

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Colistimetato Accord 1000000 U.I. pó para solução injetável ou para perfusão
Colistimetato Accord 2000000 U.I. pó para solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Colistimetato Accord 1000000 U.I.:

Cada frasco para injetáveis contém 1000000 de U.I. que é equivalente a aproximadamente 80 mg de colistimetato de sódio.

Colistimetato Accord 2000000 U.I.:

Cada frasco para injetáveis contém 2000000 de U.I. que é equivalente a aproximadamente 160 mg de colistimetato de sódio.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou para perfusão

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Via intravenosa

Colistimetato Accord é indicado em adultos e crianças, incluindo recém-nascidos, para o tratamento de infeções graves devido a agentes patogénicos Gram-negativos aeróbios em doentes com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1)

As orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Via inalatória

Colistimetato Accord é indicado para o controlo em adultos e em pediatria de infeções pulmonares crónicas devido a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com fibrose quística (ver secção 5.1).

As orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

4.2 Posologia e modo de administração

Via intravenosa:

A dose a administrar e a duração do tratamento devem ter em conta a gravidade da infeção, assim como a resposta clínica. As diretrizes terapêuticas devem ser cumpridas.

A dose é expressa em unidades internacionais (U.I.) de colistimetato de sódio (CMS). Encontra-se incluída no final desta secção uma tabela de conversão de CMS em U.I. para mg de CMS assim como para mg de atividade base da colistina (CBA).

Posologia

As seguintes recomendações posológicas baseiam-se em dados farmacocinéticos populacionais limitados em doentes críticos (ver secção 4.4):

Adultos e adolescentes

Dose de manutenção de 9 milhões de U.I./dia dividida em 2-3 doses

Em doentes críticos deve ser administrada uma dose de carga de 9 milhões de U.I. (MUI). O intervalo de tempo mais apropriado até à primeira dose de manutenção não foi estabelecido.

O modelo sugere que, em alguns casos, podem ser necessárias doses de carga e de manutenção até 12 MUI em doentes com boa função renal. Contudo, a experiência clínica com essas doses é extremamente limitada e a segurança não foi estabelecida.

A dose de carga aplica-se a doentes com função renal normal e com compromisso renal, incluindo doentes submetidos a terapêutica de substituição renal.

Compromisso renal

No compromisso renal são necessários ajustes posológicos, mas os dados farmacocinéticos disponíveis para doentes com compromisso renal são muito limitados.

Os ajustes posológicos que se seguem são sugeridos como orientação.

São recomendadas reduções da dose em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min:

Recomenda-se uma dosagem de duas vezes ao dia.

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose diária
< 50-30	5,5-7,5 MUI
<30-10	4,5-5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = milhões de U.I.

Hemodiálise e hemo(dia)filtração contínua

A colistina parece ser dialisável através de hemodiálise convencional e de hemo(dia)filtração venovenosa contínua (CVVHF, CVVHDF). Existem dados extremamente limitados provenientes de estudos farmacocinéticos populacionais de números muito pequenos de doentes submetidos a terapêutica de substituição renal. Não é possível fazer firmes recomendações de dose. Podem ser considerados os seguintes regimes:

Hemodiálise

Dias sem HD: 2,25 MUI/dia (2,2-2,3 MUI/dia).

Dias de HD: 3 MUI/dia nos dias da hemodiálise, a serem administradas após a sessão de HD. Recomenda-se uma dosagem de duas vezes ao dia.

CVVHF/ CVVHDF

Como nos doentes com função renal normal. Recomenda-se uma dosagem de três vezes ao dia.

Compromisso hepático

Não existem dados de doentes com compromisso hepático. Aconselha-se precaução na administração de colistimetato de sódio nestes doentes.

Idosos

Nos doentes idosos com função renal normal não é considerado necessário proceder a ajustes posológicos.

População pediátrica

Os dados que suportam o regime posológico em doentes pediátricos são muito limitados. Ao selecionar a dose deve ter-se em consideração a maturidade renal. A dose deve basear-se em peso corporal baixo.

Crianças ≤ 40 kg

75.000-150.000 U.I./kg/dia divididas em 3 doses.

Para crianças com um peso corporal superior a 40 kg, deve considerar-se a utilização da recomendação posológica para adultos.

A utilização de doses >150.000 U.I./kg/dia tem sido relatada em crianças com fibrose quística.

