

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Colistina Generis 1000000 U.I. Pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1000000 UI de colistimetato de sódio (que corresponde aproximadamente a 80 mg de colistimetato de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização.  
Pó branco.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Colistina Generis é indicada em adultos e crianças, incluindo recém-nascidos, para o tratamento de infecções 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).

Colistina Generis é indicado para o controlo em adultos e em pediatria de infecções 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

Administração injetável:

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

A dose é expressa em unidades internacionais (UI) de colistimeta de sódio (CMS). Encontra-se incluída no final desta secção uma tabela de conversão de CMS em UI 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 MUI/dia dividida em 2-3 doses

Em doentes críticos deve ser administrada uma dose de carga de 9 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 UI

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 UI/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 UI/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 intraventricular

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

### Via intraventricular

125.000 UI/dia

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

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

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).

### 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 (UI). O rótulo do medicamento indica o número de UI 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)*
UI	≈ 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 UI/mg

### Administração por inalação por nebulização

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:

Administração por inalação

Adultos, adolescentes e crianças  $\geq$  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 (UI). O rótulo do medicamento indica o número de UI 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		$\approx$ massa de CMS (mg)*
UI	$\approx$ 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 UI/mg

#### 4.3 Contraindicações

Colistina Generis está contraindicada em doentes com hipersensibilidade à substância ativa (colistimetato de sódio) e à polimixina B.

#### 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.

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 colistimato de sódio para colistina é desconhecido.

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

Foram relatadas concentrações séricas elevadas de colistimato 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).

Sabe-se que o colistimato 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.

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

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

Foram relatadas colite associada a antibióticos e colite pseudomembranosa com praticamente todos os agentes antibacterianos, podendo ocorrer com colistimato de sódio. Em termos de gravidade, estas podem ser desde ligeiras a constituir perigo de vida. É importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia durante ou após a utilização de colistimato 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.

O colistimato de sódio intravenoso não cruza a barreira hemato-encefálica numa extensão clinicamente relevante. A utilização da administração por via intratecal ou intraventricular de colistimato de sódio no tratamento da meningite não foi sistematicamente investigada em ensaios clínicos e é apenas suportada por relatórios de caso. Os dados que suportam a posologia são muito limitados. O efeito adverso da administração de CMS observado com maior frequência foi meningite asséptica (ver secção 4.8).

A nebulização do colistimato de sódio pode induzir tosse ou broncoespasmo. A ocorrência de broncoespasmo pode ser prevenida ou tratada com a utilização de beta 2- agonistas.

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.

#### Colistina Generis contém sódio

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

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização concomitante de colistimetato de sódio com outros medicamentos potencialmente neurotóxicos e nefrotóxicos deve ser feita com grande precaução. Nomeadamente com antibióticos aminoglicosídeos, tais como a gentamicina, amicacina, netilmicina e tobramicina e pode existir um risco acrescido de nefrotoxicidade se administrado concomitantemente com antibióticos cefalosporinas.

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 Colistina Generis é administrada 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 norfloxacina e ciprofloxacina, deve ser feito com precaução em doentes com miastenia grave (ver secção 4.4).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

## Gravidez

A segurança na gravidez ainda não foi estabelecida. Não existem estudos adequados sobre o uso do colistimetato de sódio na gravidez humana.

Estudos de dose única na gravidez humana mostram que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária, existindo o risco de toxicidade fetal se doses repetidas forem administradas a doentes grávidas.

O colistimetato de sódio só deverá ser administrado na gravidez, se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

## Amamentação

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, pelo que só deve ser administrado durante o aleitamento apenas se claramente necessário.

## Fertilidade

Os estudos efetuados em animais são insuficientes no que diz respeito ao efeito do colistimetato de sódio sobre a reprodução e desenvolvimento (ver secção 5.3). Não existem dados em humanos sobre o efeito do colistimetato de sódio na fertilidade.

