Espirotech inyectable
Espirotech inhalatorio

Colistina
Metansulfonato
Sódico

Inyectable-Inhalatorio

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Composición:
Cada frasco-ampolla contiene: Colistina base (como metansulfonato sódico) 100 mg.
Equivalencia: 100 mg de colistina base equivalen aproximadamente a 240 mg de colistina metansulfonato sódico y a 3.000.000 U.I. de potencia.
Antes de administrar este producto ver el párrafo Posología.

Cada ampolla de disolvente contiene: agua para inyección 2 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antibiótico bactericida.

Orígen y estructura química.
Espirotech inhalatorio es un antibiótico ciclopolipeptídico producido por Bacillus polymyxa var colistinus. Las polimixinas forman un grupo de polipéptidos básicos con un peso molecular de unos 1,1 KD, elaborados por diversas cepas de Bacillus polymyxa; aunque se han aislado varios, sólo se utilizan la polimixina B y la polimixina E o colistina, porque su índice terapéutico es algo más favorable.

Mecanismo de acción y resistencia bacteriana
Las polimixinas son bactericidas incluso en fase de reposo. Se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes, debido a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana. Al romper la integridad de la membrana, se facilita la pérdida de los componentes intracelulares (proteínas y ácidos nucleicos) , provocando la lisis; los efectos sobre otras funciones celulares, como la respiración y los niveles de ATP, al parecer son secundarios a las alteraciones de la membrana. Sin embargo, puede sobrevenir la muerte celular por otros mecanismos.
El calcio reduce la actividad antibacteriana in vitro porque interfiere en la fijación del antibiótico a la membrana.
La resistencia de las bacterias a las polimixinas se debe a mecanismos que reducen la accesibilidad del antibiótico a los sitios de unión en la membrana. Esta resistencia es cruzada entre las polimixinas, pero no lo es respecto a otros antibióticos.

Actividad antibacteriana
Las polimixinas actúan exclusivamente sobre bacterias gramnegativas, en especial Pseudomonas aeruginosa; son también sensibles Salmonella spp, Shigella spp, Klebsiella spp, Acinetobacter spp,Enterobacter spp, Pasteurella spp, Bordetella spp,Escherichia coli, Haemophilus influenzae, y Vibrio cholerae (excepto cepas resistentes). Son generalmente resistentes Proteus spp, Providencia spp, Burkholderia spp, Serratia spp y Bacteroides spp. Las polimixinas carecen de actividad frente a Neisseria spp,bacterias grampositivas, anaerobios estrictos y hongos.

Farmacocinética
Cuando la colistina se administra en forma inhalatoria, la absorción depende del tamaño de partícula del aerosol, el sistema de nebulización y el estatus pulmonar. En estudios con voluntarios sanos y pacientes con infecciones variadas se han reportado concentraciones séricas desde cero a valores potencialmente terapéuticos de 4 mg/l o más. Por lo tanto la posibilidad de una absorción sistémica debe ser siempre tenida en cuenta .Este fármaco no se absorbe en el tracto gastrointestinal del adulto, aunque es absorbida en el del prematuro y del recién nacido. Su administración en infecciones sistémicas requiere la vía parental, y la intratecal en caso de meningitis; no se recomienda la vía IM por ser muy dolorosa.
Después de la administración intravenosa de 7,5 mg/kg/día a pacientes con fibrosis quística, en dosis dividida tal como 30 minutos de infusión intravenosa, se alcanza una Cmax de 23 +/- 6 mg/l y la Cmin a las 8 horas es de 4.5 +/- 4 mg/l. En otro estudio en pacientes similares con 150 mg cada 8 horas por 12 días la Cmax fue de 12.9 mg/l (5.7-29.6 mg/l) y la Cmin fue 2.75 mg/l (1.0-6.2 mg/l). En voluntarios sanos administrados con una inyección en bolo de 150 mg se obtuvo un pico sérico de 18 mg/l observado 10 minutos después de la inyección.
Luego de la administración intravenosa, la unión a proteínas es aproximadamente del 15 %. Se excreta únicamente por vía renal, en forma activa. No sufre una biotransformación metabólica importante. Entre 70-80 % de la dosis se recupera en orina, dentro de las 48 horas de la administración.
En adultos sanos, luego de la administración intravenosa la vida media es de 1.5 horas.
En un estudio en pacientes con fibrosis quística administrados con una perfusión intravenosa simple de 30 minutos la vida media de eliminación fue de 3.4 +/- 1.4 horas.
En aquellos pacientes con insuficiencia renal, la vida media se encuentra aumentada en función del grado de insuficiencia.
La cinética de eliminación parece ser similar en niños y en adultos, incluyendo los adultos mayores siempre que la función renal sea normal. Los datos disponibles del uso de neonatos son limitados, pero sugieren una cinética similar que en niños y adultos, pero la posibilidad de niveles séricos altos y vida media prolongada en éstos pacientes debe ser considerada y los niveles séricos monitoreados.
La eliminación de colistina metansulfonato luego de la administración por inhalación no ha sido estudiada. En un estudio en pacientes con fibrosis quística no se detectó colistina metansulfonato en orina después de la inhalación de 75 mg dos veces por día durante 3 meses.