Não existem dados relativos à utilização ou magnitude da dose de carga em doentes críticos pediátricos.

Não foram estabelecidas recomendações posológicas em crianças com compromisso renal.

Administração intratecal e intracerebroventricular

Com base em dados limitados, recomenda-se a seguinte dose em adultos:

Via intracerebroventricular

125.000 U.I./dia

Via intratecal

As doses administradas por via intratecal não devem exceder as doses recomendadas para a via intraventricular.

Não é possível fazer recomendações posológicas específicas em crianças para as vias de administração intratecal e intraventricular.

Modo de administração

Colistimetato de sódio é administrado por via intravenosa na forma de uma perfusão lenta ao longo de 30 – 60 minutos.

Os doentes com um dispositivo de acesso venoso totalmente implantável (TIVAD) in situ podem tolerar uma injeção em bólus de até 2 milhões de U.I. em 10 ml administrada durante um mínimo de 5 minutos (ver secção 6.6).

O colistimetato de sódio é submetido a hidrólise para a substância ativa colistina em solução aquosa. Para a preparação da dose, particularmente quando é necessária a combinação de vários frascos para injetáveis, a reconstituição da dose necessária deve ser feita utilizando a técnica asséptica rigorosa (ver secção 6.6).

Via inalatória

Recomenda-se que colistimetato de sódio (CMS) seja administrado sob a supervisão de médicos com experiência apropriada na sua utilização.

Posologia

A dosagem pode ser ajustada dependendo da gravidade da condição e da resposta clínica.

Intervalo posológico recomendado:

Adultos, adolescentes e crianças ≥ 2 anos

1-2 MUI duas a três vezes ao dia (máx. 6 MUI/dia)

Crianças < 2 anos

0,5-1 MUI duas vezes ao dia (máx. 2 MUI/dia)

Deve cumprir-se a orientação clínica relevante sobre regimes de tratamento, incluindo duração do tratamento, periodicidade e administração concomitante de outros agentes antibacterianos.

Idosos

O ajuste posológico não é considerado necessário.

Compromisso renal

O ajuste posológico não é considerado necessário, no entanto, aconselha-se precaução em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O ajuste posológico não é considerado necessário.

Modo de administração

Via inalatória.

O colistimetato de sódio é submetido a hidrólise para a substância ativa colistina em solução aquosa. Para precauções especiais de eliminação e manuseamento das soluções reconstituídas, ver secção 6.6.

Se estiverem a ser tomados outros medicamentos, estes devem ser tomados na ordem recomendada pelo médico.

Tabela de conversão de doses:

Na UE, a dose de colistimetato de sódio (CMS) deve ser prescrita e administrada apenas na forma de Unidades Internacionais (U.I.). O rótulo do medicamento indica o número de U.I. por frasco.

Ocorreram confusão e erros de medicação devido a diferentes expressões da dose em termos de potência. Nos EU, e noutras partes do mundo, a dose é expressa em miligramas de atividade base da colistina (mg de CBA).

A tabela de conversão seguinte foi preparada para fins informativos e os valores devem ser considerados como sendo apenas nominais e aproximados.

Tabela de conversão de CMS

Potência		≈ massa de CMS (mg)*
U.I.	≈ mg CBA	
12.500	0.4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Potência nominal da substância farmacológica = 12.500 U.I./mg

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao colistimetato de sódio ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve ter-se em consideração a administração intravenosa concomitante de colistimetato de sódio com outro agente antibacteriano sempre que tal seja possível, tendo em conta as restantes suscetibilidades do(s) agente(s) patogénico(s) em tratamento. Como tem sido relatado o desenvolvimento de resistência à colistina intravenosa, em particular quando esta é utilizada na forma de monoterapia, a administração concomitante com outros antibacterianos também deve ser tida em consideração a fim de evitar o aparecimento de resistência.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança e eficácia do colistimetato de sódio intravenoso. As doses recomendadas em todas as subpopulações baseiam-se igualmente em dados limitados (dados clínicos e farmacocinéticos/farmacodinâmicos). Em particular, existem dados de segurança limitados para a utilização de doses elevadas (> 6 MUI/dia) e a utilização de uma dose de carga, e para populações especiais (doentes com compromisso renal e população pediátrica). O colistimetato de sódio só deve ser utilizado quando outros antibióticos, prescritos com maior frequência, não forem eficazes ou apropriados.

