FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DICUPAL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 UI,

CON SOLVENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Dicupal®-polvo para solución inyectable 4.500.000 UI, con solvente
Colistina 150 mg equivalente a 4.500.000 U.I.
Polvo para preparar solución inyectable
Intramuscular - Intravenosa

ACCION TERAPÉUTICA Y CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS:
Dicupal (Colistina), es un antibiótico bactericida de la familia de los polipéptidicos, también conocido como Polimixina E. Actúa sobre los fosfolípidos de la membrana bacteriana destruyéndola y provocando la muerte celular.
Su espectro de acción cubre *Pseudomona aeruginosa, Salmonela, Shigelle, Haemophilus, Bordetella, Pasteurella y Vibrio.*
Proteus, Providencia, Serratia y Neisseria, son resistentes a la Colistina.
La Colistina no se absorbe en el tracto digestivo del adulto
No atraviesa la barrera hematoencefálica pero si lo hace con la barrera placentaria.
Su administración en infecciones sistémicas requiere utilizar la vía parenteral (I.M. o I.V.)

INDICACIONES:
Tratamiento de infecciones agudas o crónicas producidas por gérmenes Gram negativos sensibles a Colistina, que no han respondido a otros tratamientos.

Especialmente cuando la infección es causada por cepas sensibles de *Pseudomonas Aeruginosa.*

Este antibiótico no está indicado para las infecciones por *Proteus* o *Neisseria*. Colistimetato inyectable ha demostrado ser clínicamente efectivo en el tratamiento de infecciones a los siguientes microrganismos Gram negativos *Enterobacter Aerogenes*, E. coli, *Kleisiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa.*

Colistimetato inyectable puede ser usado para iniciar el tratamiento en las infecciones graves que se sospecha que se deban a organismos gram-negativos y en el tratamiento de las infecciones por bacilos patógenos susceptibles gram-negativos.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de Colistimetato para inyectable y otras drogas antibacterianas. Colistimetato inyectables se debe utilizar solamente para tratar o prevenir las infecciones que se han comprobado o se sospecha fuertemente que es causada por bacterias susceptibles.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DICUPAL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 UI,

CON SOLVENTE

Cuando la información de susceptibilidad esté disponible, deben ser considerados en la selección y modificaciones de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos los patrones epidemiológicos y de susceptibilidad local pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

MECANISMO DE ACCIÓN:
Las polimixinas tienen porciones hidrofilias y lipofílicas. Gracias a estas porciones se adhieren a fosfolípidos de las membranas celulares (principalmente fosfatidiletanolamina) destruyendo los mecanismos de transporte y las porciones osmóticas de las bacterias, perdiendo la permeabilidad selectiva, con escape de los metabolitos e inhibición de todos los procesos celulares.
Espectro de acción:
Colistina posee actividades contra una amplia variedad de patógenos Gram-negativos.
La gran mayoría de cepas de *E. coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Pseudomona aeruginosa y Acinetobacter spp*,. Todos los importantes patógenos nosocomiales, son normalmente susceptibles a Polimixinas. Además, existe una considerable actividad con *Salmonella spp, Shigella spp, Pasteurella spp, y Haemophilus spp.*

FARMACOCINÉTICA:
Administrado por vía oral colistina posee escasa absorción. Por vía inyectable intramuscular o intravenosa en la forma de colistimetato sódico la absorción es adecuada.
Circula escasamente unido a proteínas plasmáticas. La penetración al líquido cefalorraquídeo es baja y atraviesa ampliamente la barrera placentaria.
Se metaboliza a colistina a nivel renal y se elimina por vía renal en la forma de colistina y colistimetato.
El volumen de distribución estimado en adultos es de 33 – 38 litros. La vida media de eliminación es de 1,6 a 4,0 horas.
Es dializable tanto hemodiálisis como por diálisis peritoneal.

CONTRAINDICACIONES:
El uso de Dicupal está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la Colistina u otros derivados de tipo polimixina, ya que existe evidencia de alergia cruzada entre todos los miembros del grupo.

PRECAUCIONES:

Pueden ocurrir trastornos neurológicos transitorios. Estos incluyen Parestesia peribucal o adormecimiento, hormigueo u hormigueo en las extremidades, prurito generalizado, mareo, vértigo, dificultad al hablar. Por estas razones, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o utilizar maquinaria peligrosa durante el tratamiento.

Reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. La terapia no debe ser descontinuada, pero estos pacientes deben ser observados con especial cuidado.

La nefrotoxicidad puede ocurrir y el efecto es probablemente dependiente de la dosis de Colistimetato sódico. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles tras la interrupción del antibiótico.

