colistimetato de sódio
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

Antibióticos do Brasil

Pó para solução injetável ou solução inalatória
1.000.000 UI e 2.000.000 UI

colistimetato de sódio
"Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome genérico: colistimetato de sódio

APRESENTAÇÕES
colistimetato de sódio 1.000.000 UI: pó para solução injetável ou solução inalatória.. Embalagem com 10 frascos-ampola.
colistimetato de sódio 2.000.000 UI: 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 aproximadamente 33,3 mg de colistina*, o que corresponde a 1.000.000 UI.
colistimetato de sódio 2.000.000 UI: cada frasco-ampola contém 160 mg de colistimetato de sódio equivalentes a aproximadamente 66,6 mg de colistina*, o que corresponde a 2.000.000 UI.

*O colistimetato de sódio é uma pró-droga (inativa) que quando hidrolisada libera a colistina (ativa).

Cada 1 mg de colistimetato de sódio equivale a aproximadamente 12.500 UI.
Cada 1 mg de colistina equivale a aproximadamente 30.000 UI.

II - INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O 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.
O 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
O 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.

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

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.

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., *Eschirichia 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 gastrintestinal é negligenciável 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:

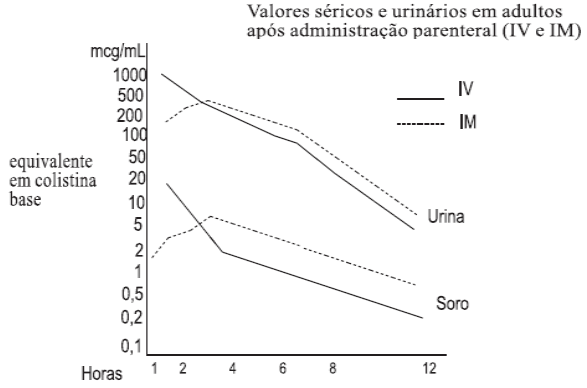
Parâmetro	**160 mg (aproximadamente 2 MUI) de colistimetato sódico nebulizado**
AUC_{0-4} (h/mg/L)	165,9 ± 76,5
C_{max} (mg/L)	0,051 ± 0,0244
T_{max} (h)	1,9 ± 1,2
Ka (h-1)	3,0 ± 1,8
$T_{1/2}$ (h)	10,4 ± 3,6
Cl/F	0,27 ± 0,15

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 $C_{máx}$ foi de 21,4 ± 5 mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de 2,8 ± 1,8 mg/L.
A $C_{máx}$ no steady-state foi de 23 ± 6 mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de 4,5 ± 4 mg/L.
Em outro estudo onde pacientes com fibrose cística receberam 2.000.000 UI a cada 8 horas por 12 dias, a $C_{máx}$ foi de 12,9 mg/L (5,7 - 29,6 mg/L).
Em voluntários sadios 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 sadios. Isto é comparável com uma meia-vida de eliminação de 3,4 ± 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. FEV_1 (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 FEV_1s, no pré e pós-tratamentos, sejam avaliados em consultas regulares.
Use com extrema precaução em pacientes com porfiria.
O 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

Uso na gravidez: Categoria de risco 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 consequentemente 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.

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

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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.**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com colistimetato de sódio, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

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.

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 temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) antes da reconstituição. Proteger 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 preparo, o colistimetato de sódio deve ser utilizado imediatamente. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Características físicas e organolépticas

Aspecto físico do pó: pó branco ou 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.
O 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.
O 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 (mcmol/L)	60 – 105	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 (Vezes 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

ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, tem menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

O tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

O 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 FEV_1) 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 (≥ 1 / 10); frequentes (≥ 1 / 100 a <1 / 10); pouco frequentes (≥ 1 / 1.000 a <1 / 100); rara (≥ 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 (≥ 1 / 10); frequentes (≥ 1 / 100 a <1 / 10); pouco frequentes (≥ 1 / 1.000 a <1 / 100); rara (≥ 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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: 1.5562.0039

Registrado e produzido por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ: 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/03/2026.

IB180326

PRESERVE A NATUREZA
DESCARTE RECICLAVEL
SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-7015456
E-MAIL: SAC@ABLBRASIL.COM.BR

Anexo B
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. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. Advertências e precauções; 8. Posologia e Modo de Usar; e Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável ou solução inalatória 1.000.000 e 2.000.000 UI
28/07/2022	4467602/22-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. Advertências e Precauções; Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável ou solução inalatória 1.000.000 e 2.000.000 UI
17/06/2021	2346252/21-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Identificação do Medicamento	VPS	Pó para solução injetável ou solução inalatória 1.000.000 e 2.000.000 UI
14/09/2018	0897345/18-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável ou solução inalatória 1.000.000 e 2.000.000 UI
20/06/2018	0494838/18-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2016	1916514/16-5	10221 GENÉRICO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial de Produto Estéril	02/05/2017	Apresentação; Composição; 8. Posologia e Modo de Usar	VPS	Pó para solução injetável ou solução inalatória 1.000.000 e 2.000.000 UI
24/05/2016	1803729/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	VPS	Pó para solução injetável ou solução inalatória 1.000.000 UI
04/03/2016	1327474/16-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó para solução injetável ou solução inalatória 1.000.000 UI

colistimetato de sódio
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

Antibióticos do Brasil

Pó para solução injetável
4.500.000 UI

colistimetato de sódio
"Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome genérico: colistimetato de sódio