Foram notificados poucos casos de Síndrome de pseudo-Bartter em crianças e adultos com a utilização de colistimetato de sódio intravenoso. A monitorização dos eletrólitos séricos deve ser iniciada em casos suspeitos e deve ser implementada uma gestão adequada. No entanto, a normalização do desequilíbrio eletrolítico poderá não ser alcançada sem a descontinuação do tratamento com colistimetato de sódio.

Broncoespasmo

A nebulização de colistimetato de sódio pode induzir tosse ou broncoespasmo. É aconselhável administrar a primeira dose sob supervisão médica. A pré-dosagem com um broncodilatador é recomendada e deve ser rotina, especialmente se fizer parte do regime terapêutico atual do doente. O FEV1 deve ser avaliado antes e após a administração (ver secção 4.2). Se houver evidência de hiper-reatividade brônquica induzida por colistimetato de sódio num doente que não esteja a receber broncodilatadores antes do tratamento, o teste deve ser repetido numa ocasião separada usando um broncodilatador. A evidência de hiper-reatividade brônquica na presença de um broncodilatador pode indicar uma resposta alérgica e colistimetato de sódio deve ser descontinuado. O broncoespasmo que ocorra deve ser tratado conforme indicação médica.

A hiper-reatividade brônquica em resposta ao colistimetato de sódio pode desenvolver-se com o uso continuado ao longo do tempo e é recomendado que os FEV1s pré e pós-tratamento sejam avaliados em visitas regulares à clínica.

Hemoptise

A hemoptise é uma complicação da fibrose quística e é mais frequente em adultos. A administração de colistimetato de sódio em doentes com hemoptise clinicamente significativa deve ser apenas efetuada ou continuada se os benefícios do tratamento forem considerados superiores aos riscos de induzir hemorragia adicional.

Nefrotoxicidade

Foi notificado compromisso da função renal, geralmente após o uso de doses intravenosas ou intramusculares mais altas do que as recomendadas em pacientes com função renal normal, ou incapacidade em reduzir a dosagem intravenosa ou intramuscular em pacientes com compromisso renal ou quando utilizado concomitantemente com outros medicamentos nefrotóxicos (ver secção 4.5). O efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia.

A monitorização da função renal deve ser efetuada no início do tratamento e regularmente durante o tratamento em todos os doentes. A dose de colistimetato de sódio deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2).

Doentes com hipovolemia ou a receberem outros fármacos potencialmente nefrotóxicos apresentam um risco aumentado de nefrotoxicidade da colistina (ver secções 4.5 e 4.8).

Em alguns estudos, a nefrotoxicidade foi relatada como estando associada à dose cumulativa e à duração do tratamento. O benefício da duração prolongada do tratamento deve ser ponderado contra o possível aumento do risco de toxicidade renal.

Aconselha-se precaução ao administrar colistimetato de sódio a latentes com < 1 ano de idade, uma vez que a função renal ainda não está totalmente madura neste grupo etário. Além disso, o efeito da função renal e metabólica imatura na conversão do colistimetato de sódio para colistina é desconhecido.

Embora seja improvável durante o tratamento por via inalatória, são recomendadas estimativas da concentração sérica, especialmente em doentes com compromisso renal, caso seja necessário um ajuste da dose.

Hipersensibilidade

No caso de uma reação alérgica, o tratamento com colistimetato de sódio deve ser interrompido, devendo ser implementadas medidas apropriadas.

Neurotoxicidade

Foram relatadas concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio, que podem estar associadas a sobredosagem ou à não-redução da dose em doentes com compromisso renal, que conduziram a efeitos neurotóxicos tais como parestesia facial, fraqueza muscular, vertigens, fala indistinta, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apneia. Deve proceder-se a uma monitorização para parestesia perioral e parestesia nas extremidades, que são sinais de sobredosagem (ver secção 4.9).

O uso concomitante com relaxantes musculares não despolarizantes ou antibacterianos com efeitos neurotóxicos semelhantes também pode causar neurotoxicidade.

A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas.

Miastenia gravis

Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a libertação pré-sináptica de acetilcolina na junção neuromuscular, devendo ser utilizado com a maior precaução em doentes com miastenia grave e apenas se claramente necessário.

