

colistimetato de sódio

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”



**pó para solução injetável ou inalatória
1.000.000 e 2.000.000 UI**

colistimetato de sódio

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: colistimetato de sódio

APRESENTAÇÕES

colistimetato de sódio 1.000.000 UI: cada frasco-ampola contém 80 mg de colistimetato de sódio equivalentes a 1.000.000 UI, na forma de pó para solução injetável ou solução inalatória.. Embalagem com 10 frascos-ampola.

colistimetato de sódio 2.000.000 UI: cada frasco-ampola contém 160 mg de colistimetato de sódio equivalentes a 2.000.000 UI, na forma de pó para solução injetável ou solução inalatória. Embalagem com 10 frascos-ampola.

VIA INALATÓRIA OU INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

colistimetato de sódio 1.000.000 UI: cada frasco-ampola contém 80 mg de colistimetato de sódio equivalentes a 1.000.000 UI.

colistimetato de sódio 2.000.000 UI: cada frasco-ampola contém 160 mg de colistimetato de sódio equivalentes a 2.000.000 UI.

Cada 1 mg de colistimetato de sódio equivale a aproximadamente 12.500 UI.

II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Colistimetato de sódio por via inalatória é indicado para o tratamento por nebulização de colonização e infecções pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* suscetível, em pacientes com fibrose cística.

Colistimetato de sódio por via intravenosa é um antibiótico indicado para o tratamento de infecções agudas ou crônicas devido às linhagens suscetíveis de certos bacilos Gram-negativos.

Estas infecções incluem: infecções do trato respiratório inferior e do trato urinário, onde outros antibióticos não possuem eficácia devido à resistência ou são contraindicados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Colistimetato de sódio por via inalatória é usado para o tratamento da colonização e infecções do pulmão causadas por *Pseudomonas aeruginosa* suscetíveis ao fármaco em pacientes com fibrose cística. Esta é uma bactéria muito comum que infecta os pulmões de quase todos os pacientes com fibrose cística em algum momento durante suas vidas. Se a infecção não for devidamente controlada esta continua danificando os pulmões, causando mais problemas. O colistimetato de sódio é inspirado para os pulmões por inalação, de modo que mais antibiótico possa agir contra as bactérias que causam a infecção.

Colistimetato de sódio por via intravenosa tem sido de particular valor terapêutico em infecções agudas e crônicas do trato urinário causadas por linhagens suscetíveis de *Pseudomonas aeruginosa*. É efetivo no tratamento de infecções devidas a outros bacilos Gram-negativos que se tornaram resistentes a antibióticos de amplo espectro.

Os resultados de eficácia podem ser encontrados nas literaturas abaixo:

Tim Jensen, Svend S. Pedersen, Susanne Garne, Carsten Heilmann, Niels Hoiby and Christian Koch – Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1987) 19, 831-838.

D.J. Touw, R.W. Brimicombe, M.E. Hodson, H.G.M. Heijerman, W. Bakker – European Respiratory Journal 1995, 8, 1594 – 1604.

G. Doring, S.P. Conway, H.G.M. Heijerman, M.E. Hodson, N. Hoiby, A. Smith, D.J. Touw, for the Consensus Committee.

Anna S. Levin, Antônio A. Barone, Juliana Penço, Márcio V. Santos. Ivan S. Marinho, Érico A. G. Arruda, Edison I. Manrique and Silvia F. Costa – Clinical Infections Diseases 1999; 28:1008-11.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Colistimetato de sódio é um antibiótico estéril que quando reconstituído é adequado ao uso inalatório ou intravenoso.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

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.

Os pontos de inflexão para resistência e suscetibilidade são:

Suscetível (S) < 4 mg/L

Resistente (R) > 8 mg/L

O colistimetato de sódio possui atividade bactericida contra os seguintes bacilos anaeróbicos Gram-negativos: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp.

Os Gram-negativos aeróbicos resistentes ao colistimetato de sódio incluem: *Brucella* sp., *Burkholderia cepacia* e espécies relacionadas, *Neisseria* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp., *Proteus mirabilis* e os anaeróbicos incluem o *Bactroides fragilis*.