APRESENTAÇÃO
colistimetato de sódio: pó para solução injetável. Cada frasco-ampola contém 360 mg de colistimetato de sódio, equivalentes a 150 mg de colistina base. Embalagem com 10 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
ATENÇÃO: o colistimetato de sódio é uma pró-droga que quando hidrolisada libera a colistina (molécula com ação antibacteriana).
Cada frasco-ampola contém 360 mg de colistimetato de sódio (aproximadamente 4.500.000 UI), equivalentes a 150 mg de colistina.
Cada 1 mg de colistimetato de sódio equivale a aproximadamente 12.500 UI.
Cada 1 mg de colistina equivale a aproximadamente 30.000 UI.

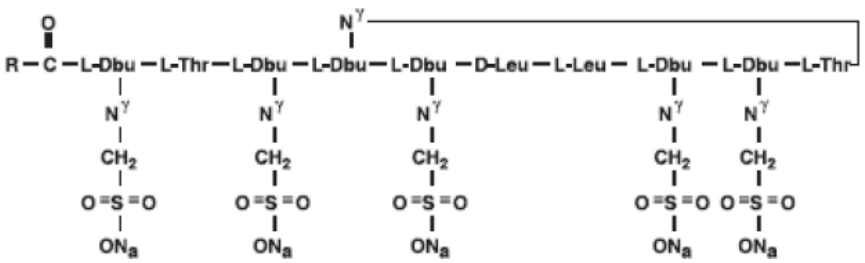
II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O colistimetato de sódio é indicado para o tratamento de infecções agudas e crônicas provocadas por cepas suscetíveis de certos bacilos Gram-negativos. É indicado particularmente quando a infecção é causada por cepas suscetíveis 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*. O colistimetato de sódio pode ser usado para iniciar a terapia em infecções graves em que 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, este deve ser usado apenas para tratar infecções confirmadas ou com grande suspeita de serem provocadas por bactérias. Quando tiver informação sobre a cultura e suscetibilidade, ela deve ser considerada na seleção ou modificação da terapia antibacteriana. Na ausência de tais dados, os padrões epidemiológicos e de suscetibilidade 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 suscetíveis 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 na literatura 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
Características
Cada frasco contém colistimetato de sódio ou colistina metassulfonato pentassódico (150 mg de colistina base). O colistimetato de sódio é um antibiótico polipeptídeo 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 microrganismos, em infecções *in vitro* e na clínica.
Microrganismos aeróbicos Gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Pseudomonas aeruginosa*.
Testes de suscetibilidade: colistimetato de sódio não está mais listado como um antimicrobiano para teste de rotina e não é reportado em laboratórios de microbiologia clínica.

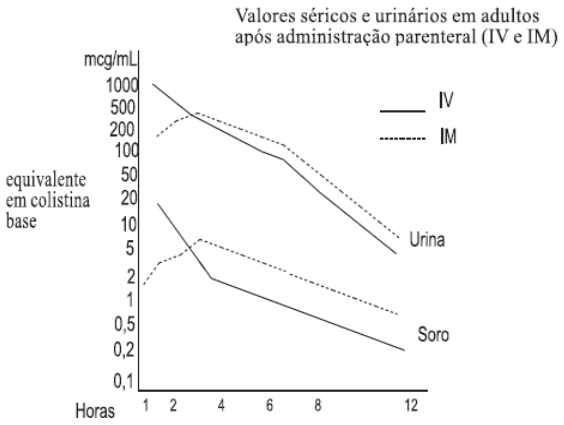
Propriedades farmacodinâmicas
O colistimetato de sódio é um antibiótico do grupo das polimixinas (também conhecido como polimixina E), derivado de *Bacillus polymixa var. colistinus*. É um polipeptídeo e é ativo contra diversas cepas aeróbicas Gram-negativas. Os antibióticos da classe das polimixinas 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 anaeróbicos Gram-negativos: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Eschirichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp.
Os pontos de inflexão para resistência e suscetibilidade são:
Suscetível (S) 4 mg/L
Resistente (R) 8 mg/L
Os Gram-negativos aeróbicos resistentes ao colistimetato de sódio incluem: *Brucella* sp., *Burkholderia cepacia* e espécies relacionadas, *Neisseria* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp. e os anaeróbicos 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* mucoide em cerca de 3%, portanto os testes de suscetibilidade 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 microrganismos naturalmente resistentes ao colistimetato de sódio, como *Proteus mirabilis* e *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 suscetíveis 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 a 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 no qual 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 ± 5 mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de 2,8 ± 1,8 mg/L. A C_{max} no *stady-state* foi de 23 ± 6 mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de 4,5 ± 4 mg/L.
Em outro estudo no qual 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 intravenosa, 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 sadios. 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 que 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
O colistimetato de sódio 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
Uso na gravidez: Categoria de risco 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 consequentemente 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.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, portanto a amamentação não é recomendada durante o tratamento com colistimetato de sódio.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
A dose diária máxima não deve exceder 5 mg de colistina/kg/dia (2,3 mg de colistina/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 apneia.
Foi relatada parada respiratória após a administração intramuscular de colistimetato de sódio. A insuficiência renal aumenta a possibilidade de apneia 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 por *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 por *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 apneia.
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 resistentes 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/m^2).