Administração intramuscular

Foi relatada paragem respiratória a seguir à administração intramuscular de colistimetato de sódio. O compromisso renal aumenta a possibilidade de apneia e bloqueio neuromuscular a seguir à administração de colistimetato de sódio.

Administração intratecal ou intraventricular

O colistimetato de sódio intravenoso não atravessa a barreira hematoencefálica numa extensão clinicamente relevante. A administração intratecal ou intraventricular de colistimetato de sódio no tratamento da meningite não foi sistematicamente investigado em ensaios clínicos e é apoiado apenas por notificações de casos. Os dados que sustentam a posologia são muito limitados. O efeito adverso observado

com maior frequência na administração de CMS foi meningite asséptica (ver secção 4.8).

Porfíria

O colistimetato de sódio deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com porfíria.

Clostridium difficile associado a doença

Foram relatadas colite associada a antibióticos e colite pseudomembranosa com praticamente todos os agentes antibacterianos, podendo ocorrer com colistimetato de sódio. Em termos de gravidade, estas podem ser desde ligeiras a constituírem perigo de vida. É importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia durante ou após a utilização de colistimetato de sódio (ver secção 4.8). Deve considerar-se a interrupção da terapêutica e a administração de tratamento específico para Clostridium difficile. Não devem ser administrados medicamentos inibidores da peristalse.

Resistência microbiana

Foi notificada resistência adquirida ao colistimetato de sódio no mucoide Pseudomonas aeruginosa durante o uso clínico. O teste da suscetibilidade deve ser realizado em doentes que são tratados durante um longo período, em visitas regulares à clínica e sempre que um doente apresentar uma exacerbação (ver secção 5.1) nas revisões periódicas e sempre que o doente sofra uma exacerbação da doença.

Se forem utilizados fisioterapia ou outros tratamentos de inalação, este medicamento deve ser administrado após estes, ver secção 4.2.

Este medicamento contém menos do que 1mmol (23 mg) de sódio por ampola ou seja, é praticamente "isento de sódio"

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização concomitante de colistimetato de sódio intravenoso com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou neurotóxicos deve ser feita com grande precaução.

Deve tomar-se precaução com a utilização concomitante de outras formulações de colistimetato de sódio, uma vez que existe pouca experiência, havendo a possibilidade de toxicidade cumulativa.

Não foram realizados estudos de interação in vivo. O mecanismo de conversão do colistimetato de sódio na substância ativa, colistina, não está caracterizado. O mecanismo de depuração da colistina, incluindo a depuração renal, é igualmente desconhecido. Colistimetato de sódio ou colistina não induziu a atividade de qualquer enzima P 450 (CYP) testada (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4/5) em estudos in vitro em hepatócitos humanos.

A possibilidade de interações fármaco-fármaco deve ser tida em mente quando Colistimetato Accord é administrado concomitantemente com fármacos conhecidos como sendo inibidores ou indutores das enzimas que metabolizam o fármaco ou

fármacos conhecidos como sendo substratos para os mecanismos de transporte renal.

Devido aos efeitos da colistina na libertação da acetilcolina, os relaxantes musculares não-despolarizantes devem ser utilizados com precaução em doentes a receberem colistimetato de sódio, uma vez que os seus efeitos podem ser prolongados (ver secção 4.4).

O tratamento concomitante com colistimetato de sódio e macrólidos, tais como azitromicina e claritromicina, ou fluoroquinolonas, tais como norfloxacin e ciprofloxacina, deve ser feito com precaução em doentes com miastenia grave (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de colistimetato de sódio inalado com outros medicamentos que são nefrotóxicos ou neurotóxicos (por exemplo, cefalotina de sódio, aminoglicosídeos, relaxantes musculares não despolarizantes) incluindo aqueles que são administrados por via IV ou IM deve ser realizada com a máxima precaução (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Os estudos em animais são insuficientes em termos dos efeitos na reprodução. Este medicamento deve ser usado na gravidez apenas se os benefícios superarem qualquer risco potencial.

Gravidez

A segurança do colistimetato de sódio durante a gravidez não foi estabelecida. Existe evidência que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária e consequentemente, existe o risco de toxicidade fetal se administrado a doentes grávidas (ver secção 5.3).