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Pode ocorrer neurotoxicidade durante o tratamento com o colistimetato de sódio, nomeadamente, tonturas, confusão e alterações visuais, pelo que os doentes devem ser advertidos para o facto de que a ocorrência destes sintomas constitui um comprometimento das suas capacidades para a execução de tarefas como a condução e a utilização de máquinas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### a. Resumo do perfil de segurança

#### Tratamento sistémico:

A nefrotoxicidade e a neurotoxicidade são os efeitos indesejáveis mais graves de Colistina Generis, administrada por via intravenosa, e ocorrem sobretudo com a utilização de doses maiores que as recomendadas ou em doentes com diminuição da função renal.

Em doentes com fibrose quística têm sido relatados efeitos neurológicos em cerca de 27% dos doentes.

Em doentes com fibrose quística tratados dentro dos limites de dose recomendados, a nefrotoxicidade parece ser rara (menos de 1%). Em doentes sem fibrose quística hospitalizados com gravidez, sintomas de nefrotoxicidade têm sido reportados em aproximadamente 20% dos doentes.

#### Tratamento por nebulização (aerossol):

A broncoconstrição é o efeito indesejável mais grave notificado em adultos e crianças com fibrose quística que receberam Colistina Generis por nebulização.

b. Resumo de reações adversas

Os efeitos secundários são relatados nas frequências aproximadas apresentadas:

Tratamento sistémico:

Perturbações do foro psiquiátrico

Raros ( $>1/10.000, <1/1.000$ ): confusão mental, quadros psicóticos.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Foi notificada Síndrome de pseudo-Bartter após a administração intravenosa de colistimetato de sódio, com frequência desconhecida (ver secção 4.4).

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes ( $>1/10$ ): efeitos neurológicos (com fibrose quística).

Raros ( $>1/10.000, <1/1.000$ ): lentificação do discurso.

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): distúrbios sensoriais transitórios como a parestesia facial, vertigens.

Afeções oculares

Raros ( $>1/10.000, <1/1.000$ ): visão turva.

Vasculopatias

Raros ( $>1/10.000, <1.000$ ): instabilidade vasomotora.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): apneia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea.

Doenças renais e urinárias

Muito frequentes ( $>1/10$ ): nefotoxicidade (sem fibrose quística).

Pouco frequentes ( $>1/1.000, <1/100$ ): nefotoxicidade (com fibrose quística).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): diminuição do débito urinário, aumento das concentrações de ureia e creatinina, proteinúria, hematúria, deteção de cilindros urinários, necrose tubular aguda.

Perturbações gerais e alterações no local da administração

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): irritação local no sítio da injeção.

Tratamento por nebulização (aerossol):

A frequência dos seguintes efeitos adversos é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

A nebulização pode induzir tosse ou broncospasmo.

Feridas na garganta ou na boca têm sido relatadas e podem ser devidas a infecção por *Candida spp.* ou hipersensibilidade.

c. Descrição de efeitos adversos selecionados

Os efeitos adversos neurológicos geralmente surgem nos primeiros quatro dias de terapêutica e desaparecem quando esta é suspensa. Quando surgem estes efeitos a terapêutica não necessita, necessariamente, de ser suspensa, mas o doente deve ter maior vigilância. A redução da dose pode aliviar alguns dos sintomas neurológicos. Os doentes que recebem Colistina Generis podem apresentar bloqueio neuromuscular, que pode resultar em paralisia muscular aguda e apneia, especialmente em doentes com doença neuromuscular, como miastenia gravis, ou com o uso concomitante de agentes curariformes ou outros fármacos com efeitos neurológicos similares.

Efeitos adversos sobre a função renal têm sido relatados, normalmente após a administração de doses superiores às recomendadas em doentes com função renal normal, em doentes com insuficiência renal em que a redução da dose não foi bem sucedida, ou, durante o uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos. Estes efeitos são normalmente reversíveis com a descontinuação da terapêutica; no entanto, podem verificar-se aumentos adicionais das concentrações de creatinina sérica, uma a duas semanas após suspensão do medicamento.