INDICACIONES
Indicado en el tratamiento de infecciones agudas o crónicas debidas a cepas sensibles de los microorganismos sensibles enumerados más arriba en el párrafo Actividad antibacteriana.Se ha demostrado clínicamente la eficacia en el tratamiento de infecciones debidas a los siguientes gérmenes gramnegativos: Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Pseudomonas aeruginosa. Este antibiótico no está indicado para infecciones debidas a Proteus spp o Neisseria spp.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN
Espirotech inyectable y Espirotech inhalatorio es comercializado en viales que contienen 100 mg de colistina base (como metansulfonato sódico) por frasco. Se acompaña una ampolla de disolvente (agua para inyección) de 2 ml.

Reconstitución
Incorporar los 2 ml de disolvente al vial de modo de obtener una solución que contenga 50 mg de colistina base por ml. Agitar suavemente y verificar la completa disolución del polvo. De observarse partículas extrañas y/o cambios de color, descartar la preparación.
La solución es estable por 24 horas a temperatura ambiente, o hasta 6 días en la heladera (2 a 8 °C). No contiene ningún conservante antimicrobiano.

Posología en pacientes adultos y pediátricos.
Administración por inyección intravenosa o intramuscular: 2.5-5 mg/kg/día de colistina base, según la severidad de la infección, divididos en 2 a 4 administraciones cada 12, 8 o 6 hs. En pacientes obesos ajustar por el peso corporal ideal.
Administración IV directa: dividir la dosis total diaria en 2 mitades, que se suministrarán cada 12 horas por inyección lenta (no menos de 3 a 5 minutos).
Administración IV por goteo rápido: dividir la dosis total diaria en 2 mitades, que se suministrarán cada 12 horas . Agregar a 50 ml de cualquiera de las soluciones parenterales de uso habitual y proceder a su perfusión en un lapso de 10 a 15 minutos.
Administración IV por infusión continua: suministrar la mitad de la dosis total diaria por inyección lenta. Luego de 1 a 2 horas comenzar la infusión de la mitad restante, agregada a cualquiera de las soluciones parenterales de uso habitual, durante un lapso de 22 a 23 horas.
La elección de la solución parental y el volumen a emplear estará determinada por el requerimiento de fluídos y el manejo electrolítico. En pacientes con insuficiencia renal ajustar la velocidad de la perfusión conforme al grado de insuficiencia. La disolución para perfusión debe ser preparada inmediatamente antes de la administración y debe utilizarse dentro de las 24 horas.
No se recomienda mezclar la colistina con otros fármacos en la misma solución.

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal: ver Tabla

Tabla

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis a administrar (como colistina base)
≥ 80	2.5-5 mg/kg/día
50-79	2.5 a 3.8 mg/kg dividido en 2 administraciones por día
30-49	2.5 mg/kg dividido en 1 ó 2 administraciones por día
10-29	1.5 mg/kg cada 36 hs.

