

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada vial contiene 6,7 mg de sodio.

Excipientes con efecto conocido: Ninguno

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión

El polvo es de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

.

4.1. Indicaciones terapéuticas

Colistimetato de sodio Xellia 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(día)filtración continua

La colistina parece ser dializable mediante hemodiálisis convencional y hemo(día)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 colistimetato 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 \leq 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.

Administración intratecal e intraventricular

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

Vía intraventricular

125.000 UI/día

Las dosis administradas intratecalmente no deben superar a las dosis recomendadas para administración intraventricular.

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

Forma de administración

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

Los pacientes que tiene puesto dispositivo de acceso totalmente implantable (DAVTI) pueden tolerar administración en bolo de hasta 2 millones de unidades en 10 ml administrados durante mínimamente 5 minutos (ver sección 6.6).

Colistimetato 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 UE, la dosis de colistimetato sódico se tiene que prescribir y administrar solamente en unidades internacionales (UI). La etiqueta de producto contiene el número de UI en el vial. Han ocurrido confusiones y errores médicos por las diferentes maneras de expresar la potencia de la dosis.

En USA y otras partes del mundo la dosis esta expresada como miligramos de actividad de colistina base (mg ACB).

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 ACB	
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 colistimetato sódico u 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 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 evaluación 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 nefrotoxicidad causada por la colistina (ver las secciones 4.5 y 4.8). En algunos estudios se ha referido una asociación entre la nefrotoxicidad 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.

Se recomienda precaución cuando el colistimetato de sodio se administre a niños < 1 año, 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 *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

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).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera 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.

También se debe tener precaución durante el uso concomitante de 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 Xellia 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 colistimetato de sodio y macrólidos, tales como azitromicina y claritromicina, o con fluoroquinolonas como norfloxacin y ciprofloxacino, se debe realizar con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4).

Concomitante uso de colistimetato de sodio con otros medicamentos que tienen potencial neurotóxico o nefrotóxico debe ser evitado. Esto incluye antibióticos aminoglucósidos como gentamicina, amikacina, netilmicina y tobramycin. El riesgo de nefrotoxicidad es más grande en caso se uso concomitante con antibióticos cefalosporina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos del colistimetato sódico sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican que haya efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

Embarazo

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo en humanos. Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos sobre la reproducción y el desarrollo (ver sección 5.3). Los estudios de embarazo en humanos con una sola dosis muestran que el colistimetato sódico atraviesa la barrera placentar y existe la posibilidad de toxicidad fetal si se administra repetidamente durante el embarazo. Por este motivo, Colistimetato de sodio Xellia solo se debe administrar durante el embarazo si los beneficios compensan cualquier posible riesgo.

Lactancia

El colistimetato sódico se excreta en la leche materna. Durante la lactancia materna, Colistimetato de sodio Xellia debe ser administrado solamente si es claramente necesario..

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han comunicado casos de neurotoxicidad, caracterizados por mareo, confusión o trastornos visuales, después de la administración parenteral de colistimetato sódico. Si surgen estos efectos, se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Probabilidad de reacciones adversas puede depender de edad, función renal y condición de paciente.

La reacción adversa más frecuente es la insuficiencia renal y, más raramente, el fallo renal, por lo general después de usar dosis superiores a las recomendadas en pacientes con función renal normal o en casos en los cuales no se ha podido reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en combinación con otros antibióticos nefrotóxicos. Por lo general, el efecto es reversible al interrumpir el tratamiento, pero en raras ocasiones puede ser necesaria una intervención (trasplante renal).

En pacientes con fibrosis quística tratados con la dosis sugerida, parece que la nefrotoxicidad esta rara (menos que 1%). Pacientes gravemente enfermos hospitalizados que no tienen fibrosis quística muestran indicios de nefrotoxicidad en aproximadamente 20% de casos. Se ha informado de que concentraciones de colistimetato sódico en suero elevadas, que pueden estar asociadas a sobredosis o a la no reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, producen efectos neurotóxicos como parestesia facial, debilidad muscular, vértigo, dificultades para hablar, inestabilidad vasomotora, trastornos visuales, confusión, psicosis y apnea. El uso simultáneo con relajantes musculares no despolarizantes o antibióticos con efectos neurotóxicos similares también puede provocar neurotoxicidad. La reducción de la dosis de colistimetato sódico puede aliviar los síntomas.

En pacientes con fibrosis quística los eventos neurológicos ocurren hasta 27% de los casos. Usualmente son suaves y desaparecen durante o pronto después el tratamiento.

Se conocen casos de reacciones de hipersensibilidad como erupciones cutáneas, fiebre medicamentosa y angioedema. En el caso de que se produzcan tales reacciones, se debe retirar el tratamiento con colistimetato sódico.

A continuación se indican en una tabla las reacciones adversas clasificadas por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Convención MedDRA sobre frecuencia	Reacción adversa notificada
---	---	------------------------------------

Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, fiebre medicamentosa y angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neurotoxicidad como parestesia facial, bucal y perioral, cefalea y debilidad muscular
	No conocida	Mareo Ataxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Prurito
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Insuficiencia renal manifestada por aumento de la creatinina y/o la urea en sangre y/o reducción del aclaramiento renal de creatinina
	Rara	Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Reacción en el lugar de inyección

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 sobredosis puede provocar el bloqueo neuromuscular que puede producir debilidad de músculos, apnea y paro respiratorio. También puede provocar insuficiencia renal o fallo renal agudo caracterizado por la producción de orina reducida y elevada concentración de suero de BUN y creatinina. La sobredosis puede provocar vértigo, dificultades al hablar, inestabilidad vasomotora, trastornos visuales, confusión y psicosis.