Gravidez – Efeitos teratogênicos
O 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/m^2. Além disso, ocorreu reabsorção maior em 9,3 mg/kg. O colistimetato de sódio não foi teratogênico 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/m^2. 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 a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Gravidez e lactação
Uso na gravidez: Categoria de risco 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 consequentemente há potencial para toxicidade fetal se administrado durante a gravidez. Estudos em animais não demonstraram teratogenicidade, assim, o uso de colistimetato de sódio durante a gravidez só deve ser feito avaliando-se fator de risco-beneficio.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, portanto a amamentação não é recomendada durante o tratamento.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso geriátrico
Estudos clínicos de colistimetato de sódio incluíram números suficientes de pessoas de idade 65 anos 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 maior 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.
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com colistimetato de sódio, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Este medicamento contém 23,4 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

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 colistimetato de sódio, 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 colistimetato de sódio.

A cefalotina sódica pode potencializar a nefrotoxicidade do colistimetato de sódio. O uso concomitante de cefalotina sódica e colistimetato de sódio deve ser evitado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) antes da reconstituição. Proteger da luz e umidade.

Observar o prazo de validade no rótulo, que é de 24 meses após a 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 reconstituição, armazenar o produto em geladeira (de 2°C a 8 °C) por até 7 dias.

A solução para infusão contendo colistimetato de sódio deve ser preparada imediatamente antes do uso e deve ser utilizada em até 24 horas se armazenada em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Características físicas e organolépticas:

Aspecto físico do pó: pó branco ou quase branco.

Após reconstituição/diluição: solução 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

O colistimetato de sódio é fornecido em frascos contendo o equivalente a 150 mg de colistina base por frasco.

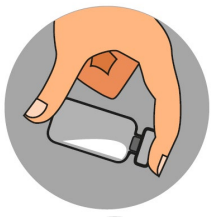
ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, tem menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

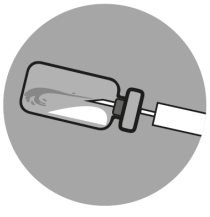
O tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

Reconstituição: o frasco deve ser reconstituído com 3 mL de água para injetáveis. A solução reconstituída fornece uma solução de 50 mg/mL de colistina base.

A reconstituição deve ser realizada de acordo com o procedimento descrito a seguir.



1. Incline e bata levemente o frasco para que o pó desça para a lateral do frasco.



2. Injete o diluente direcionando o jato para o fundo do frasco, onde não há pó.



3. Role o frasco suavemente entre as mãos para evitar a formação de espuma.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e alteração da coloração 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: o colistimetato de sódio pode ser administrado em doses entre 2,5 e 5 mg de colistina/kg ao dia divididas em 2 a 4 doses 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 de colistina/kg/dia (2,3 mg de colistina/lb) em pacientes 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
Clearence da ureia % 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 de colistina	300	150 a 230	133 a 150	100
Dose diária aproximada, mg de colistina/kg/dia	5	2,5 a 3,8	2,5	1,5

Nota: a dose sugerida é de no máximo 5 mg de colistina/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 colistimetato de sódio 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 com lactato

Não existem dados suficientes para recomendar o uso de colistimetato de sódio 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 de colistina/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 colistimetato de sódio deve ser preparada imediatamente antes do uso e deve ser usada em até 24 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

Gastrintestinal: desconforto gastrintestinal.

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 apneia.

Sistema Renal: nefrotoxicidade e redução da produção de urina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdosagem com colistimetato de sódio pode provocar bloqueio neuromuscular caracterizado por parestesia, letargia, confusão, tontura, ataxia, nistagmo, desordens da fala e apneia. A paralisia do músculo do trato respiratório pode levar a apneia, 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 colistimetato de sódio deve ser interrompida e devem ser usadas medidas gerais de suporte.

Não se sabe se o colistimetato de sódio 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

Registro 1.5562.0039

Registrado e produzido por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/05/2020.

IB180520b





Anexo B
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. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	4. Contraindicações; 5. Advertências e precauções; 8. Posologia e modo de usar; e Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 4.500.000 UI
28/07/2022	4467602/22-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentação	VPS	Pó para solução injetável 4.500.000 UI
06/05/2022	2686888/22-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2019	2207087/19-7	RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de nova concentração	17/01/2022	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó para solução injetável 4.500.000 UI