Resistência

Uso Inalatório: o colistimetato de sódio adquiriu resistência ao *Pseudomonas aeruginosa* mucoide em aproximadamente 3%. Testes de suscetibilidade devem ser realizados em pacientes que são tratados a longo prazo.

Uso Intravenoso: a resistência do colistimetato de sódio por *Pseudomonas aeruginosa* parece ser rara. No entanto, estudos *in vitro* com *Salmonella* e *E. coli* mostraram que a resistência pode ocorrer com a modificação da parede celular lipopolissacarídea dos grupos fosfato. A modificação é alcançada pela substituição dos grupos de fosfato com etanolamina ou aminoarabinose. *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cepacia* e outros naturalmente resistentes às bactérias Gram-negativas, mostram substituição completa de seus 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 suscetíveis ao colistimetato de sódio. A resistência às polimixinas não é cruzada com outros grupos de antibióticos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Via Inalatória

Absorção após nebulização: absorção gastrointestinal é negligível uma vez que a ingestão do colistimetato de sódio depositado na nasofaringe não é considerada ao se avaliar um efeito sistêmico. A absorção após administração pulmonar parece ser variável e estudos clínicos demonstram que as concentrações podem variar de indetectável até a faixa que raramente excede 4 mg/L (50.000 UI/L) comparativamente com as concentrações de 10-20 mg/L (aproximadamente 125.000 - 250.000 UI/L) após administração intravenosa. A absorção após administração pulmonar é influenciada pelo sistema de nebulização, tamanho da gotícula do aerossol e o estado patológico do pulmão. Um estudo em pacientes com fibrose cística demonstrou que o colistimetato de sódio era indetectável na urina após a inalação de 1.000.000 UI duas vezes ao dia por três meses. Isto ocorre apesar do fato de a eliminação ocorrer primariamente por via urinária.

Distribuição: o colistimetato de sódio apresenta um baixo nível de ligação às proteínas plasmáticas. Os antibióticos da classe das polimixinas permanecem no tecido muscular, fígado, rins coração e cérebro.

Farmacocinética: a tabela abaixo mostra os níveis séricos e a farmacocinética de 5 pacientes que receberam colistimetato de sódio inalado:

Parâmetro	160 mg (aproximadamente 2 MUI) de colistimetato sódico nebulizado
AUC ₀₋₄ (h/mg/L)	165,9 ± 76,5
C _{max} (mg/L)	0,051 ± 0,0244
T _{max} (h)	1,9 ± 1,2
Ka (h ⁻¹)	3,0 ± 1,8
T _{1/2} (h)	10,4 ± 3,6
Cl/F	0,27 ± 0,15

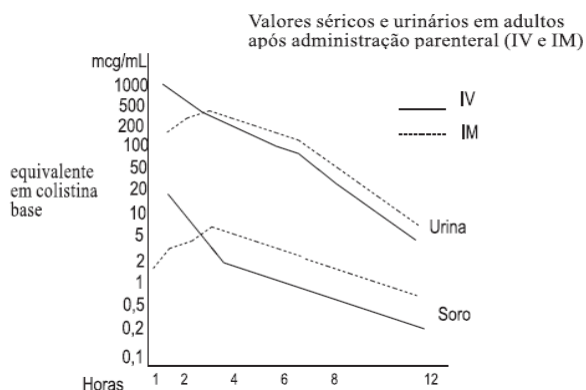
O volume de distribuição foi calculado como 0,09 L/kg em um estudo único em pacientes com fibrose cística.

Biotransformação: o colistimetato de sódio converte-se em sua base *in vivo*.

Eliminação: não há informação referente à eliminação do colistimetato de sódio após nebulização.

Via Intravenosa

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



O colistimetato de sódio mostra um baixo nível de proteína. Antibióticos da classe das polimixinas são conhecidos por persistir no tecido muscular, fígado, rim, coração e cérebro.

Distribuição: em um estudo onde pacientes com fibrose cística receberam 5 a 7 mg/kg/dia em doses divididas administradas como infusão IV, a C_{\max} foi de $21,4 \pm 5$ mg/L e a C_{\min} a 8 horas foi de $2,8 \pm 1,8$ mg/L.

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

Em outro estudo onde pacientes com 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).