No hay antídoto disponible.

La sobredosis se resuelve mediante tratamiento de apoyo y medidas destinadas a aumentar el aclaramiento del colistimetato sódico, como la inducción de diuresis osmótica con manitol, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis prolongada, pero 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 lipopolisacáridos, que se sustituyen por etanolamina o aminoarabina. Las bacterias Gram-negativas

naturalmente 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.

Puntos de corte EUCAST

	Sensible (S)	Resistente (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp	S≤4	R>4 mg/L

^a Los puntos de corte son aplicables a dosificaciones de 2-3 MUI x 3. Puede necesitarse una dosis de carga (9 MUI).

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

Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp
Pseudomonas aeruginosa

Especies para las cuales puede ser un problema la resistencia adquirida

Stenotrophomonas maltophilia
Achromobacter xylosoxidans (anteriormente *Alcaligenes xylosoxidans*)

Organismos intrínsecamente resistentes

Burkholderia cepacia y especies relacionadas
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Absorción desde trecho gastrointestinal en individuos normales no ocurre en un alcance apreciable.

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.

Según se ha referido, 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 posible genotoxicidad son limitados y no se dispone de datos de carcinogenicidad del colistimetato sódico. *In vitro* se ha demostrado que el colistimetato sódico induce anomalías cromosómicas en los linfocitos humanos, efecto que podría estar relacionado con una reducción del índice mitótico, efecto que también se observó.

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y ratones no indican que exista potencial teratogénico. No obstante, en conejos, el colistimetato sódico administrado durante la organogénesis por vía intramuscular a 4,15 y 9,3 mg/kg dio como resultado talipes varo en un 2,6 y un 2,9% de los fetos respectivamente. Estas dosis son 0,5 y 1,2 veces la dosis diaria máxima en humanos. Además, a 9,3 mg/kg se observó un aumento de la reabsorción.

No se observaron efectos sobre la fertilidad de ratones o ratas con dosis intravenosas de hasta 25 mg/kg/día.

No hay más datos preclínicos sobre seguridad de relevancia para el prescriptor más allá de los datos de seguridad ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica derivados de la exposición de los pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir:

2 años

Después de reconstituir:

La hidrólisis del colistimetato aumenta considerablemente cuando se reconstituye y diluye por debajo de su concentración micelar crítica, que es aproximadamente 80.000 UI por ml.

Las soluciones con una concentración inferior a esta se deben usar inmediatamente.

En el caso de las soluciones para inyección en bolo, se ha demostrado que la solución reconstituida en el vial original, con una concentración ≥ 80.000 UI/ml, es química y físicamente estable durante 24 horas a 2-8 °C.

Desde una perspectiva microbiológica, el producto se debe usar inmediatamente, a menos que el método de apertura, reconstitución y dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana.

Si no se utiliza de inmediato, el usuario es responsable del tiempo y las condiciones de conservación hasta el uso.

Las soluciones para perfusión, que se han diluido en un volumen superior al del vial original y/o con una concentración < 80.000 UI/ml, se deben usar inmediatamente.

En el caso de las vías de administración intratecal e intraventricular, el producto reconstituido se debe usar 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

El producto se suministra en viales de vidrio transparente de tipo I, de 10 ml, sellados con un tapón de goma de clorobutilo siliconado de tipo I y protegidos por una tapa desprendible de aluminio de 20 mm que incluye un recubrimiento central de plástico de color rojo que se quita tirando hacia arriba. El producto se suministra en envases de 10 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso; la solución no utilizada debe desecharse.

Para inyecciones en bolo, Colistimetato de sodio Xellia se debe reconstituir en condiciones asépticas, con no más de 10 ml de solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o agua para inyecciones para obtener una solución transparente incolora o de color amarillo pálido. Durante la reconstitución, el vial se debe agitar mediante un suave movimiento circular para evitar la formación de espuma.

Si se va a utilizar para perfusión, después de la reconstitución, la solución se debe diluir en solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para infusión (normalmente 50 ml de cloruro sódico al 9%) durante 30 minutos hasta obtener un volumen adecuado para infusión.

Se debe inspeccionar la solución visualmente para comprobar que no haya partículas ni decoloración antes de la administración. La solución solo se puede usar si es transparente y está libre de partículas.

En el caso de las vías de administración intratecal e intraventricular, el volumen administrado no debe ser superior a 1 ml (concentración después de la reconstitución 125.000 UI/ml). El producto reconstituido se debe usar inmediatamente.

La solución se debe usar inmediatamente después de la reconstitución (ver sección 4.2). Consulte la información relativa a la estabilidad del producto reconstituido en la sección 6.3.

Desechar la solución no utilizada. Los residuos deben desecharse de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Copenhagen S
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78208

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

Diciembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2017

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