Amamentação

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno e a amamentação deve ser evitada durante o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A influência do colistimetato de sódio na capacidade de conduzir e utilizar máquinas é importante, uma vez que foram reportados casos de neurotoxicidade, caracterizados por tonturas, confusão e distúrbios visuais após administração parenteral de colistimetato de sódio. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas se algum destes sintomas ocorrer.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas estão tabuladas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência MedDRA. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas mais frequentemente notificadas após administração intravenosa são aquelas notificadas em doentes com função renal normal, quando usado concomitantemente com outros antibacterianos nefrotóxicos. Os efeitos são geralmente reversíveis com a descontinuação da terapêutica e raramente é necessária intervenção (diálise).

Foram notificadas concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio, que podem estar associadas a sobredosagem ou incapacidade de reduzir a dose em doentes com função renal comprometida, pode causar efeitos neurotóxicos, como parestesia facial, fraqueza muscular, vertigem, discurso mal articulado, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apneia. O uso concomitante com outros relaxantes musculares não despolarizantes ou antibacterianos com efeitos neurotóxicos semelhantes também pode causar neurotoxicidade. Reduzir a dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, como erupção cutânea e angioedema. No caso destas reações, o tratamento com colistimetato de sódio deve ser descontinuado.

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa notificada
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reações de hipersensibilidade, como erupção cutânea e angioedema
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Neurotoxicidade tais como parestesia facial, oral ou peri-oral, cefaleias e fraqueza muscular
	Desconhecido	Tonturas Ataxia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequente	Prurido
Doenças renais e urinárias	Muito frequente	Função renal comprometida demonstrada por um aumento na creatinina sanguínea e/ou ureia e/ou uma diminuição na depuração da creatinina renal
	Muito raro	Insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecido	Reação no local da injeção.
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido	Síndrome de pseudo-Bartter*

*Ver secção 4.4

Os efeitos indesejáveis mais frequentes após nebulização de colistimetato de sódio são tosse e broncoespasmo (indicados por aperto no peito que pode ser detetado por

uma diminuição do FEV1) em aproximadamente 10% dos doentes (ver também a secção 4.4).

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência	Reported adverse reaction
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reações de hipersensibilidade, com erupção cutânea
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequente	Tosse, aperto no peito, broncoconstrição ou broncoespasmo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecido	Dor de garganta ou irritação na boca

Os casos de dor de garganta ou irritação na boca podem ser decorrentes de hipersensibilidade ou superinfecção por espécies de *Candida*.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P através dos contactos abaixo:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode causar apneia, fraqueza muscular e compromisso renal. Não está disponível nenhum antídoto.

O tratamento da sobredosagem é um tratamento de suporte e as medidas têm como objetivo aumentar a depuração do colistimetato de sódio, como a indução de diurese osmótica com manitol, diálise peritoneal ou diálise prolongada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para utilização sistémica, outros antibacterianos, polimixinas

Código ATC: J01XB01

Mecanismo de ação

A colistina é um agente antibacteriano polipeptídeo cíclico pertencente ao grupo das polimixinas. As polimixinas danificam a membrana celular e os efeitos fisiológicos resultantes são letais para a bactéria. As polimixinas são seletivas para bactérias Gram-negativas aeróbias que possuam uma membrana externa hidrofóbica.

Resistência

As bactérias resistentes são caracterizadas pela modificação dos grupos fosfato dos lipopolissacarídeos, que são substituídos pela etanolamina ou aminoarabinose. As bactérias Gram-negativas naturalmente resistentes, tais como *Proteus mirabilis* e *Burkholderia cepacia*, apresentam uma substituição completa do seu fosfolípido pela etanolamina ou aminoarabinose.

Resistência cruzada

Prevê-se resistência cruzada entre a colistina (polimixina E) e a polimixina B. Uma vez que o mecanismo de ação das polimixinas é diferente do de outros agentes antibacterianos, não se prevê que a resistência à colistina e polimixina pelo mecanismo anteriormente mencionado por si só resulte em resistência a outras classes de fármacos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Foi relatado que as polimixinas têm um efeito bactericida dependente da concentração em bactérias suscetíveis. Considera-se que fAUC/MIC está correlacionada com a eficácia clínica.

