

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 2 millones de UI de colistimetato de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión [polvo para inyección/perfusión].

Polvo liofilizado de color blanco o blanquecino.

pH de 1 vial de colistimetato de sodio 2 millones de UI polvo en 10 ml: 6,5-8,5

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Colistimetato de sodio Noridem está indicado en adultos y niños, entre ellos neonatos, para el tratamiento de infecciones graves debidas a determinados patógenos Gram negativos aeróbicos 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 los antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para determinar la dosis que se administrará y la duración del tratamiento deben tenerse en cuenta la gravedad de la infección y la respuesta clínica. Se deben respetar las guías terapéuticas.

La dosis se expresa en unidades internacionales (UI) de colistimetato de sodio (CMS). Se incorpora una tabla de conversión del CMS en UI a mg de CMS, así como a mg de actividad de colistina base (ACB) al final de esta sección.

Se indican las siguientes recomendaciones posológicas en función de los datos farmacocinéticos poblacionales limitados de pacientes en estado crítico (ver sección 4.4).

Adultos y adolescentes

La dosis de mantenimiento es de 9 millones de UI al día dividida en 2 o 3 dosis.

En pacientes en estado crítico debe administrarse una dosis de carga de 9 millones de UI. No se ha establecido el intervalo más adecuado para la primera dosis de mantenimiento.

Los modelos sugieren que , en algunos casos, pueden ser precisas dosis de carga y de mantenimiento de hasta 12 millones de UI en pacientes con buena función renal. Sin embargo, la experiencia clínica con estas 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 que reciben tratamiento de reemplazo renal.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal, pero los datos farmacocinéticos disponibles con estos pacientes son muy escasos.

Se sugieren los siguientes ajustes de la dosis a modo de guía.

Se recomienda reducir las dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <50 ml/min:

Se recomienda administrar la dosis dos veces al día.

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

Hemodiálisis y hemo(dia)filtración continua

La colistina parece ser dializable mediante hemodiálisis convencional y hemo(dia)filtración venovenosa continua (HFVVC, HDFVVC). Existen datos extremadamente limitados de farmacocinética poblacional de un número muy reducido de pacientes bajo tratamiento de reemplazo renal. No pueden hacerse recomendaciones posológicas concluyentes. Pueden contemplarse las siguientes pautas posológicas.

Hemodiálisis

Días sin hemodiálisis: 2,25 millones de UI al día (2,2-2,3 millones de UI al día).

Días con hemodiálisis: 3 millones de UI/día los días de hemodiálisis, que se administrarán tras la sesión de hemodiálisis.

Se recomienda administrar dos veces al día.

HFVVC/HDFVVC

Igual que con los pacientes con una función renal normal. Se recomienda administrar tres veces al día.

Insuficiencia hepática

No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución al administrar colistimetato de sodio a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes de edad avanzada con una función renal normal.

Población pediátrica

Los datos que respaldan la pauta posológica en pacientes pediátricos son muy limitados. Debe tenerse en cuenta la madurez renal al seleccionar la dosis. La dosis debe basarse en el peso corporal magro.

Niños de 40 kg o menos

75 000-150 000 UI por kg al día divididas en 3 dosis.

En niños con un peso corporal mayor de 40 kg, debe contemplarse utilizar la pauta posológica recomendada para los adultos.

Se ha notificado el empleo de dosis superiores a 150 000 UI por kg al día en niños con fibrosis quística.

No existen datos sobre el uso o la magnitud de una dosis de carga en niños en estado crítico.

No se han determinado recomendaciones posológicas en niños con la función renal alterada.

Administración intratecal e intracerebrovascular

En base a los datos limitados, se recomienda la siguiente posología en los adultos:

Vía intracerebrovascular

125 000 UI al día

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

No puede proponerse una recomendación posológica específica para los niños con las vías de administración intratecal e intracerebroventricular.

Forma de administración

Vía intravenosa, intratecal o intracerebroventricular.

Este medicamento se administra por vía intravenosa en forma de perfusión lenta durante 30 - 60 minutos.

El volumen administrado por vía intratecal o intracerebroventricular no debe superar 1 ml.

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

El colistimetato de sodio se hidroliza en el principio activo colistina en la solución acuosa. Para preparar la dosis, especialmente cuando es necesario combinar varios viales, la reconstitución de la dosis necesaria debe llevarse a cabo empleando una técnica estrictamente aséptica.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tabla de conversión de dosis:

En la UE, la dosis de colistimetato de sodio (CMS) debe prescribirse y administrarse únicamente en UI. La etiqueta del producto indica el número de UI por vial.

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

La siguiente tabla de conversión se prepara a modo informativo y los valores deben considerarse solamente nominales y aproximados.

