

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Colistimetato de sodio Accordpharma 1 millón de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Colistimetato de sodio Accordpharma 2 millones de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Colistimetato de sodio Accordpharma 1 millón de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG:

Cada vial contiene 1 millón de unidades internacionales (UI) que equivalen aproximadamente a 80 mg de colistimetato de sodio.

Colistimetato de sodio Accordpharma 2 millones de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG:

Cada vial contiene 2 millones de unidades internacionales (UI) que equivalen aproximadamente a 160 mg de colistimetato de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo liofilizado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Colistimetato de sodio está indicado en adultos y niños, incluidos los neonatos, para el tratamiento de las infecciones graves causadas por determinados patógenos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis a administrar y la duración del tratamiento deben tener en cuenta la gravedad de la infección, así como la respuesta clínica. Se deben respetar las guías terapéuticas.

La dosis se expresa en unidades internacionales (UI) de colistimetato de sodio (CMS). Al final de esta sección se incluye una tabla de conversión para el CMS, de UI a mg de CMS, así como a mg de actividad de colistina base (CBA).

Posología

Las siguientes recomendaciones de dosis se formulan sobre la base de datos limitados de farmacocinética poblacional para pacientes en estado crítico (ver sección 4.4).

Adultos y adolescentes

Dosis de mantenimiento 9 millones de UI/día divididos en 2-3 dosis.

En los pacientes que se encuentran en estado crítico se debe administrar una dosis de carga de 9 millones de UI (MUI).

El intervalo de tiempo más apropiado hasta la primera dosis de mantenimiento no ha sido establecido.

La modelización sugiere que, en algunos casos, se pueden necesitar dosis de carga y mantenimiento de hasta 12 millones de UI en pacientes con buena función renal. No obstante, la experiencia clínica con dichas dosis es extremadamente limitada y no se ha establecido su seguridad.

La dosis de carga es aplicable a pacientes con función renal normal y a pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes bajo tratamiento de reemplazo renal.

Insuficiencia renal

En los casos de insuficiencia renal es necesario realizar ajustes de la dosis, si bien los datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia renal son muy limitados.

A modo de guía, se sugieren los siguientes ajustes de dosis.

Se recomienda reducir las dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min:
Se recomienda administrar las dosis dos veces al día.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis diaria
< 50-30	5,5-7,5 MUI
<30-10	4,5-5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = millones de UI

Hemodiálisis y hemo(dia) filtración continua

La colistina parece ser dializable mediante hemodiálisis convencional y hemo(dia)filtración venovenosa continua (CVVHF, CVVHDF). Solo se dispone de datos muy limitados de farmacocinética poblacional de un número muy reducido de pacientes bajo tratamiento de reemplazo renal. No se pueden formular recomendaciones concluyentes sobre dosificación. Se podrían considerar las siguientes pautas posológicas.

Hemodiálisis (HD)

Días sin HD: 2,25 MUI/día (2,2-2,3 MUI/día).

Días con HD: 3 MUI/día en los días de hemodiálisis, administrados después de la sesión de HD.

Se recomienda administrar dos veces al día.

CVVHF/ CVVHDF

Como en los pacientes con función renal normal. Se recomienda administrar tres veces al día.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución cuando se administre colistimato de sodio a estos pacientes.

Personas de edad avanzada

No se consideran necesarios ajustes de la dosis en pacientes con una función renal normal.

Población pediátrica

Los datos para respaldar la pauta posológica en los pacientes pediátricos son muy limitados. Se debe tener en cuenta la madurez renal a la hora de seleccionar la dosis. La dosis se debe basar en el peso corporal magro.

Niños ≤ 40kg

75.000-150.000 UI/kg/día divididas en 3 dosis.

En los niños con un peso corporal superior a 40 kg, se debe considerar aplicar la recomendación de dosificación para adultos.

El uso de dosis >150.000 UI/kg/día ha sido notificado en niños con fibrosis quística.

No existen datos relativos al uso ni a la magnitud de la dosis de carga en niños en estado crítico.

No se han establecido recomendaciones de dosis para niños con insuficiencia renal.

Vía intratecal e intracerebroventricular

Se recomienda la dosis siguiente en adultos, sobre la base de datos limitados:

Vía intracerebroventricular

125.000 UI/día

Las dosis administradas por vía intratecal no deben superar a las dosis recomendadas para administración por vía intracerebroventricular.