Limites superiores de suscetibilidade (breakpoints) EUCAST (v.11.1 Janeiro 2021)

	Suscetível (S)	Resistente (R) a
Acinetobacter	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/L}$
Enterobacteriaceae	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/L}$
Pseudomonas spp	$S \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/L}$

a Os limites superiores de suscetibilidade aplicam-se à dosagem de 2-3 MUI x 3. Pode ser necessária uma dose de carga (9 MUI).

Suscetibilidade

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo desejável informação local sobre resistência, particularmente no tratamento de infecções graves. Conforme necessário, deve procurar-se aconselhamento especializado se a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente, pelo menos nalguns tipos de infecção, é questionável.

Espécies normalmente suscetíveis
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Espécies nas quais a resistência adquirida pode constituir um problema			
Stenotrophomonas maltophilia			
Achromobacter xylosoxidans	(anteriormente	Alcaligenes xylosoxidans)	
Organismos com resistência inerente			
Burkholderia cepacia e espécies relacionadas			
Proteus spp			
Providencia spp			
Serratia spp			

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A informação sobre a farmacocinética de colistimetato de sódio (CMS) e colistina é limitada. Existem indicações que a farmacocinética em doentes críticos difere da de doentes com disfunção fisiológica menos grave e da de voluntários saudáveis. Os dados seguintes baseiam-se em estudos utilizando HPLC para determinar as concentrações plasmáticas de CMS/colistina.

Após a perfusão de colistimetato de sódio, o profármaco inativo é convertido em colistina ativa. Demonstrouse que as concentrações plasmáticas máximas de colistina ocorreram com um atraso de até 7 horas após a administração de colistimetato de sódio em doentes críticos.

Distribuição

O volume de distribuição da colistina em indivíduos saudáveis é baixo e corresponde aproximadamente ao fluido extracelular (FEC). O volume de distribuição é relevantemente aumentado em doentes críticos. A ligação à proteína é moderada e diminui com concentrações mais elevadas. Na ausência de inflamação meníngea, a penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é mínima, mas aumenta na presença de inflamação meníngea.

Tanto o CMS como a colistina apresentam uma farmacocinética linear no intervalo posológico clinicamente relevante.

Eliminação

Não há informação sobre a eliminação de colistimetato de sódio após nebulização.

Calcula-se que, aproximadamente, 30% do colistimetato de sódio é convertido em colistina em indivíduos saudáveis, a sua depuração é dependente da depuração da creatinina e, à medida que a função renal diminui, uma maior porção de CMS é convertida em colistina. Em doentes com função renal muito fraca (depuração da creatinina <30 ml/min), a extensão da conversão pode ser de 60% a 70%. O CMS é eliminado predominantemente pelos rins através de filtração glomerular. Em indivíduos saudáveis, 60% a 70% do CMS é eliminado inalterado na urina no prazo de 24 horas.

A eliminação da colistina ativa encontra-se caracterizada de forma incompleta. A colistina é submetida a reabsorção tubular renal extensa e tanto pode ser depurada por via não renal como ser submetida ao metabolismo renal com o potencial para

acumulação renal. A depuração da colistina é reduzida no compromisso renal, possivelmente devido ao aumento da conversão do CMS.

A semivida da colistina em indivíduos saudáveis e doentes com fibrose quística é relatada como sendo de cerca de 3 horas e 4 horas, com uma depuração total de cerca de 3 L/h. Em doentes críticos, a semivida foi comunicada como sendo prolongada para cerca de 9-18 horas.

A cinética do colistimetato de sódio parece ser semelhante em todas as faixas etárias, desde que a função renal esteja normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de mutagenicidade ou carcinogenicidade.

Não foram detetados efeitos adversos na fertilidade ou reprodução em ratos nas doses de 9,3 mg/kg/dia (0,30 vezes a dose diária máxima em humanos expressada em mg/mm²). No entanto, os estudos em animais são insuficientes para avaliar os efeitos na reprodução.

Colistimetato de sódio administrado por via intramuscular a coelhos durante a organogénese, em doses de 4,15 e 9,3 mg/kg resultou em talipes equinovarus em 2,6% e 2,9% dos fetos, respetivamente. Estas doses são 0,25 e 0,55 vezes a dose diária máxima em humanos expressa em mg/mm². Adicionalmente, um aumento da reabsorção ocorreu a 9,3 mg/kg. Colistimetato de sódio não teve efeito teratogénico em ratos em doses de 4,15 ou 9,3 mg/kg. Estas doses são 0,13 e 0,30 vezes superiores à dose diária máxima em humanos, expressa em mg/mm².

