

KLONISTINA

COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO)

Polvo para Solución Inyectable IV, IM o Solución para Inhalar

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

100 mg de Colistina base equivalen aproximadamente a 240 mg de colistimetato sódico y a 3.000.000 U.I. de Potencia.

150 mg de Colistina base equivalen aproximadamente a 360 mg de colistimetato sódico y a 4.500.000 U.I. de Potencia.

Antes de administrar este producto ver “ Dosificación y modo de administración”.

Composición cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de KLONISTINA 100 mg contiene:

Colistina (como colistimetato sódico).....100 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Agua para para inyectables2 ml

Cada frasco ampolla de KLONISTINA 150 mg contiene:

Colistina (como colistimetato sódico).....150 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Agua para para inyectables3 ml

Acción terapéutica

Antibiótico polipeptídico con actividad bactericida.

Indicaciones Terapéuticas

KLONISTINA es un antibiótico parenteral para el tratamiento de infecciones crónicas o agudas producidas por cepas susceptibles de los microorganismos Gram negativos que se detallan en la sección Farmacodinámica - Microbiología.

Tratamientos por inhalación para infecciones pulmonares producidas por cepas susceptibles de *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

KLONISTINA puede ser utilizado para iniciar el tratamiento de infecciones serias cuando se sospecha que son producidas por microorganismos Gram negativos incluyendo aquellas del tracto respiratorio inferior y el tracto urinario donde los antibacterianos sistémicos más comúnmente usados pueden ser contraindicados o no efectivos debido a la resistencia bacteriana y para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos patógenos Gram negativos susceptibles.

Características Farmacológicas:

Farmacocinética:

Cuando se administra en forma inhalatoria, la absorción depende del tamaño de partícula del aerosol, el sistema de nebulización y el estado de los pulmones. En estudios con voluntarios sanos y pacientes con infecciones variadas se han reportado niveles séricos desde cero a concentraciones potencialmente terapéuticas de 4 mg/l o mayores. Por lo tanto debe considerarse la posibilidad de una absorción sistémica. Después de la administración de 7,5 mg/kg/día en los pacientes con fibrosis quística en dosis divididas, por ejemplo en infusión intravenosa durante 30 minutos, se llega a un estado inicial de $C_{\text{máx}}$ 23 \pm 6 mg/l y $C_{\text{mín}}$ a las 8 horas de 4,5 \pm 4 mg/l. En otro estudio en pacientes similares con 150 mg cada 8 horas por 12 días la $C_{\text{máx}}$ fue de 12,9 mg/l (5,7-29,6 mg/l) y la $C_{\text{mín}}$ fue 2,76 mg/l (0,81-6,2 mg/l). En pacientes sanos, tras la

administración en bolo de una dosis única de 150 mg se obtuvo un pico sérico de 18 mg/l, 10 minutos después de la inyección.

La unión proteica es baja, alrededor del 15% y no sufre biotransformación. Se excreta únicamente por vía renal, inalterado. Entre el 70-80% de la dosis se recupera en la orina, dentro de las 48 horas de la administración.

Después de la administración intravenosa en adultos sanos la vida media es de 1,5 horas. En un estudio realizado en pacientes con fibrosis quística en el que la droga fue administrada en perfusión intravenosa durante 30 minutos, la vida media fue de $3,4 \pm 1,4$ horas. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media se ve aumentada de acuerdo al grado de disfunción.

No se ha estudiado la vida media de colistimetato sódico administrado en forma inhalatoria.

En un estudio en pacientes con fibrosis quística no se detectó colistimetato sódico en orina luego de la inhalación de 75 mg dos veces por día durante 3 meses.

La cinética de eliminación parece ser similar en niños y en adultos, incluyendo los adultos mayores, siempre que la función renal sea normal. Los datos del uso en neonatos son limitados, pero sugieren una cinética similar a la de niños y adultos. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de obtener niveles séricos elevados y vida media prolongada, por lo que se recomienda monitorear los niveles séricos en estos pacientes.

Farmacodinámica - Microbiología:

KLONISTINA es un antibiótico polipeptídico de la familia de las polimixinas. Actúa sobre la membrana celular bacteriana, desestabilizándola. Es efectivo contra los siguientes microorganismos, tanto in vivo como in vitro.