Ocorreu broncospasmo, quase de imediato, após o início da administração de Colistina Generis por nebulização, o qual pode ter a duração de 30 minutos, em alguns doentes (ver secção 4.4).

Reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea têm sido relatadas. Se estas ocorreram o tratamento deve ser suspenso.

d. População pediátrica

A informação disponível sugere que o perfil de segurança do tratamento de doentes pediátricos com Colistina Generis não é diferente daquele observado no tratamento de doentes adultos.

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode resultar em bloqueio neuromuscular, podendo originar fraqueza muscular, apneia e possivelmente paragem respiratória. A sobredosagem pode também causar insuficiência renal aguda, caracterizada por diminuição da excreção renal e aumento das concentrações séricas da ureia e da creatinina.

Não existe antídoto específico. Tratamento de suporte e medidas para aumentar a eliminação do colistimato de sódio, como a indução da diurese osmótica com manitol, hemodiálise prolongada ou diálise peritoneal poderão ser úteis.

### 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 (PK/PD)

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

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
Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp
Pseudomonas aeruginosa
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. Demonstrou-se 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.

#### Absorção

A absorção pelo trato gastrointestinal não ocorre numa extensão apreciável em indivíduos normais.

Quando administrado por nebulização a absorção pode variar, uma vez que pode ser influenciada pelo tamanho da partícula do aerossol, sistema do nebulizador e estado pulmonar. Estudos clínicos reportaram concentrações séricas desde indetectáveis a concentrações potencialmente terapêuticas de 4 mg/l ou mais, pelo que a possibilidade de absorção sistémica deve ser sempre considerada quando se está a tratar doentes por nebulização.

#### 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.

Após a administração em doentes com fibrose quística de 7,5 mg/kg/dia em doses divididas, administradas durante 30 minutos em perfusão intravenosa até ao estado estacionário, a Cmáx determinada foi de 23+6 mg/l e a Cmin às 8 horas foi de 4,5+4 mg/l. Num outro estudo similar foram administrados aos doentes 2 MUI a cada 8 horas durante 12 dias e a Cmáx foi de 12,9 mg/l (5,7-29,6 mg/l) e a Cmin foi de 2,76 mg/l (1,0-6,2 mg/l). Em voluntários saudáveis foi administrada uma injeção por bólus de 150 mg (2 MUI aproximadamente) e foram observados picos séricos de 18 mg/l 10 minutos após a injeção.

A ligação às proteínas é baixa. As polimixinas persistem no fígado, rins, cérebro, coração e músculo.

Um estudo em doentes com fibrose quística divulgou um volume de distribuição no estado estacionário de 0,09 l/kg.

#### Biotransformação

O colistimetato de sódio é convertido à sua base in vivo. Cerca de 80% da dose é recuperada inalterada na urina e não existe excreção biliar. Pode-se assumir que o fármaco remanescente é inativado nos tecidos.

#### Eliminação

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 via principal de eliminação após administração parentérica é por excreção renal, 40% da dose parentérica é recuperada na urina dentro das 8 horas e cerca de 80% em 24 horas. Uma vez que o colistimetato de sódio é largamente excretado na urina, a redução da dose é necessária em caso de insuficiência renal para prevenir acumulação (ver secção 4.2).

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.

Após administração em adultos saudáveis a semivida de eliminação é cerca de 1,5 horas. Num estudo em doentes com fibrose quística em que foi administrada durante 30 minutos uma perfusão intravenosa, a semivida de eliminação foi de 3,4+1,4 horas.

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.

Não existe informação sobre a eliminação do colistimetato de sódio após nebulização.

A cinética do colistimetato de sódio parece ser similar em crianças e adultos, incluindo os idosos, desde que a função renal seja normal.