No se puede formular ninguna recomendación concreta de dosificación en niños, para las vías de administración intratecal e intracerebroventricular.

Forma de administración

Colistimato de sodio Accordpharma se administra por vía intravenosa en forma de perfusión lenta durante 30-60 minutos.

Los pacientes con un dispositivo de acceso venoso totalmente implantable (DAVTI) pueden tolerar una inyección en bolo de hasta 2 millones de UI en 10 ml administrada durante un mínimo de 5 minutos (ver sección 6.6).

El colistimato de sodio en solución acuosa se hidroliza al principio activo colistina. Para la preparación de la dosis, especialmente cuando es necesario combinar varios viales, la reconstitución de la dosis necesaria se debe llevar a cabo empleando una técnica estrictamente aséptica (ver sección 6.6).

Tabla de conversión de dosis:

En la UE, la dosis de colistimato de sodio (CMS) se debe prescribir y administrar únicamente en forma de Unidades Internacionales (UI). La etiqueta del producto indica el número de UI por vial.

Se han producido confusiones y errores de medicación debido a las diferentes formas de expresar la dosis en términos de potencia. En EE. UU. y en otras partes del mundo, la dosis se expresa en forma de miligramos de actividad de colistina base (mg CBA).

La siguiente tabla de conversión ha sido preparada a título informativo y los valores recogidos se deben considerar solamente nominales y aproximados.

Tabla de conversión de CMS

Potencia	≈ masa 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

*Potencia nominal del principio activo = 12.500 UI/mg

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, colistina o a otras polimixinas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Siempre que sea posible, se debe considerar la administración intravenosa concomitante de colistimetato de sodio con otros agentes antibacterianos, teniendo en cuenta las demás susceptibilidades del patógeno o patógenos tratados. Puesto que se ha notificado el desarrollo de resistencia a la colistina intravenosa, especialmente cuando se utiliza como monoterapia, la administración concomitante de otro antibacteriano también se debe tener en cuenta con el fin de evitar la aparición de resistencia.

Los datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad del colistimetato de sodio por vía intravenosa, son limitados. Las dosis recomendadas en todas las subpoblaciones también están basadas en datos (datos clínicos y de farmacocinética/farmacodinámica) limitados. En concreto, los datos de seguridad relativos al empleo de dosis elevadas ($> 6\text{MUI/día}$) y de dosis de carga, así como para las poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal y población pediátrica) son limitados. El colistimetato de sodio sólo se debe administrar cuando los antibióticos comúnmente prescritos no sean eficaces o apropiados.

Se debe realizar en todos los pacientes una monitorización de la función renal al inicio del tratamiento, así como regularmente durante el tratamiento. La dosis de colistimetato de sodio se debe ajustar de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). Los pacientes hipovolémicos o que reciben otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, presentan un mayor riesgo de nefotoxicidad causada por la colistina (ver las secciones 4.5 y 4.8).

En algunos estudios se ha referido una asociación entre la nefotoxicidad y la dosis acumulada y la duración del tratamiento. El beneficio de una duración prolongada del tratamiento se debe sopesar frente al riesgo potencialmente mayor de toxicidad renal.

Población pediatrica

Se recomienda precaución cuando el colistimetato de sodio se administre a niños < 1 año de edad, ya que en este grupo de edad la función renal no ha madurado completamente. Además, no se conoce el efecto que tiene la función renal y metabólica inmadura sobre la conversión del colistimetato de sodio a colistina.

En caso de reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento con colistimetato de sodio e implementar las medidas adecuadas.

Se ha notificado que las concentraciones séricas elevadas de colistimetato de sodio, que pueden estar relacionadas con una sobredosis o con la falta de reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, provocan efectos neurotóxicos tales como parestesia facial, debilidad muscular, vértigo, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. Se debe vigilar la parestesia perioral y la parestesia en las extremidades, puesto que son signos de sobredosis (ver sección 4.9).

El colistimetato de sodio disminuye la liberación de acetilcolina presináptica en la unión neuromuscular, por lo que en pacientes con miastenia gravis se debe utilizar con la máxima precaución y solamente si es claramente necesario.

Se han notificado casos de paro respiratorio tras la administración intramuscular de colistimetato de sodio. La insuficiencia renal aumenta las posibilidades de padecer apnea y bloqueo neuromuscular después de la administración de colistimetato de sodio.

El colistimetato de sodio se debe utilizar con suma precaución en pacientes con porfiria.