Microorganismos aeróbicos Gram negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Dosificación y modo de administración:

Reconstitución:

KLONISTINA 100 mg: incorporar el contenido de una ampolla de agua para inyectables de 2 ml. Agitar suavemente para evitar la formación de espuma hasta completar la disolución.

KLONISTINA 150 mg: incorporar el contenido de una ampolla de agua para inyectables de 3 ml. Agitar suavemente para evitar la formación de espuma hasta completar la disolución.

Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente antes de su administración y no utilizar si se observan partículas no disueltas.

Pacientes adultos y pediátricos:

Administración Intramuscular o Intravenosa:

La dosis diaria en individuos con función renal normal es de 2,5-5 mg/kg/día, dependiendo de la severidad de la infección. Esta dosis debe ser distribuida en 2 a 4 aplicaciones, cada 12, 8 o 6 horas.

En individuos obesos, la dosis debe calcularse en base al peso ideal.

En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ajustarse de acuerdo al grado de insuficiencia (Ver Tabla 1: Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal).

Administración Intravenosa:

Administración directa: Administrar la mitad de la dosis diaria calculada cada 12 horas en inyección lenta de entre 3 y 5 minutos.

Infusión continua: Administrar la mitad de la dosis diaria en inyección lenta (durante 3 a 5 minutos). Luego agregar el remanente de la dosis total diaria de **KLONISTINA** en cualquiera de las siguientes soluciones parenterales: Cloruro de sodio 0,9%, Dextrosa 5% en agua, solución Ringer lactato. Administrar la droga así preparada en infusión intravenosa lenta, durante 22 o 23 horas, comenzando 1-2 horas luego de la dosis inicial. En pacientes con insuficiencia renal reducir la velocidad de perfusión según el grado de insuficiencia.

No hay datos suficientes para recomendar el uso de **KLONISTINA** con otras drogas u otras soluciones distintas de las descritas.

La solución para infusión y el volumen a utilizar serán determinados de acuerdo al requerimiento de líquidos y el manejo de electrolitos.

Cualquiera de las soluciones para infusión debe prepararse en el momento de uso y ser utilizada dentro de las 24 horas.

Tabla 1: Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Tabla 1: Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Función Renal	Grado de Insuficiencia renal			
	Normal	Leve	Moderada	Severa
Creatinina plasmática (mg/100ml)	0,7- 1,2	1,3 - 1,5	1,6 - 2,5	2,6 - 4,0
Clearance de urea (% de lo normal)	80 - 100	40 - 70	25 - 40	10 - 25
Ajuste de dosis	Normal	Leve	Moderada	Severa
Dosis unitaria (mg)	100 - 150	75 - 115	66 - 150	100 - 150
Frecuencia de dosis por día	4 a 2	2	2 o 1	cada 36 horas
Dosis diaria total (mg)	300	150 - 230	133 - 150	100
Dosis ponderal (mg/kg/día)	5,0	2,5 - 3,8	2,5	1,5

Administración inhalatoria: para el tratamiento local de infecciones del tracto respiratorio inferior **KLONISTINA** se disuelve en 2 ml a 4 ml de agua para inyectables o solución fisiológica para nebulizar y se vierte en el reservorio del nebulizador. La solución será ligeramente turbia y puede formar espuma si se agita.

Los nebulizadores ultrasónicos o con pipeta jet son los elegidos para la administración de antibióticos.

Estos producen partículas de pequeño tamaño (entre 0,5 y 5,0 micrones) respirable.

La nebulización debe realizarse en un ambiente ventilado.

La solución reconstituida es de un solo uso y cualquier remanente debe ser descartado.

En pocos estudios no controlados dosis de 50 mg dos veces al día a 150 mg tres veces al día han demostrado ser seguras y efectivas en pacientes con fibrosis quística. Las siguientes dosis son solo una recomendación que debe ajustarse a las respuestas clínicas.

Niños mayores de 2 años y adultos: 75 a 150 mg, 2 veces al día.

Niños menores de 2 años: no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia en pacientes con menos de 2 años de edad.

Contraindicaciones:

KLONISTINA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Pacientes con miastenia gravis u otras enfermedades neuromusculares.

No debe usarse en menores de 2 años.

Advertencias:

La dosis máxima diaria no debe exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal.

Pueden producirse alteraciones neurológicas transitorias. Estas pueden incluir parestesia o entumecimiento peribucal, hormigueo en las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos, alteraciones del habla. Por estas razones deberá advertirse a los pacientes que

eviten manejar vehículos o utilizar máquinas peligrosas durante el tratamiento con

KLONISTINA. Una reducción de la dosis puede atenuar estos síntomas. No es necesario discontinuar la terapia en estos casos, pero deberá observarse cuidadosamente a estos pacientes.

Puede producirse nefrotoxicidad; probablemente sea un efecto dosis-dependiente de la droga. Las manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles luego de discontinuar la droga.

La sobredosis de **KLONISTINA** puede producir insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea

(Ver Sobredosis).

Ver Precauciones -Interacciones medicamentosas- para la administración concomitante con otros antibióticos y drogas curariformes.

Se han reportado casos de paro respiratorio luego de la administración intramuscular de colistimetato sódico. Los pacientes con insuficiencia renal tienen más probabilidad de sufrir apnea y bloqueo neuromuscular luego de la administración de colistimetato sódico, por lo tanto es muy importante seguir las guías de administración recomendadas.

Prácticamente con todos los antibióticos, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa; cuya gravedad puede variar desde leve hasta amenazante para la vida del paciente.

Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea luego de la administración de un agente antibiótico.

El uso de agentes antibióticos puede alterar la flora normal del colon y permitir un sobrecrecimiento de *Clostridium*.

Los estudios indican que una de las causas primarias de colitis asociada a los antibióticos es una toxina producida por el *Clostridium difficile*.

Una vez que se haya establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deberán

tomarse las medidas apropiadas. Los casos leves de colitis generalmente responden solamente con la discontinuación de la droga; los casos moderados a severos pueden requerir manejo de fluidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento con drogas antibióticas contra el *Clostridium difficile*.

Usar con extrema precaución en pacientes con Porfiria.

Pueden ocurrir broncoespasmos cuando se inhalan antibióticos. Estos pueden prevenirse utilizando un agonista beta 2 apropiado. Si el tratamiento llega a ser demasiado molesto, debe ser discontinuado.

Precauciones:

Generales:

KLONISTINA es eliminado principalmente por excreción renal; por lo tanto debe ser utilizado con precaución cuando exista posibilidad de daño renal previo. También deberá tenerse en cuenta el deterioro de la función renal relacionado con la edad.

KLONISTINA puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal, pero deberá utilizarse con gran precaución y considerarse una reducción de la dosis proporcional al grado de insuficiencia renal (ver Tabla 1: Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal).

Si se administra una dosis de **KLONISTINA** que supera la capacidad de eliminación renal, se obtendrán dosis plasmáticas mayores, que pueden llevar a una mayor insuficiencia renal, iniciando un ciclo que de no ser identificado a tiempo puede llevar a una insuficiencia renal

aguda, bloqueo renal y niveles tóxicos de la droga en el organismo; pudiendo producirse interferencias en la transmisión en la placa neuromuscular que originan debilidad muscular y apnea (ver Sobredosis).

Los signos indicativos de desarrollo de insuficiencia renal incluyen: disminución en la producción de orina, aumento de BUN y creatinina sérica, disminución del clearance de creatinina. El uso de **KLONISTINA** debe discontinuarse en forma inmediata de presentarse alguno de los signos de insuficiencia renal. Sin embargo, de ser necesario restablecer el uso de la droga, la dosis deberá ser ajustada en forma apropiada una vez que haya disminuido el nivel plasmático de la misma.

Interacciones medicamentosas:

Con el uso de ciertos antibióticos (como aminoglucósidos y polimixina) también se han informado interferencias de la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de estos antibióticos con **KLONISTINA** a no ser que sean utilizados con extrema precaución.

Los miorrelajantes curariformes (ej.: tubocurarina) y otras drogas incluyendo éter, succinilcolina, galamina, decametonio y citrato de sodio, potencian el efecto bloqueante neuromuscular y deberán ser utilizadas con extrema precaución en pacientes tratados con **KLONISTINA**.

La cefalotina sódica puede acentuar la nefrotoxicidad de **KLONISTINA**.

Debe evitarse el uso concomitante de estas dos drogas.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad:

La administración de dosis de 4,15 a 9,3 mg/kg de colistimetato sódico a conejos durante la organogénesis produjo talipes varus en el 2,6% y 2,9% de los fetos respectivamente. Estas

dosis representan 0,25 y 0,55 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m².

Además a dosis de 9,3 mg/kg se produjeron aumentos de las resorciones fetales. En ratas que recibieron 4,15 mg/kg o 9,3 mg/kg no se demostró teratogénesis. Estas dosis representan 0,13 y 0,30 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m². No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogénesis y toxicología genética en animales. En ratas que recibieron dosis de 9,3 mg/kg/día (0,30 veces la máxima dosis humana en mg/m²) no se observaron alteraciones sobre la fertilidad o la reproducción.

Embarazo - Efectos teratogénicos:

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. El colistimetato sódico atraviesa la barrera placentaria, por lo tanto **KLONISTINA** deberá utilizarse durante el embarazo solo si los beneficios justifican el posible daño para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el colistimetato sódico se excreta a través de la leche materna. Sin embargo el sulfato de colistina sí es excretado a través de la leche materna. Por lo tanto deberán tomarse precauciones al administrar **KLONISTINA** durante la lactancia.

Uso en pediatría:

Durante los ensayos clínicos se administró colistimetato sódico en pacientes pediátricos (neonatos, infantes, niños y adolescentes). Aunque las reacciones adversas en esta población parecen ser similares a las observadas en pacientes adultos, los síntomas subjetivos de toxicidad pueden no ser informados por los pacientes pediátricos. Por lo tanto se recomienda realizar un estrecho monitoreo clínico si se administra **KLONISTINA** en esta población.

No se debe utilizar en niños menores de 2 años.

Reacciones Adversas:

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Gastrointestinales: malestar gastrointestinal.

Sistema Nervioso: hormigueos en extremidades y lengua, alteraciones del habla, mareos, vértigo y parestesia.

Piel y anexos: prurito generalizado, urticaria y rash.

Cuerpo en general: fiebre.

Alteraciones de laboratorio: aumento de BUN y creatinina, disminución del clearance de creatinina.

Sistema respiratorio: distrés respiratorio y apnea.

Sistema renal: nefrotoxicidad y menor producción de orina.

En 27% de pacientes con fibrosis quística se han reportado eventos neurológicos adversos.

Estos generalmente se suavizan o se resuelven durante o poco tiempo después de terminar el tratamiento.

En pacientes con fibrosis quística tratados dentro de los límites de dosis recomendada la nefrotoxicidad se presenta raramente (menos de 1% de los casos).

La inhalación puede inducir tos y broncoespasmos.

Sobredosis:

La sobredosis de colistimetato sódico puede producir bloqueo neuromuscular, caracterizado por parestesia, letargo, confusión, mareos, ataxia, movimientos involuntarios del globo ocular, alteraciones del habla y apnea. La parálisis del músculo respiratorio puede ocasionar apnea, paro respiratorio y muerte.

La sobredosis también puede producir insuficiencia renal aguda, que se manifiesta por una disminución en la producción de orina y aumento de la concentración plasmática de BUN y creatinina.

Al igual que en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento con **KLONISTINA** deberá interrumpirse en forma inmediata y se deberán realizar las medidas de soporte necesarias.

Se desconoce si el colistimetato sódico puede ser removido del organismo por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247**
- **Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.**
- **Centro Nacional de intoxicaciones: 0800-333-0160**

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar en su envase original, en lugar seco y a temperatura menor de 30°C.

Una vez reconstituida la solución se mantiene estable por 24 horas almacenada a temperatura menor de 30°C y 7 días bajo refrigeración (2°C -8°C).

Presentaciones:

KLONISTINA 100 mg:

Presentaciones Hospitalarias:

Envases conteniendo 25 y 100 frascos ampolla con polvo estéril, acompañados de 25 y 100

ampollas de solvente de 2 ml (agua para inyectable) respectivamente.

Envases conteniendo 25 y 100 frascos ampolla con polvo estéril de uso hospitalario exclusivo.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y OTROS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.759

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 08/2018

KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802 - C.P. (B1878CZV) - Quilmes - Provincia de Bs. As., Argentina.Tel. Fax:
(54) (11) 4251-5954/5955