Em voluntários saudáveis recebendo 150 mg (aproximadamente 2.000.000 UI) por injeção em *bolus*, os níveis séricos de pico foram observados após 10 minutos.

O volume de distribuição foi calculado a 0,09 L/kg em um único estudo em pacientes com 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 e qualquer droga remanescente é inativada nos tecidos.

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 com 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.

Dados de segurança pré-clínica: os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a reprodução.

Dados sobre a potencial genotoxicidade são limitados e não há dados de carcinogenicidade do colistimetato de sódio. O colistimetato de sódio tem demonstrado induzir aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, *in vitro*. Este efeito pode estar relacionado a uma redução do índice mitótico, que também foi observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentem histórico de reações de hipersensibilidade (alergia) ao colistimetato de sódio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

USO INALATÓRIO

Não usar o colistimetato de sódio para nebulização em pacientes com asma.

A nebulização do colistimetato de sódio pode induzir tosse ou broncoespasmo.

É aconselhável administrar a primeira dose sob supervisão médica. Uma pré-administração com um broncodilatador é recomendada e deve ser rotina, especialmente se isso faz parte do regime terapêutico atual do doente. FEV₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo) deve ser avaliado na pré e pós-administração. Se houver evidência de que o colistimetato de sódio induz hiper-reatividade brônquica em um paciente que não recebe tratamento prévio com broncodilatadores, o teste deve ser repetido em uma ocasião separada usando um broncodilatador. Evidência de hiper-reatividade brônquica, na presença de broncodilatador pode indicar uma resposta alérgica e o colistimetato de sódio deve ser interrompido. Se ocorrer broncoespasmo este deve ser tratado como clinicamente indicado.

Hiper-reatividade brônquica em resposta ao colistimetato de sódio pode ser desenvolvida com o uso continuado ao longo do tempo e é recomendável que FEV₁s, no pré e pós-tratamentos, sejam avaliados em consultas regulares.

Use com extrema precaução em pacientes com porfiria.

Colistimetato de sódio para nebulização pode ser reconstituído com água para injetáveis ou uma mistura 50:50 de água para injetáveis e cloreto de sódio 0,9% para produzir uma solução hipotônica incolor a amarelo claro. Quando reconstituído, o colistimetato de sódio pode ser usado com qualquer nebulizador convencional adequado para soluções de antibióticos.

As soluções devem ser usadas imediatamente após a reconstituição.

Qualquer solução não utilizada no nebulizador deve ser descartada após o tratamento.

Nebulizadores convencionais operam em uma base de fluxo contínuo e é provável que algum medicamento nebulizado seja liberado para o meio ambiente local. Quando usado com um nebulizador convencional, o colistimetato de sódio deve ser administrado em um local bem ventilado, especialmente em hospitais, onde muitos pacientes podem estar usando nebulizadores ao mesmo tempo. Tubulação ou filtros podem ser utilizados para evitar resíduo de aerossol no ambiente.

USO INTRAVENOSO

Usar com cuidado em pacientes com comprometimento renal já que o colistimetato de sódio é excretado pelos rins.

Nefrotoxicidade e neurotoxicidade podem ocorrer especialmente se a dose recomendada for excedida.

Não use o colistimetato de sódio concomitantemente com outros medicamentos que tenham efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos, exceto se houver grande cuidado.

Usar com extremo cuidado em pacientes com porfiria.

Efeitos adversos na função renal têm sido relatados, geralmente após o uso de doses superiores à recomendada por via intravenosa em pacientes com função renal normal, após falha na redução da dosagem intravenosa em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia. Concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio após a administração intravenosa, podem ser associadas a uma superdosagem ou a falha na redução da dosagem em pacientes com insuficiência renal, e isso pode levar a neurotoxicidade. O uso concomitante com qualquer relaxante muscular não despolarizante ou antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também podem levar a neurotoxicidade.

A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Efeitos neurotóxicos que têm sido notificados incluem: vertigem, parestesia facial transitória, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apneia.

USO INTRAVENOSO E INALATÓRIO

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: 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 são insuficientes no que diz respeito aos efeitos na reprodução. 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 o colistimetato de sódio.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e conduzir máquinas: foi reportada neurotoxicidade, caracterizada por tontura, confusão ou distúrbios visuais após a administração parenteral e nebulização.