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

Deve-se evitar a mistura de soluções contendo colistimetato de sódio com outras soluções para perfusão, soluções injetáveis ou soluções para nebulização.

A adição de outros antibióticos como a eritromicina, tetraciclina e cefalotina à solução de colistimetato de sódio pode levar a precipitação.

6.3 Prazo de validade

Fechado:

3 anos

A hidrólise do colistimetato é significativamente aumentada quando a solução é reconstituída e diluída abaixo da concentração micelar crítica de aproximadamente 80,000 U.I. por ml.

Soluções abaixo desta concentração devem ser usadas imediatamente.

Soluções reconstituídas para injeção em bolus ou nebulização com uma concentração $\geq 80,000$ U.I./ml são quimicamente e fisicamente estáveis no frasco para injetáveis original por um período de 24 horas a 2-8°C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os períodos de conservação e as condições em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

As soluções para injetáveis que tenham sido diluídas com um volume superior ao original do frasco para injetáveis e/ou com uma concentração $<80,000$ U.I./ml devem ser utilizadas imediatamente.

No caso de ser uma administração intratecal e intraventricular, o volume da solução a ser administrada não deve exceder 1 ml (concentração de reconstituição de 125,000 U.I./ml). A solução reconstituída deverá ser administrada imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição/diluição, ver secção 6.3.

Não utilize este medicamento se notar qualquer sinal de deterioração.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O medicamento está disponível em frascos para injetáveis de 10 ml de vidro incolor tipo I seladas com uma rolha de borracha de clorobutilo siliconizada e protegidas por uma cápsula de fecho de alumínio removível de 20 mm que inclui uma capa de plástico vermelho central de abertura fácil.

O medicamento está disponível em caixas de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para injeção em bólus:

Reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis com não mais de 10 ml de água para injetáveis ou 0,9% de cloreto de sódio.

A dose máxima que pode ser administrada por bólus intravenoso é de 2 MUI diluídos em 10 ml administrados num tempo mínimo de 5 minutos.

Para perfusão:

Os constituintes do frasco para injetáveis reconstituído podem ser diluídos, geralmente com 50 ml de cloreto de sódio 9mg/ml, solução injetável (0,9%). Colistimetato de sódio é administrado em perfusão lenta durante 30-60 minutos.

A solução após reconstituição deve estar transparente e livre de partículas em suspensão. Se forem observadas partículas em suspensão, a solução deve ser eliminada.

Para inalação com nebulizador:

Este medicamento pode ser administrado por inalação usando um nebulizador adequado.

Reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis com água para injetáveis para produzir uma solução hipotónica ou uma mistura 50:50 de água para injetáveis e 0,9% de cloreto de sódio para produzir uma solução isotónica ou 0,9% de cloreto de sódio para produzir uma solução hipertónica.

O volume de reconstituição deverá ser de acordo com as instruções de utilização do nebulizador, e, geralmente não excede os 4 ml.

Após reconstituição, a solução deverá apresentar-se límpida e transparente, livre de partículas em suspensão. Caso sejam observadas partículas em suspensão a solução deverá ser descartada.

Os nebulizadores convencionais funcionam em fluxo contínuo e é provável que algum medicamento nebulizado seja libertado no ambiente local. Quando usado com um nebulizador convencional, o colistimetato de sódio deve ser administrado numa sala bem ventilada, especialmente em hospitais onde vários doentes podem estar a usar nebulizadores ao mesmo tempo. Podem ser usados tubos médicos ou filtros para evitar que os resíduos de aerossol entrem no meio ambiente.

Para administração intratecal e intracerebroventricular:

O volume a ser administrado não deve exceder 1 ml (concentração de reconstituição de 125,000 U.I./ml). O produto reconstituído deve ser administrado imediatamente.

Durante a reconstituição deve agitar ligeiramente para evitar a formação de espuma. A solução é para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare, S.L.U.
Moll de Barcelona s/n,
World Trade Center Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º 5720644 no INFARMED - 1000000 U.I., pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização, 10 frascos para injetáveis

Registo n.º 5720651 no INFARMED - 2000000 U.I., pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização, 10 frascos para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 01-06-2023 INFARMED

Data da primeira autorização: 7 de julho de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO