 3,4 ± 1,4 horas quando pacientes de fibrose cística receberam uma infusão única de 30 minutos via IV.

A cinética do colistimetato de sódio parece similar em todos os grupos de pacientes onde a função renal esteja normal.

TOXICOLOGIA

Toxicidade aguda: A DL₅₀ intravenosa foi de 41,5 mg/Kg em cães e 39 mg/Kg em camundongos, a toxicidade intramuscular foi de 42 mg/Kg em cães e 267 mg/Kg no camundongo.

Toxicidade subaguda: Em coelhos albinos e cães beagle, doses IV de 5,10 e 20 mg/Kg por 28 dias resultaram em níveis elevados de nitrogênio sanguíneo e urinário no cão (grupo de dose de 10 mg/Kg/dia) e em ambos os grupos na dose de 20 mg/Kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Colis-tek é contraindicado para pacientes com um histórico de hipersensibilidade ao colistimetato de sódio. Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a quantidade de acetilcolina liberada a partir da junção neuromuscular pré-sináptica e, portanto, não deve ser utilizado em pacientes com miastenia gravis.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco para mulheres grávidas (ANVISA-RE 1548/03): D

A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida.

Há evidências que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária e conseqüentemente há potencial para toxicidade fetal se administrado durante a gravidez. Estudos animais não demonstraram teratogenicidade; assim, o uso de colistimetato de sódio durante a gravidez só deve ser feito avaliando-se fator de risco - benefício.

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, portanto a amamentação não é recomendada durante o tratamento com colistimetato de sódio.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A dose diária máxima não deve exceder 5 mg/Kg/dia (2,3 mg/lb) com função renal normal.

Podem ocorrer distúrbios neurológicos temporários. Eles incluem parestesia circumoral ou dormência, tinido ou formigamento das extremidades, prurido generalizado, vertigem, tontura e arrastamento da fala. Por estas razões, os pacientes devem ser advertidos para não conduzirem veículos ou máquinas durante o tratamento. A redução da dose pode aliviar os sintomas. Não há necessidade de interrupção do tratamento, mas tais pacientes devem ser observados com cuidados particulares.

Pode ocorrer nefrotoxicidade e provavelmente é um efeito dependente da dose de colistimetato de sódio. Estas manifestações de nefrotoxicidade são reversíveis após a interrupção do antibiótico.

A superdosagem pode resultar em insuficiência renal, fraqueza muscular e apnéia.

Foi relatada parada respiratória após a administração intramuscular de colistimetato de sódio. A insuficiência renal aumenta a possibilidade de apnéia e bloqueio neuromuscular após a administração de colistimetato de sódio. Assim, é importante seguir os regimes de dose recomendados.

Foi relatada colite pseudomembranosa com quase todos os agentes antimicrobianos e pode variar em gravidade deste de um caso leve ao risco de vida. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

O tratamento com os agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de *Clostridia*. Estudos indicam que uma toxina produzida pela *Clostridium difficile* é a causa primária de “colite associada a antibióticos”.

Após estabelecer o diagnóstico de colite pseudomembranosa, devem ser iniciadas medidas terapêuticas adequadas. Geralmente os casos leves de colite pseudomembranosa respondem apenas com a interrupção da terapia medicamentosa. Nos casos moderados a graves, devem-se administrar fluidos e eletrólitos, suplementação de proteínas e tratamento com antibiótico clinicamente eficiente contra colite causada pela *Clostridium difficile*.

PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser orientados que os antibióticos incluindo o colistimetato de sódio devem ser usados apenas para tratar infecções bacterianas.

Eles não tratam infecções virais (p.ex., resfriado comum). Quando o colistimetato de sódio é prescrito para tratar uma infecção bacteriana, os pacientes devem ser avisados que embora seja comum se sentir melhor no início do curso da terapia, a medicação deve ser usada exatamente como foi orientado.

Pular doses ou não terminar o curso completo da terapia pode (1) reduzir a eficácia do tratamento imediato e (2) aumentar a probabilidade de que as bactérias desenvolvam resistência e não serão mais passíveis de serem tratadas com colistimetato de sódio ou outros fármacos antibacterianos no futuro.

Como o colistimetato de sódio é eliminado principalmente através de excreção renal, ele deve ser usado com cuidado quando existir a possibilidade de função renal comprometida. O declínio na função renal com o avanço da idade deve ser considerado.

Quando o comprometimento renal estiver presente, colistimetato de sódio pode ser usado, mas deve-se ter muito cuidado e a dose deve ser reduzida na proporção da extensão do comprometimento. A administração de quantidades excessivas de colistimetato de sódio além da capacidade de excreção dos rins aumentará os níveis séricos e pode resultar em mais comprometimento da função renal, iniciando um ciclo que se não for identificado, pode levar a insuficiência renal aguda, falência renal e concentrações posteriores do antibiótico a níveis tóxicos no corpo. Neste ponto, pode ocorrer interferência da transmissão nervosa para as junções neuromusculares e resultar em fraqueza muscular e apnéia.

Os sinais que indicam o desenvolvimento de comprometimento da função renal incluem: diminuição do fluxo urinário, elevação de BUN e creatinina sérica e clearance reduzido da creatinina. A terapia com colistimetato de sódio deve ser imediatamente descontinuada se ocorrerem sinais de comprometimento da função renal. Entretanto, se for necessário reiniciar o medicamento, a dose deve ser ajustada adequadamente após os níveis plasmáticos terem caído.

É improvável que prescrever colistimetato de sódio na ausência de uma infecção bacteriana confirmada ou a suspeita desta infecção ou uma indicação profilática seja benéfica ao paciente e aumenta o risco do desenvolvimento de bactérias resistente ao fármaco.

CARCINOGÊNESE, MUTAGÊNESE, COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade de longo prazo em animais e estudos de toxicologia genética com colistimetato de sódio.

Não existem efeitos adversos sobre a fertilidade ou reprodução em ratos em doses de 9,3 mg/Kg/dia (0,30 vezes a dose máxima diária para humanos quando baseada em mg/m²).

GRAVIDEZ - EFEITOS TERATOGÊNICOS

Colistimetato de sódio administrado por via intramuscular durante a organogênese em coelhos em 4,15 e 9,3 mg/Kg resultou em talipe varo em 2,6% e 2,9% dos fetos, respectivamente. Estas doses eram 0,25 e 0,55 vezes a dose máxima diária para humanos baseadas em mg/m². Além disso, ocorreu reabsorção maior em 9,3 mg/Kg. Colistimetato de sódio não foi teratogênico em doses nas doses de 4,15 ou 9,3 mg/Kg.

Estas doses eram 0,13 e 0,30 vezes a dose máxima diária para humanos baseadas em mg/m². Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como o colistimetato de sódio é transferido pela barreira placentária em humanos, ele deve ser usado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

MULHERES AMAMENTANDO

O sulfato de colistina é excretado no leite materno. Portanto, deve-se ter cuidado quando colistimetato de sódio for administrado a mulheres amamentando.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco para mulheres grávidas (ANVISA-RE 1548/03): D

A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida.

Há evidências que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária e conseqüentemente há potencial para toxicidade fetal se administrado durante a gravidez. Estudos em animais não demonstraram teratogenicidade, assim, o uso de Colis-tek durante a gravidez só deve ser feito avaliando-se fator de risco - benefício.

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, portanto a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Colis-tek.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

USO GERIÁTRICO

Estudos clínicos de colistimetato de sódio incluíram números suficientes de pessoas de idade 65 ou acima para determinar se eles respondem diferentemente das pessoas mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre pessoas idosas e jovens. Em geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, iniciando na dose menor da faixa de dose, refletindo a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. Este medicamento é substancialmente excretado pelos rins, e o risco de reações tóxicas deste medicamento pode ser maiores em pacientes com comprometimento da função renal. Como os pacientes idosos são mais propensos a apresentarem função renal comprometida, deve-se ter cuidado na seleção da dose e pode ser útil monitorar a função renal.