Caso estes efeitos ocorram, os pacientes devem ser advertidos para evitar dirigir veículos ou conduzir máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido aos efeitos do colistimetato de sódio na liberação de acetilcolina, relaxantes musculares não-despolarizantes (usados na anestesia geral em cirurgias) devem ser usados com extremo cuidado já que os seus efeitos poderão ser prolongados.

O uso concomitante do colistimetato de sódio com outros medicamentos que são nefrotóxicos ou neurotóxicos (cefalotina sódica, aminoglicosídeos, relaxantes musculares não despolarizantes, gentamicina, amicacina, netilmicina e tobramicina) deve ser realizado com grande cuidado, pois pode ocorrer aumento do risco de problemas renais.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Incompatibilidades: a mistura de drogas em soluções de colistimetato de sódio deve ser evitada. A adição de outros antibióticos como a eritromicina, a tetraciclina ou cefalotina sódica a soluções de colistimetato de sódio pode levar à precipitação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade. O medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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 e preparado, usar imediatamente e descartar qualquer quantidade remanescente no frasco.

Características físicas e organolépticas

Aspecto físico do pó: pó higroscópico branco a quase branco.

Características da solução após reconstituição: solução incolor a amarelo claro.

Características da solução após diluição: solução incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO INALATÓRIO

As culturas de escarro devem ser obtidas para a confirmação de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* suscetíveis ao colistimetato de sódio em pacientes com fibrose cística antes de iniciar o tratamento com colistimetato de sódio.

A informação abaixo fornece dados sobre as doses recomendadas e a dose deverá ser ajustada de acordo com a resposta clínica.

Doses recomendadas para uso inalatório

Crianças > 2 anos e adultos: 1.000.000 a 2.000.000 UI duas ou três vezes ao dia.

A dose é determinada de acordo com a severidade e o tipo de infecção e com a função renal do paciente.

A dose pode variar dentro desta faixa dependendo da condição sendo tratada.

A colonização inicial por *Pseudomonas aeruginosa* suscetível ao colistimetato de sódio pode ser tratada com um esquema de três semanas com uma dose de 2.000.000 UI duas vezes ao dia em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral.

Para infecções frequentes e recorrentes (menos que três culturas positivas de *Pseudomonas aeruginosa* suscetível ao colistimetato de sódio em um período de três meses), a dose poderá ser aumentada para um máximo de 2.000.000 UI três vezes ao dia por até 3 meses, em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral.

Colonização crônica (três ou mais culturas positivas de *Pseudomonas aeruginosa* suscetível ao colistimetato de sódio em um período de 6 meses) pode necessitar de terapia de longa duração com 1.000.000 a 2.000.000 UI duas vezes ao dia. Pode ser necessária a administração de antibióticos orais ou parenterais para tratar as exacerbações agudas das infecções pulmonares.

Colistimetato de sódio para nebulização deve ser administrado após fisioterapia e outros tratamentos inalatórios, quando os mesmos são utilizados. Outras terapias inalatórias podem incluir agentes para reduzir a viscosidade da secreção e broncodilatadores.

Colistimetato de sódio sofre excreção renal e é nefrotóxico se altas concentrações forem atingidas. Embora seja raro isto ocorrer na terapia inalatória, recomenda-se o monitoramento das concentrações séricas, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

Onde existe comprometimento renal, a excreção pode ser retardada e as doses diárias (magnitude da dose e intervalo da dose) devem ser ajustadas em relação à função renal para prevenir acumulação do colistimetato de sódio.

Modo de preparo para uso inalatório

Antes do colistimetato de sódio ser inalado deve ser reconstituído conforme instruções a seguir:

colistimetato de sódio 1.000.000 UI: 2 a 4 mL de água para injetáveis ou uma mistura com metade de água para injetáveis e metade de cloreto de sódio 0,9%. Após a reconstituição com 2 mL, o produto tem volume final de aproximadamente 2 mL e concentração de aproximadamente 500.000 UI/mL. Após a reconstituição com 4 mL, o produto tem volume final de aproximadamente 4 mL e concentração de aproximadamente 250.000 UI/mL.

colistimetato de sódio 2.000.000 UI: 4 a 8 mL de água para injetáveis ou uma mistura com metade de água para injetáveis e metade de solução de cloreto de sódio 0,9% .