La sobredosis puede causar insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea *(ver sección Sobredosis).*
Se ha reportado paro respiratorio después de la administración intramuscular de Colistimetato sódico. Insuficiencia renal aumenta la posibilidad de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración de Colistimetato sódico, por lo tanto es importante seguir las pautas de dosificación recomendadas *(ver dosis y administración para el uso en pacientes con insuficiencia renal).*

Colitis Pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antimicrobianos y puede variar en severidad de leve a potencialmente mortal, por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridia. Los estudios indican que la toxina producida por *clostridium difficile* es la causa primaria de la colitis asociada a antibióticos.

Después de que se ha establecido el diagnóstico de la colitis Pseudomembranosa debieran iniciarse medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de colitis pseudomenbranosa responden generalmente a la interrupción del tratamiento solo en casos de moderados a severos, se debe tener en cuenta el manejo de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento de un antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis *Clostridium difficile.*

General
Colistimetato se elimina principalmente por vía renal y se debe utilizar con precaución cuando la posibilidad de insuficiencia renal existe. Debe ser considerado el descenso de la función renal con la edad.
Cuando la insuficiencia renal está presente Colistimetato puede utilizarse, pero se debe tener mayor precaución y la dosis debe ser reducida en proporción a la magnitud del deterioro.
La administración de cantidades de Colistimetato en exceso de la capacidad excretora renal dará lugar a niveles elevados en suero y puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, el inicio del ciclo que, de no reconocerse, puede conducir a una insuficiencia renal aguda, apagado renal, y una mayor concentración del antibiótico a niveles tóxicos en el cuerpo. En este punto, la

interferencia de la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares puede ocurrir y resultar en debilidad muscular y apnea (*ver Sección Sobredosis).*

Los signos que indiquen el desarrollo de insuficiencia renal incluyen: disminución de la producción de orina, aumento de BUN y creatinina sérica y una disminución del aclaramiento de creatinina.
El tratamiento con Colistimetato debe suspenderse inmediatamente si aparecen signos de alteración de la función renal. Sin embargo, si es necesario restablecer el medicamento, la dosis debe ajustarse en consecuencia después de los niveles plasmáticos del fármaco han caído. *(Ver sección dosis y administración)*

Prescripción de Colistimetato inyectable, en ausencia de infección bacteriana demostrada o sospecha de infección bacteriana o indicaciones profilácticas es poco probable que proporcione beneficio al paciente y aumente el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Embarazo y lactancia:

Embarazo Categoría C

Colistimetato Sódico administrado por vía intramuscular durante la organogénesis a conejos a 4,15 y 9,3 mg/kg resulto en talipes varus en 2,6% y 2,9% de los fetos respectivamente. Estas dosis son de 0,25 y 0,55 veces la dosis humana diaria máxima basada en mg/m^2. Además, el aumento de la reabsorción se produjo a 9,3mg/kg. Colistimetato sódico no fue teratogénico en ratas a 4,15 o 9,3mg/kg. Estas dosis son 0,13 y 0,3 veces la dosis diaria máxima en humanos basada en mg/m^2. No existen estudios adecuados y bien definidos en mujeres embarazadas. Después que Colistimetato sódico se transfiere a través de la barrera placentaria en humanos deber ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres Lactante:

No se conoce si Colistimetato sódico se excreta en la leche materna humana. Sin embargo, Colistina sulfato se excreta por la leche materna humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando Colistimetato sódico se administra a mujeres en periodo de lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DICUPAL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 UI,

CON SOLVENTE

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Colistimetato sódico no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otro reportes clínicos no identifico diferencias en las respuesta entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En la selección general de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa que suele comenzar en el extremo inferior del rango de dosificación que refleja el grado de frecuencia de la disminución hepática, renal o función cardiaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos.

Esta droga se conoce que se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones toxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminuida la función renal se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se debe controlar la función del riñón.

Uso Pediátrico:

Este producto no ha verificado su uso en menores de 18 años de edad. Por lo tanto no se debe utilizar en ese rango etario.

INTERACCIONES:
La ASOCIACION DE Colistina a antibiótico aminoglucósidos puede aumentar los efectos secundarios a nivel neuromuscular (bloqueo neuromuscular, debilidad muscular, parálisis), lo mismo sucede con los miorrelajantes curariformes (tubocurarina), éter, succilcolina, galamina, decametonio, etc.
La cefalotina sódica, puede aumentar la nefrotoxicidad de la Colistina.

ADVERTENCIAS:
Al disolver, es muy importante evitar la formación de espuma.
La dosis máxima diaria de Dicupal, no debe exceder los 5mg/Kg/día en pacientes con función renal normal, ya que existe la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios neuromusculares, se debe advertir a los pacientes que reciben Dicupal, que se abstengan de manejar vehículos o maquinas peligrosas, mientras dure el tratamiento.

EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ALÉRGICAS:
Se han descrito:
Trastornos gastrointestinales diversos: vómitos, diarrea, cólicos, etc.
Trastornos nerviosos: vértigos, mareos, hormigueo en extremidades y lengua.
Trastornos cutáneos: prurito, rash.
Trastornos musculo-esqueléticos: bloqueo neuromuscular, fatiga, debilidad muscular, parálisis.
Trastornos renales: nefrotoxicidad, oliguria, hematuria, proteinuria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DICUPAL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 UI,

CON SOLVENTE

Trastornos varios: fiebre, distress respiratorio, apnea, visión borrosa, aumento de la urea plasmática y de la creatininemia.

Colitis Pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antimicrobianos y puede variar en severidad de leve a potencialmente mortal, por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridia. Los estudios indican que la toxina producida por *Clostridium difficile* es la causa primaria de la colitis asociada a antibióticos.

Después de que se ha establecido el diagnóstico de la colitis Pseudomembranosa debieran iniciarse medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de colitis pseudomenbranosa responden generalmente a la interrupción del tratamiento solo en casos de moderados a severos, se debe tener en cuenta el manejo de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento de un antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis *Clostridium difficile.*

SOBREDOSIS:
La sobredosis accidental con Colistina, puede producir parestesias, debilidad muscular, dificultad para respirar, arreflexia, ataxia y falla renal. En casi de sobredosis, se debe implementar una terapia de soporte y mantenimiento de las constantes vitales.

POSOLOGÍA:
1mg de Colistina base equivale a 30.000 unidades de Colistina.

Vía inyectable
Diluir el contenido del vial en 2 mL de agua para inyectable.
La dosis diaria promedio en pacientes con función renal normal es de 2.5 a 5mg/kg/día según la severidad de la infección. En pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar la posología.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DICUPAL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 UI,

CON SOLVENTE

Modificaciones sugeridas de la lista de dosificación de Colistimetato inyectable para adultos con deterioro de la función renal:

Función Renal	Grado de deterioro			
	Normal	Leve	moderada	Considerable
Creatinina plasmática mg/100mL	0,7 a 1,2	1,3 a 1,5	1,6 a 2,5	2,6 a 4
% Aclaramiento de urea de lo normal	80 a 100	40 a 70	25 a 40	10 a 25
Dosis				
Unidad dosis de Colistimetato Inyectable (mg)	100 a 150	75 a 115	66 a 150	100 a 150
Frecuencia, tiempo/días	4 a 2	2	2 ó 1	Cada 36 horas
Dosis diaria total (mg)	300	150 a 230	133 a 150	100
Dosis diaria aproximada (mg/kg/día)	2,5 a 5	2,5 a 3,8	2,5	1,5

Nota: La unidad de dosis sugerida es de 2,5 a 5 mg/kg: Sin embargo, el intervalo de tiempo entre las inyecciones deben aumentarse en presencia de insuficiencia renal.

I.M.: se inyecta la dilución de Dicupal, por vía IM profunda, dividiendo la dosis diaria total en 2 a 4 aplicaciones (una inyección cada 12 o cada 6 horas).

I.V.: se administra la dilución directamente en la vena, en forma lenta en 3 a 5 minutos. La dosis diaria total se divide en dos aplicaciones (una inyección cada 12 horas).

Perfusión I.V.: se administra la mitad de la dosis diaria total por inyección IV directa en 3 a 5 minutos y el resto se diluye en una solución de:

- Suero Ringer Lactato o
- Suero Glucosado al 5% o
- Suero Salino al 0,9 %

Esta dilución se pasa lentamente durante las próximas 22 ó 23 horas.

PRESENTACIONES:

Dicupal inyectable: envase conteniendo viales con polvo para preparar solución intramuscular/intravenosa y ampollas con agua inyectable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DICUPAL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 UI,

CON SOLVENTE

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°
PRODUCTO MEDICINAL
MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Venta bajo receta médica es Establecimientos tipo A

Luego de la reconstitución/dilución utilícese inmediatamente.
Si es reconstituido/diluido con suero Ringer lactato, suero glucosado o suero salino, en condiciones asépticas validadas es estable por 24 horas almacenado a menos de 30°C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DICUPAL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4.500.000 UI,

CON SOLVENTE

BIBLIOGRAFIA:

-Muñoz J.L., García Rodríguez J.A. Colistimetato: un viejo antimicrobiano recuperado por nuevas evidencias científicas. Rev Esp Quimioterap, Marzo 2005; Vol.18 (N°1): 11-13.

-Hancock R.E., Chaple D. Minireview: peptide Antibiotics- Antimicrob. Agents. Chemother; 43(6): 1317-1323.

-Malina J., Cordero E., Palomino J. Aminoglucósidos

-Li J., Coulthard K, Milne R., Nation R, Cnway S et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. J.A.C. 2003; 52:987- 922.

-Catchpole C.R., Andrews J. M. A Reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphonate sodium. J.A.C. (1997)39:255-260.

-Colistimetate.http:Uwww.healthcare.micromedex.com

-LandmanD., Georgescu C.,et al. Reintegración de Polimixinas. Clinical Microbiology Reviews, Jul 2008, Vol. 21, p. 449-465.