A informação disponível sobre o uso em recém-nascidos é limitada e sugere que a cinética é similar às crianças e adultos, mas a possibilidade de picos séricos elevados e uma semivida prolongada nestes doentes devem ser considerados e os níveis séricos monitorizados.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem estudos suficientes em animais no que respeita aos efeitos na reprodução.

Dados sobre o potencial genotóxico são limitados e sobre a carcinogenicidade são inexistentes sobre o colistimetato de sódio.

O colistimetato de sódio demonstrou *in vitro* ser um indutor de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos. Este efeito pode estar relacionado com uma redução do índice mitótico, o qual foi também observado.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e ratinhos não indicam propriedades teratogénicas. Contudo, o colistimetato de sódio administrado intramuscularmente durante a organogénesis em coelhos nas doses de 4,15 e 9,3 mg/kg originou talipes varus em 2,6 e 2,9% dos fetos, respetivamente. Estas doses são 0,5 e 1,2 vezes a dose máxima diária humana. Adicionalmente, ocorreu um aumento da reabsorção na dose de 9,3 mg/kg.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

### 6.2 Incompatibilidades

A mistura de perfusões, injeções e soluções para nebulização envolvendo o colistimetato de sódio deve ser evitada.

### 6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 3 anos.

Após reconstituição:

O medicamento é estável 8 horas se armazenado a temperatura inferior a 25°C e na embalagem de origem para proteger da luz.

O medicamento é estável 24 horas se armazenado entre os 2-8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução de colistimetato de sódio deve ser utilizada de imediato. Se não for utilizada de imediato, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Embalagem fechada: Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após reconstituição: Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I transparente, com tampa de borracha e cápsula de alumínio.

Cada embalagem contém 1 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

##### Administração sistémica

A dose normal em adultos de 1000000 U.I. deve ser dissolvida entre 10 - 50 ml de cloreto de sódio 0,9% ou em água para preparações injetáveis para formar uma solução límpida.

##### Para uso intratecal e intraventricular:

O volume administrado não deve exceder 1 ml (concentração reconstituída de 125.000 UI / ml).

O frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 8 ml do diluente prescrito para atingir a concentração necessária de 125.000 UI / ml.

A solução é para dose única devendo ser rejeitada a solução não utilizada.

As soluções de perfusão compatíveis são cloreto de sódio 0,9 %, solução a 5% de Dextrose; solução a 5% de Frutose; solução de Ringer; solução de 10% de Dextrose em cloreto de sódio.

##### Nebulização

A quantidade de pó necessária é dissolvida preferencialmente em 2 - 4 ml de cloreto de sódio 0,9% e vertida dentro do nebulizador. Em alternativa pode ser usada água para preparações injetáveis.

APROVADO EM  
12-02-2024  
INFARMED

A solução estará ligeiramente nebulosa e pode fazer espuma se agitada. Normalmente nebulizadores de jato ou ultrassónicos são preferíveis para a administração antibiótica. Estes devem produzir a maioria das suas respostas nas partículas respiráveis com um diâmetro entre 0.5 - 5.0 micras, quando usados com um compressor adequado. As instruções dos fabricantes devem ser seguidas para a manutenção e cuidado do nebulizador e compressor.

A saída do produto do nebulizador pode ser aberta para a atmosfera ou um filtro pode ser adaptado. A nebulização deve ser feita numa sala bem ventilada.

A solução é para dose única devendo ser rejeitada a solução não utilizada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eugia Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2,  
Valletta Waterfront,  
Floriana FRN-1914,  
Malta

## 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5288980 - 1 unidade, pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização, 1000000 UI, frasco para injetáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5289087 - 10 unidades, pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização, 1000000 UI, frascos para injetáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5179155 - 1 unidade, pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização, 1000000 UI, frasco para injetáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5179163 - 10 unidades, pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização, 1000000 UI, frascos para injetáveis de vidro tipo I

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

Data da primeira autorização: 05 de janeiro de 2005

Data da última renovação: 25 de fevereiro de 2011

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

**APROVADO EM  
12-02-2024  
INFARMED**