Após a reconstituição com 4 mL, o produto tem volume final de aproximadamente 4 mL e concentração de aproximadamente 500.000 UI/mL. Após a reconstituição com 8 mL, o produto tem volume final de aproximadamente 8 mL e concentração de aproximadamente 250.000 UI/mL.

A seguir encontram-se as instruções gerais sobre como dissolver o colistimetato de sódio:

- Adicione lentamente o diluente adequado ao frasco-ampola.
- Role o frasco suavemente entre as duas mãos para dissolver o colistimetato de sódio no líquido. Isso vai reduzir a formação de espuma.
- Evite agitar o frasco muito rápido.
- Despeje a solução no nebulizador.

ATENÇÃO: uma vez reconstituído, o colistimetato de sódio deve ser utilizado imediatamente. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

USO INTRAVENOSO

Doses recomendadas para uso intravenoso

A posologia de colistimetato de sódio depende de fatores como suscetibilidade dos patógenos, gravidade, tipo de infecção, peso corporal e função renal do paciente.

Até 60 kg: 50.000 UI/kg de peso corporal (4 mg/kg), até um máximo de 75.000 UI/kg (6 mg/kg) em 24 horas. A dose diária total deve ser dividida em três doses iguais administradas a intervalos de 8 horas.

Acima de 60 kg (incluindo idosos): 1.000.000 - 2.000.000 UI a cada 8 horas. A dose máxima é 6.000.000 UI (480 mg) em 24 horas.

É recomendado tratamento mínimo de 5 dias.

Estimativas da concentração sérica são recomendadas, especialmente em pacientes com comprometimento renal ou fibrose cística e em neonatos. Concentrações séricas de 10-15 mg/L (aproximadamente 125 - 200 UI/mL) devem ser adequadas para o tratamento da maioria das infecções.

A dosagem pode ser aumentada até o máximo de 6 milhões de UI por 24 horas de acordo com a condição do paciente, se a resposta clínica ou bacteriológica for baixa.

Onde existe comprometimento renal, a excreção pode ser retardada e as doses diárias (magnitude da dose e intervalo da dose) devem ser ajustadas em relação à função renal, conforme indicado na tabela abaixo, para prevenir acumulação do colistimetato de sódio.

A tabela abaixo fornece uma sugestão de modificação de dose para pacientes com comprometimento renal:

Grau de comprometimento renal:

	Normal	Leve	Moderado	Severo
Creatinina (mcmmol/L)	60 – 150	106 – 129	130 – 214	215 – 340
Clearance de creatinina (% do normal)	76 a 100	40 a 75	25 a 40	Menos que 25

Dose:

Dose unitária (Milhões de UI)	1,3 a 2	1 a 1,5	1	1 a 1,5
Frequência (Veze por dia)	3	2	1 ou 2	A cada 36 horas
Dose diária total (Milhões de UI)	4 a 6	2 a 3	1 a 2	0,6 a 1

Modo de preparo para uso intravenoso

Colistimetato de sódio pode ser reconstituído e diluído conforme as instruções a seguir:

colistimetato de sódio 1.000.000 UI: 2 – 4 mL de cloreto de sódio 0,9% ou água para injetáveis para produzir uma solução incolor a amarelo claro. Após a reconstituição com 2 mL, o produto tem volume final de aproximadamente 2 mL e concentração de aproximadamente 500.000 UI/mL. Após a reconstituição com 4 mL, o produto tem volume final de aproximadamente 4 mL e concentração de aproximadamente 250.000 UI/mL.

colistimetato de sódio 2.000.000 UI: 4 – 8 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou água para injetáveis para produzir uma solução incolor a amarelo claro. Após a reconstituição com 4 mL, o produto tem volume final de aproximadamente 4 mL e concentração de aproximadamente 500.000 UI/mL. Após a reconstituição com 8 mL, o produto tem volume final de aproximadamente 8 mL e concentração de aproximadamente 250.000 UI/mL.