Se han notificado casos de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, y pueden presentarse también con el colistimetato de sodio. La gravedad puede oscilar de leve a potencialmente mortal. Es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollen una diarrea durante o después de recibir colistimetato de sodio (ver sección 4.8). Se debe valorar la interrupción del tratamiento y la administración de un tratamiento específico para *Clostridoides difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se han notificado pocos casos de pseudo-síndrome de Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso de colistimetato sódico. Se debe iniciar la vigilancia de los electrolitos séricos en los casos sospechosos y se debe aplicar un tratamiento adecuado; sin embargo, es posible que no se logre la normalización del desequilibrio electrolítico sin la interrupción del colistimetato sódico.

El colistimetato de sodio intravenoso no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado clínicamente relevante. El uso de la administración intratecal o intraventricular del colistimetato de sodio para el tratamiento de la meningitis no ha sido investigado sistemáticamente en los ensayos clínicos y sólo se sustenta en informes de casos. Los datos que respaldan la posología son muy limitados. La reacción adversa más frecuentemente observada debida a la administración de CMS fue la meningitis aséptica (ver sección 4.8).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de colistimetato de sodio intravenoso con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos o neurotóxicos se debe realizar con gran precaución. La administración combinada con medicamentos que presentan toxicidad renal aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Si tal combinación es necesaria, debe reforzarse la monitorización renal. Tales medicamentos están representados principalmente por los agentes de contraste yodados, los antibióticos aminoglucósidos como gentamicina, amikacina, netilmicina y tobramicina, los compuestos organoplatinicos, como metotrexato a dosis altas, algunos agentes antivirales (como "ciclovirs", foscarnet), pentamidina, ciclosporina o tacrólimus.

Puede existir un mayor riesgo de nefrotoxicidad si se administra concomitantemente con antibióticos cefalosporinicos.

Se debe tener precaución durante el uso concomitante con otras formulaciones de colistimetato de sodio, ya que se dispone de poca experiencia y existe la posibilidad de toxicidad sumatoria.

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*. El mecanismo de conversión del colistimetato de sodio al principio activo, la colistina, no se ha descrito. El mecanismo de aclaramiento de la colistina, incluyendo su procesamiento renal, es también desconocido. El colistimetato de sodio y la colistina no indujeron la actividad de ninguna enzima P 450 (CYP) estudiada (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4/5) en los ensayos *in vitro* con hepatocitos humanos.

El potencial de interacciones entre medicamentos se debe tener presente cuando colistimetato de sodio se administra combinado con fármacos que se sabe que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras de medicamentos, o con fármacos que se sabe que son sustratos de mecanismos de transportadores renales.

Debido a los efectos de la colistina sobre la liberación de la acetilcolina, los relajantes musculares no despolarizantes se deben utilizar con precaución en los pacientes que reciben colistimetato de sodio, dado que sus efectos se pueden prolongar (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante con colistimato de sodio y macrólidos, tales como azitromicina y claritromicina, o con fluoroquinolonas como norfloxacino y ciprofloxacino, se debe realizar con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de colistimato con anticoagulantes orales puede aumentar sus efectos anticoagulantes. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar la contribución del colistimato al aumento del INR (índice internacional normalizado). El INR debe controlarse frecuentemente durante y poco después de la administración conjunta de colistimato con anticoagulantes orales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de colistimato de sodio en el embarazo. Estudios de dosis única en el embarazo humano muestran que el colistimato de sodio pasa la barrera placentaria así que puede existir riesgo de toxicidad fetal si se administran dosis repetidas a pacientes embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto al efecto del colistimato de sodio sobre la reproducción y el desarrollo (ver sección 5.3, Datos preclínicos sobre seguridad). Colistimato de sodio debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

El colistimato de sodio se excreta por la leche materna, por lo que debe evitarse la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el posible impacto del colistimato sódico en la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede producirse neurotoxicidad, caracterizada por mareos, confusión o alteraciones visuales, tras la administración parenteral de colistimato de sodio. Deberá advertirse a los pacientes para que no conduzcan ni utilicen maquinaria en caso de que apareciese alguno de estos efectos.

4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa notificada con más frecuencia es el alteración de la función renal, y más raramente el fallo renal, generalmente tras el uso de dosis superiores a las recomendadas en pacientes con función renal normal, o la no reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o cuando se utiliza concomitantemente con otros antibióticos nefrotóxicos. El efecto es generalmente reversible si se interrumpe el tratamiento, y raramente se requiere intervención (diálisis).