USO PEDIÁTRICO

Em estudos clínicos, colistimetato de sódio foi administrado à população pediátrica (neonatos, bebês, crianças e adolescentes). Embora as reações adversas sejam similares nas populações de adultos e crianças, os sintomas subjetivos de toxicidade podem não ter sido reportados pelos pacientes pediátricos. É recomendado o monitoramento clínico de perto dos pacientes pediátricos.

EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS

Foi reportada neurotoxicidade, caracterizada por tontura, confusão ou distúrbios visuais após a administração parenteral.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi relatado que certos outros antibióticos (aminoglicosídeos e polimixina) podem interferir com a transmissão nervosa na junção neuromuscular. Com base nesta atividade reportada, estes não devem ser administrados concomitantemente com Colis-tek, exceto se grande cuidado for exercido.

Relaxantes musculares curariformes (ex.: tubocurarina) e outros fármacos, incluindo succinilcolina, galamina, decametônio e citrato de sódio potencializam o efeito de bloqueio neuromuscular e devem ser utilizados com extremo cuidado em pacientes tratados com Colis-tek.

Cefalotina sódica pode potencializar a nefrotoxicidade do colistimetato de sódio. O uso concomitante de cefalotina sódica e Colis-tek deve ser evitado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura entre 15°C a 25°C, protegido da luz, e umidade, em sua embalagem original.

Observar o prazo de validade no rótulo, que é de 24 meses após a data de fabricação.

A solução para infusão contendo colistimetato de sódio deve ser recém-preparada e deve ser usada em até 24 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, reconstituir o produto imediatamente.

Após reconstituição, este medicamento pode ser utilizado em até 7 dias se armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8 °C.

Antes da reconstituição o produto é um pó de coloração branca ou levemente bege.

Após a reconstituição a solução é clara e límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Colis-tek é fornecido em frascos contendo colistimetato de sódio equivalente a 300 mg de colistina base por frasco.

RECONSTITUIÇÃO: O frasco de 300 mg deve ser reconstituído com 6 mL de água estéril para injeção USP. A solução reconstituída fornece uma solução de 50 mg/mL de colistina base.

Durante a reconstituição, agite levemente para evitar formação de grumos.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco permitirem. Se estas condições forem observadas, o produto não deve ser usado.

DOSE: PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR: Colis-tek pode ser administrado em 2 a 4 doses divididas em doses entre 2,5 e 5 mg/Kg ao dia para pacientes com função renal normal, dependendo da gravidade da infecção.

Em pessoas obesas, a dose deve ser baseada no peso corporal ideal.

A dose diária deve ser reduzida na presença de comprometimento renal. As modificações da dose na presença de comprometimento renal estão apresentadas na Tabela 1.

A dose máxima diária não deve exceder 5 mg/Kg/dia (2,3 mg/lb) com uma função renal normal.

TABELA 1: Sugestão de modificação de esquemas de dosagem de colistimetato de sódio em adultos com função renal prejudicada.

Grau de Comprometimento

	Normal	Leve	Moderado	Considerável
Creatinina Plasmática mg/100 mL	0,7 a 1,2	1,3 a 1,5	1,6 a 2,5	2,6 a 4
Clearance da uréia % do normal	80 a 100	40 a 70	25 a 40	10 a 25
Dose unitária de colistimetato de sódio, mg	100 a 150	75 a 115	66 a 150	100 a 150
Frequência vezes/dia	4 a 2	2	2 ou 1	Cada 36 horas
Dose diária total, mg	300	150 a 230	133 a 150	100
Dose diária aproximada, mg/Kg/dia	5	2,5 a 3,8	2,5	1,5

Nota: A dose sugerida é de no máximo 5,0 mg/Kg/dia; todavia, o INTERVALO de tempo entre as injeções deve ser aumentado na presença de função renal prejudicada.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

1. Administração Direta Intermitente - Injetar lentamente metade da dose diária total por um período de 3 a 5 minutos a cada 12 horas.