Administración inhalatoria: para el tratamiento local de infecciones del tracto respiratorio inferior ESPIROTECH INHALATORIO polvo se disuelve en 2 a 4 ml de agua para inyección o solución fisiológica estéril y se vierte en el reservorio del nebulizador. La solución será ligeramente turbia y puede formar espuma si se agita. Disolver el polvo inmediatamente antes de la administración y descartar todo remanente.
Emplear un sistema de nebulización que provea una mayoría de partículas respirables con diámetro entre 0.5-5.0 micrones.
Se puede nebulizar con pipeta jet o por ultrasonido, con equipos de potencia adecuada.
La salida del nebulizador puede ser venteada al aire directamente o a través de un filtro. La nebulización debe hacerse en un lugar bien ventilado.
Las siguientes dosis son solo una recomendación que debe ajustarse a la respuesta clínica. Niños menores de 2 años: 50 a 75 mg (como colistina base) al día dividida en 2 nebulizaciones.
Niños mayores de 2 años y adultos: 75 a 150 mg (como colistina base) al día dividida en 2 nebulizaciones.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a la droga. Relativas: miastenia gravis u otras enfermedades neuromusculares.

ADVERTENCIAS:
La dosis máxima diaria no debe exceder los 5 mg/kg/día en pacientes con función renal normal.
Pueden producirse alteraciones neurológicas transitorias incluyendo: parestesia o entumecimiento perioral, hormigueo en las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos, ataxia, somnolencia, confusión, alteraciones del habla. Una reducción de la dosis podría atenuar estos síntomas. No es necesario discontinuar la terapia en éstos casos, pero deberá observarse cuidadosamente a éstos pacientes.
Puede producir nefrotoxicidad, la cual probablemente sea dosis-dependiente. Las manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles luego de discontinuar el tratamiento.
Se han reportado casos de paro respiratorio luego de la administración IM de colistina metansulfonato sódico.
La sobredosis vía IV puede producir insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea (ver SOBREDOSIFICACIÓN).
Los pacientes con insuficiencia renal tienen más probabilidad de sufrir apnea y bloqueo neuromuscular luego de la administración, por lo tanto es muy importante seguir las guías de administración recomendadas (ver POSOLOGÍA-MODO DE ADMINISTRACIÓN-Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal).
Usar con extrema precaución en pacientes con porfiria. Pueden ocurrir broncoespasmos cuando se inhalan antibióticos. Estos pueden prevenirse utilizando un broncodilatador tipo agonista B2 apropiado. Si el tratamiento llega a ser demasiado molesto, debe ser discontinuado.

PRECAUCIONES:
Generales
Esta droga se excreta principalmente por vía renal. Dado el riesgo de alcanzar niveles plasmáticos tóxicos, debe discontinuarse en forma inmediata de presentarse alguno de los signos de insuficiencia renal. Estos incluyen: disminución de la producción de orina, aumento de nitrógeno ureico en sangre y creatina sérica y disminución del clearance de creatinina.
De ser necesario restablecer el uso de la droga luego de superarse la insuficiencia renal, la dosis deberá ser ajustada en forma apropiada una vez que haya disminuido el nivel plasmático de la misma.

Interacción con medicamentos
• Miorrelajantes tipo curare (tales como tubocurarina, pancuronio y gallamina) y otras drogas utilizadas en anestesia, tales como éter, citrato de sodio, decametonio, succinilcolina: incremento del bloqueo neuromuscular con riesgo de depresión respiratoria. Evitar el uso concomitante. Si no es posible, aplicar extrema precaución.

• Otros antibióticos con potencial de bloqueo neuromuscular (otras polimixinas, aminoglucósidos): incremento del bloqueo neuromuscular. Evitar el uso concomitante. Si no es posible, aplicar extrema precaución.

• Cefalotina sódica: incremento de la toxicidad renal por mecanismo desconocido. Evitar el uso concomitante. Si no es posible, aplicar extrema precaución y control de la función renal.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la Fertilidad.
La administración de dosis de 4.15 ó 9.3 mg/kg de colistina metansulfonato de sodio a conejos durante la organogénesis produjo talipes varus en el 2.6% y 2.9% de los fetos respectivamente. Estas dosis representan 0.25 y 0.55 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m2. Además a dosis de 9.3 mg/kg se produjeron aumentos de las resorciones fetales.
En ratas que recibieron 4.15 mg/kg ó 9.3 mg/kg no se demostró teratogénesis. Estas dosis representan 0.13 y 0.30 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m2.
No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogénesis y toxicología genética en animales.
En ratas a dosis de 9.3 mg/kg/día (0.30 veces la máxima dosis diaria humana en mg/m2) no se observaron alteraciones de la fertilidad o la reproducción.