Se ha notificado concentraciones séricas elevadas de colistimato de sodio, las cuales pueden asociarse con sobredosis o fracaso al reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal, pueden producir efectos neurotóxicos tales como parestesia facial, debilidad muscular, vértigo, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. El uso concomitante con otros relajantes musculares no despolarizantes o antibacterianos con efectos neurotóxicos similares, también puede producir neurotoxicidad. Reducir la dosis de colistimato de sodio puede aliviar los síntomas.

Se sabe que se producen reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas y angioedema. En el caso de producir estas reacciones el tratamiento con colistimato de sodio debe interrumpirse.

Las reacciones adversas se tabulan a continuación según la Clasificación de Órganos y Sistemas y frecuencias MedDRA. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a <

1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa notificada
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea y angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neurotoxicidad como parestesia facial, bucal o peri-oral, cefalea, y debilidad muscular
	No conocida	Mareos Ataxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Prurito
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Alteración de la función renal demostrada por un incremento de la creatinina en sangre y/o urea y/o descenso del aclaramiento renal de creatinina
	Raras	Fallo renal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Síndrome de Pseudo-Bartter*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Reacción en el sitio de inyección

* Ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosificación puede dar lugar en bloqueo neuromuscular que puede provocar debilidad muscular, apnea y posible parada respiratoria. La sobredosis también puede causar insuficiencia renal aguda caracterizada por una disminución de la diuresis y un aumento de las concentraciones séricas de BUN y creatinina.

No hay antídoto específico, se maneja con medidas de soporte. Medidas para aumentar la tasa de eliminación de colistina, p.ej. diuresis con manitol, hemodiálisis prolongada o diálisis peritoneal, se pueden intentar aunque la eficacia no es conocida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos, polimixinas.
Código ATC: J01XB01

Mecanismo de acción

La colistina es un agente antibacteriano polipéptido cíclico que pertenece al grupo de las polimixinas. Las polimixinas actúan dañando la membrana celular, siendo los efectos fisiológicos resultantes letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para bacterias aerobias Gram-negativas dotadas de membrana externa hidrofóbica.

Resistencia

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos fosfato de los liposacáridos que se sustituyen por etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias Gram-negativas intrínsecamente resistentes, tales como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia*, muestran una sustitución completa de su lipofosfato por etanolamina o aminoarabinosa.

Cabe esperar encontrar resistencia cruzada entre la colistina (polimixina E) y las polimixinas B. Puesto que el mecanismo de acción de las polimixinas es diferente al de otros agentes antibacterianos, la resistencia a la colistina y a la polimixina solamente por el mecanismo anterior, no se espera que redunde en una resistencia a otras clases de fármacos.

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Se ha referido que las polimixinas muestran un efecto bactericida dependiente de la concentración sobre las bacterias sensibles. El cociente FAUC/ MIC se considera relacionado con la eficacia clínica.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para colistimato de sodio y se enumeran aquí: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida para determinadas especies puede variar según el área geográfica y con el tiempo, por lo que es deseable disponer de información local especialmente cuando se están tratando infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar el consejo de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies para las cuales puede ser un problema la resistencia adquirida
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (anteriormente <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Organismos inherentemente resistentes
<i>Burkholderia cepacia</i> y especies relacionadas
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La información sobre la farmacocinética del colistimetato de sodio (CMS) y la colistina es limitada. Hay indicios de que la farmacocinética de los pacientes en estado crítico es diferente de la de los pacientes con trastornos fisiológicos menos graves o de la farmacocinética de los voluntarios sanos. Los siguientes datos se basan en estudios que utilizaron HPLC para determinar las concentraciones plasmáticas de CMS y colistina.

Después de la perfusión del colistimetato de sodio, el profármaco inactivo se convierte en colistina activa. En los pacientes en estado crítico, las concentraciones plasmáticas máximas de colistina han demostrado aparecer con un retardo de hasta 7 horas desde la administración de colistimetato de sodio.

Distribución

En sujetos sanos, el volumen de distribución de la colistina es bajo y se corresponde aproximadamente al líquido extracelular (LEC). El volumen de distribución es notablemente mayor en los pacientes en estado crítico. La unión a proteínas es moderada y disminuye a concentraciones más elevadas. En ausencia de inflamación meníngea, la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es mínima, si bien aumenta en presencia de inflamación meníngea.