2. Infusão contínua - Injetar lentamente metade da dose diária total por 3 a 5 minutos. Adicionar a metade remanescente da dose diária total de Colis-tek a uma das seguintes soluções:

NaCl 0,9%

Dextrose 5% em NaCl 0,9%

Dextrose 5% em água

Dextrose 5% em NaCl 0,45%

Dextrose 5% em NaCl 0,225%

Solução de Ringer Lactato

Solução de açúcar invertido 10%

Não existem dados suficientes para recomendar o uso de Colis-tek com outros fármacos ou além das soluções para infusão listadas acima.

Administrar por infusão endovenosa lenta iniciando 1 a 2 horas após a dose inicial, durante as próximas 22 ou 23 horas numa taxa de 5 a 6 mg/h na presença de função renal normal. Na presença de função renal comprometida, reduzir a taxa de infusão dependendo do grau de insuficiência renal.

A escolha de solução intravenosa e o volume a ser utilizado são guiados pelo requerimento de fluido e gerenciamento de eletrólitos para cada paciente. Não existe um volume específico e deve ser definido pelo médico.

Qualquer solução para infusão contendo Colis-tek deve ser recém preparada e deve ser usada em até 24 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

GASTRINTESTINAL: Desconforto gastrointestinal

SISTEMA NERVOSO: Formigamento das extremidades e língua, fala arrastada, tontura, vertigem e parestesia.

PELE: Coceira generalizada, urticária e exantema.

CORPO COMO UM TODO: febre

DESVIOS LABORATORIAIS: Aumento do nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), creatinina elevada e clearance reduzido da creatinina

SISTEMA RESPIRATÓRIO: Angústia respiratória e apnéia

SISTEMA RENAL: Nefrotoxicidade e redução da produção de urina

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem com colistimetato de sódio pode provocar bloqueio neuromuscular caracterizado por parestesia, letargia, confusão, tontura, ataxia, nistagmo, desordens da fala e apnéia. A paralisia do músculo do trato respiratório pode levar a apnéia, parada respiratória e morte. A superdosagem com o fármaco também pode causar insuficiência renal aguda, manifestada pela redução na produção de urina e aumento nas concentrações séricas de BUN e creatinina.

Como ocorre em qualquer caso de superdosagem, a terapia com Colis-tek deve ser interrompida e devem ser usadas medidas gerais de suporte.

Não se sabe se o colistimetato sódico pode ser removido por hemodiálise ou diálise peritoneal em casos de superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800.722.6001, se você precisar de mais orientações.

III. DIZERES LEGAIS

MS 1.2748.0023

Resp. Téc: Raísa Ogawa Cavalcanti

CRF-SP 67.679

Registrado e importado por:

Opem Representação Importadora Exportadora e Distribuidora Ltda.

Rua Frei Caneca, 356 – Consolação – São Paulo SP CEP: 01307-000

CNPJ: 38.909.503/0001-57

SAC 0800 774 0119

Fabricado por:

Hikma Itália SpA

Viale Certosa 10

27100 Pavia - Itália

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/05/2020.



00602VPS3

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513457/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	30/06/2014	NA	VPS1	150 MG PO LIOF CT FA VD INC
23/11/2015	1017751/15-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula	NA	NA	NA	23/11/2015	- Dizeres Legais	VPS2	150 MG PO LIOF CT FA VD INC
07/07/2017	1395708/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula	NA	NA	NA	07/07/2017	- Dizeres Legais - Posologia e Modo de usar	VPS3	150 MG PO LIOF CT FA VD INC
07/07/2017	1395825/17-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2016	1521995/16-0	10222 - MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL DE PRODUTO ESTÉRIL	17/05/2017	NA	VPS1	300 MG PO LIOF CT FA VD INC
20/05/2019	0445237/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação da Alteração de Texto de Bula	19/01/2015	0045276/15-9	1472 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração nos cuidados de conservação	15/04/2019	- Cuidados de conservação	VPS4	150 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
			26/01/2016	1198403/16-1	10218 - MEDICAMENTO NOVO -Ampliação do prazo de validade		- Prazo de validade;		
			NA	NA	NA	NA	- Apresentação;	VPS2	300 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC
18/05/2020	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Advertências e Precauções: Mulheres amamentando - Posologia e Modo de Usar	VPS5	150 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
								VPS3	300 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD INC