Embarazo
No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. Debido a que la colistina metansulfonato sódico atraviesa la barrera placentaria su empleo en el embarazo debe ser considerado sólo si el beneficio para la madre justifica el riesgo para el feto.

Lactancia
El sulfato de colistina se excreta en la lecha materna, aunque se desconoce si la colistina metansulfonato sódico tiene esta característica. Por consiguiente, deberán tomarse precauciones al administrar Espirotech inyectable / Espirotech inhalatorio a mujeres durante la lactancia.

Uso pediátrico
Estudios realizados en poblaciones pediátricas demostraron que los efectos adversos debidos a la administración de este medicamento en poblaciones pediátricas son los mismos que los observados en adultos. Por ese motivo se recomienda al profesional la vigilancia estrecha al paciente pediátrico cuando se administra ese medicamento.

Capacidad para manejar automóviles u operar maquinaria
Debido a las posibles alteraciones neurológicas transitorias que se detallan en ADVERTENCIAS, es importante que el profesional médico informe al paciente sobre el riesgo de conducir automóviles u operar maquinarias durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS
Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Sistema renal:
a dosis terapéuticas aparecen signos nefrotóxicos y/u oliguria en el 20 % de los pacientes; la necrosis tubular aparece en el 1-2%, especialmente si las dosis son excesivas o si existe insuficiencia renal previa.

Sistema nervioso:
parestesias priorales y de extremidades, vértigo, mareo, ataxia, alteraciones del habla, somnolencia y confusión. Dosis excesivas pueden producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, con parálisis de la musculatura y riesgo de paro respiratorio (ver SOBREDOSIFICACIÓN).

Sistema respiratorio:
Distrés respiratorio y apnea.

Síntomas generales:
Fiebre.

Piel y anexos:
Ocasionalmente, rash, prurito y urticaria.

Alteración de valores de laboratorio:
Aumento del nitrógeno ureico total. Aumento de la creatinina sérica. Disminución del clearance de creatinina.
En el 27% de los pacientes con fibrosis quísticas, se han reportado eventos adversos neurológicos, generalmente reversibles. En éstos pacientes es infrecuente la nefrotoxicidad (menor al 1%) si se respetan las dosis recomendadas.
La inhalación puede inducir tos y broncoespasmos. Son infrecuentes las reacciones alérgicas a este fármaco.

SOBREDOSIFICACIÓN
La sobredosis de colistina metansulfonato sódico puede producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, manifestada por síntomas neurológicos tales como parestesia, letargo, confusión, mareos, ataxia, movimientos involuntarios del globo ocular y alteraciones del habla. Puede afectarse la función respiratoria llevando a apnea, paro respiratorio y muerte.
El bloqueo neuromuscular es parcialmente reversible con sales de calcio, y no revierte con neostigmina.
La sobredosis también puede producir insuficiencia renal aguda, caracterizada por oliguria, aumento de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica.
Ante cualquiera de éstos síntomas, suspender inmediatamente la administración del medicamento y brindar tratamiento sintomático de soporte. Se desconoce si éste principio activo es removido por diálisis renal o peritoneal.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Presentaciones:
Espirotech inyectable
1)Envases conteniendo un frasco ampolla y una ampolla de Colistina (como mentansulfonato sódico) 100 mg y una ampolla de Disolvente de 2 ml (agua para inyección).
2) Envases conteniendo 50 frascos ampolla de Colistina (como metansulfonato sódico) 100 mg y 50 ampollas de disolvente de 2 ml (de agua para inyección).
Espirotech inhalatorio
Envase conteniendo 30 frasco ampolla de colistina (como metansulfonato sódico) 100 mg y 30 ampollas de disolvente de 2 ml (de agua para inyección)

Condiciones de conservación y almacenamiento
Conservar en su envase original a temperatura ambiente por debajo de los 30 °C.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta"

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.696.

BIOSINTEX S.A.
Salom 657 CABA
Directora Ténica: Leticia Fabbri,
Farmacéutica MN 11455

Elaborado en:
Carlos Gardel 3180, Olivos, Pcia. de Bs. As.

Biosintex

TEC12020/01