Após a reconstituição, a solução deve ser diluída para um volume adequado para a infusão por no mínimo 30 minutos. Os diluentes adequados são cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, frutose 5% e solução de Ringer.

A administração deve ser efetuada através de infusão intravenosa e cada dose de colistimetato de sódio pode ser diluída para 50 mL, infundir por no mínimo 30 minutos. Pacientes equipados com um acesso venoso implantado podem tolerar uma injeção em *bolus* de até 2.000.000 UI em 10 mL administrada num tempo mínimo de 5 minutos.

As soluções devem ser usadas imediatamente após reconstituição.

9. REAÇÕES ADVERSAS

USO INALATÓRIO

Os efeitos adversos mais comuns após nebulização do colistimetato de sódio são tosse e broncoespasmo (indicado pelo aperto no peito que pode ser detectado por uma diminuição no FEV₁) em aproximadamente 10% dos pacientes.

As reações adversas estão tabuladas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1 / 10$); frequentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$) e muito rara ($< 1 / 10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa relatada
Doenças do sistema imune	Desconhecida	Reação de hipersensibilidade como “rash” cutâneo
Doenças respiratórias, torácicas mediastinais	Muito comum	Tosse, aperto no peito, broncoconstrição ou broncoespasmo
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconhecida	Dor de garganta e feridas na boca

Caso as reações de hipersensibilidade tais como erupções cutâneas ocorram, o tratamento com colistimetato de sódio deve ser descontinuado.

Casos de dor de garganta ou feridas na boca podem ser ocasionados por hipersensibilidade ou superinfecção com *Candida* sp.

USO INTRAVENOSO

A reação adversa mais comumente relatada é o comprometimento da função renal, e, mais raramente, insuficiência renal, geralmente após o uso de doses superiores às recomendadas em pacientes com função renal normal, ou a incapacidade para reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia, mas raramente a intervenção (terapia de substituição renal) pode ser necessária. Tem sido relatado que concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio que podem ser associadas a uma superdosagem ou falha na redução da dosagem em pacientes com insuficiência renal, podem levar a efeitos neurotóxicos, tais como parestesia facial, fraqueza muscular, vertigem, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apneia. O uso concomitante com relaxantes musculares não despolarizantes e de antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também podem levar a neurotoxicidade. A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Reações de hipersensibilidade tais como “rash” cutâneo foram relatadas. No caso da ocorrência de tais reações, o uso de colistimetato de sódio deve ser descontinuado.

As reações adversas estão tabuladas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1 / 10$); frequentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$) e muito raras ($< 1 / 10.000$), desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa relatada
Doenças do sistema imune	Desconhecida	Reação de hipersensibilidade como “rash” cutâneo
Doenças do sistema nervoso	Muito comum	Neurotoxicidade, tais como, parestesias facial, da boca e peri-oral, cefaleia e fraqueza muscular
	Desconhecida	Tontura Ataxia
Doenças de pele e tecido subcutâneo	Muito comum	Prurido
Doenças renais e urinárias	Muito comum	Insuficiência renal demonstrada pelo aumento da creatinina sérica e / ou ureia e / ou diminuição da depuração renal de creatinina
	Raro	Insuficiência renal
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconhecida	Reação no local da injeção

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

USO INALATÓRIO

Os sintomas de uma superdosagem de colistimetato de sódio podem incluir:

- Formigamento ou adormecimento ao redor dos lábios e face;
- Tonturas e sensação de vertigem;
- Fala arrastada;
- Perturbação visual;
- Confusão;
- Perturbação mental;
- Rubor (vermelhidão da face).

USO INTRAVENOSO

A superdosagem pode causar insuficiência renal, apneia, fraqueza muscular, vertigem, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão e psicose.

Não há antídotos disponíveis.

O gerenciamento da superdosagem é efetuado através de tratamento de suporte e medidas tomadas no sentido de aumentar a eliminação do colistimetato de sódio, tais como diurese osmótica com manitol, diálise peritoneal ou hemodiálise prolongada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.5562.0039

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior – CRF-SP nº 63.058

Antibióticos do Brasil Ltda.

Rod. Professor Zeferino Vaz SP-332, Km 135 – Cosmópolis – SP

CNPJ: 05.439.635/0001-03

Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/06/2018.