Tanto el CMS como la colistina muestran una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis clínicamente relevante.

Eliminación

Se estima que aproximadamente el 30% del colistimetato de sodio se convierte en colistina, en los sujetos sanos. Su aclaramiento depende del aclaramiento de creatinina y a medida que disminuye la función renal, una parte mayor de CMS se convierte en colistina. En pacientes con una función renal muy deficiente (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el grado de conversión puede ser de incluso el 60% al 70%. El CMS se elimina predominantemente por los riñones a través de la filtración glomerular. En sujetos sanos, del 60% al 70% del CMS se excreta sin cambios en la orina en un plazo de 24 horas.

La eliminación de la colistina activa ha sido descrita de forma incompleta. La colistina sufre una extensa reabsorción tubular renal y puede, o bien aclararse no renalmente, o metabolizarse en el riñón con una posible acumulación renal. El aclaramiento de la colistina disminuye en caso de insuficiencia renal, posiblemente debido a una mayor conversión del CMS.

La semivida de la colistina en sujetos sanos y en pacientes con fibrosis quística se encuentra en torno a 3 h y 4 h respectivamente, con un aclaramiento total de alrededor de 3 L/h. En los pacientes en estado crítico, la semivida se prolonga hasta unas 9 h a 18 h.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos sobre genotoxicidad potencial son limitados y los datos sobre la carcinogenicidad del colistimetato sódico son carentes. Se ha demostrado que el colistimetato de sodio induce aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, *in vitro*. Este efecto puede estar relacionado con una reducción del índice mitótico, que también observado.

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y ratones no indican propiedades teratogénicas. Sin embargo, el colistimetato sódico administrado por vía intramuscular a conejos durante la organogénesis a dosis de 4,15 y 9,3 mg/kg provocó pie zambo en el 2,6 y el 2,9% de los fetos, respectivamente. Estas dosis son 0,5 y 1,2 veces la dosis máxima diaria en humanos. Además, se produjo un aumento de la resorción con 9,3 mg/kg.

No existen otros datos preclínicos de seguridad relevantes para el prescriptor que sean adicionales a los datos de seguridad derivados de la exposición de pacientes y ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Deben evitarse las perfusiones e inyecciones combinadas con colistimato sódico.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir:

2 años.

Soluciones reconstituidas:

La hidrolisis del colistimato aumenta significativamente tras su reconstitución y dilución por debajo de su concentración micelar crítica de 80.000 UI por ml. Las soluciones por debajo de esta concentración deben usarse inmediatamente.

Para las soluciones para inyección en bolo, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida, con una concentración \geq 80.000 UI/ml, en el vial original durante 24 horas a una temperatura de 2 a 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, a no ser que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación hasta el uso del producto son responsabilidad del usuario.

Las soluciones para perfusión , que hayan sido diluidas por encima del volumen original del vial y/o con una concentración < 80.000 UI/ml, deben ser usadas inmediatamente.

En el caso de soluciones para administración intratecal e intracerebroventricular, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución/dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Colistimato de sodio Accordpharma 1 millón de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Colistimato de sodio Accordpharma, está disponible en un vial de vidrio tipo I de 10 ml con tapón de goma gris de bromobutilo y un cierre flip-off rojo de aluminio.

Colistimato de sodio Accordpharma 2 millones de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Colistimato de sodio Accordpharma está disponible en un vial de vidrio tipo I de 10 ml con tapón de goma gris de bromobutilo y cierre flip-off rosa de aluminio.

Tamaño de envase de 1 vial y 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para inyectable en bolus:

Reconstituir los componentes del vial con no más de 10 ml de agua para preparaciones inyectables o de cloruro sódico al 0,9%.

Para perfusión:

El contenido del vial reconstituido puede diluirse, normalmente con 50 ml de cloruro de sodio 0,9 %.

Cuando se utilicen las vías de administración intratecal e intracerebroventricular, el volumen administrado no debe exceder de 1 ml (concentración reconstituida 125.000 UI/ml).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

La solución después de la reconstitución debe ser una solución de clara, incolora a amarillo pálido sin partículas visibles. La reconstitución se completa en menos de 3 minutos.

Las soluciones son de un solo uso y cualquier resto de solución debe desecharse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.

Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Colistimetato de sodio Accordpharma 1 millón de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG. N.R. 89.640

Colistimetato de sodio Accordpharma 2 millones de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG. N.R. 89.641

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>.



am