Tabla de conversión del CMS

Potencia		≈ masa de CMS (mg)*
UI	≈ mg de 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 colistimetato de sodio, la colistina u otras polimixinas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Resistencia microbiana

Siempre que sea posible, se debe considerar la intravenosa concomitante del colistimetato de sodio con otros antibacterianos, teniendo en cuenta el resto de sensibilidades del patógeno o patógenos tratados. Dado que se ha notificado el desarrollo de resistencia a la colistina intravenosa, especialmente cuando se usa en monoterapia, debe considerarse también la coadministración con otro antibacteriano para evitar la aparición de resistencia.

Los datos clínicos sobre la eficacia y seguridad del colistimetato de sodio por vía intravenosa, son limitados. Las dosis recomendadas en todas las subpoblaciones se basan igualmente en datos limitados (datos clínicos y farmacocinéticos/farmacodinámicos). Concretamente, se dispone de datos limitados de seguridad relativos al empleo de dosis altas (>6 millones de UI al día) y de la utilización de una dosis de carga, así como para las poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal y la población pediátrica). El colistimetato de sodio debe utilizarse exclusivamente cuando los antibióticos comúnmente prescritos no resulten eficaces o apropiados.

Colitis pseudomembranosa

Se han notificado casos de colitis asociada a antibióticos y de colitis pseudomembranosa con casi todos los fármacos antibacterianos, y pueden producirse también con el colistimetato de sodio. su gravedad puede ser desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de recibir colistimetato de sodio (ver sección 4.8). Debe considerarse la suspensión del tratamiento y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

El colistimetato de sodio por vía intravenosa no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado clínicamente relevante. La administración intratecal o intracerebroventricular del colistimetato de sodio para el tratamiento de la meningitis no se ha investigado sistemáticamente en ensayos clínicos y solo está respaldada por casos clínicos. Los datos que avalan la posología son muy limitados. La reacción adversa observada con más frecuencia debida a la administración de CMS fue la meningitis aséptica (ver sección 4.8).

Síndrome de pseudo-Bartter

Se han notificado pocos casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos con el uso intravenoso del colistimetato de sodio. Debe iniciarse un seguimiento de los electrolitos séricos en casos sospechosos y se debe aplicar un tratamiento adecuado, sin embargo, es posible que no se normalice el desequilibrio hidroelectrolítico sin suspender la administración del colistimetato de sodio.

Insuficiencia renal/nefrotoxicidad

Se debe realizar en todos los pacientes una monitorización de la función renal al principio del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento. Debe ajustarse la dosis de colistimetato de sodio en función del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). Los pacientes hipovolémicos o los que reciben otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos presentan un riesgo mayor de nefrotoxicidad debida a la colistina (ver secciones 4.5 y 4.8). En algunos estudios se ha referido nefrotoxicidad asociada a la dosis acumulada y la duración del tratamiento. Deben sopesarse los beneficios de la prolongación del tratamiento con respecto al posible aumento del riesgo de toxicidad renal.

Se recomienda precaución al administrar colistimetato de sodio a lactantes de menos de 1 año, ya que la función renal no ha madurado por completo en este grupo de edad. Asimismo, se desconoce el efecto de la inmadurez de las funciones renal y metabólica en la conversión del colistimetato de sodio en colistina.

En caso de reacción alérgica, deben suspenderse el tratamiento con colistimetato de sodio e instaurarse medidas adecuadas.

Neurotoxicidad

Se ha observado que las concentraciones séricas altas de colistimetato de sodio, que pueden asociarse a una sobredosis o a no reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, derivan en efectos neurotóxicos como parestesia facial, debilidad muscular, vértigo, habla arrastrada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. Se debe vigilar la parestesia perioral y en las extremidades, que son signos de sobredosis (ver sección 4.9).

El colistimetato de sodio reduce la liberación presináptica de acetilcolina en la placa motora y debe utilizarse con la máxima precaución en pacientes con miastenia grave y solo si es estrictamente necesario.

Se han notificado casos de paradas respiratorias tras la administración intramuscular del colistimetato de sodio. La insuficiencia renal incrementa la posibilidad de aparición de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración de colistimetato de sodio.

Porfiria

El colistimetato de sodio debe emplearse con extrema precaución en pacientes con porfiria.

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Deben extremarse las precauciones al utilizar de forma concomitante el colistimetato de sodio por vía intravenosa con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos o neurotóxicos.

La administración en combinación con fármacos que ocasionan toxicidad renal aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Si es indispensable dicha administración concomitante, las medidas de monitorización renal deben reforzarse.

Entre dichos medicamentos se encuentran los agentes de contraste yodados, los antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina, la amikacina, la netilmicina y la tobramicina, los compuestos de organoplatino, el metotrexato a dosis elevadas, algunos antivirales (como los que tienen la terminación “ciclovir”, foscarnet), pentamidina, ciclosporina o tacrólimus.

El riesgo de aparición de nefrotoxicidad aumenta si el colistimetato de sodio se combina con cefalosporinas.

Es preciso actuar con cautela cuando se utilicen de forma concomitante otras formulaciones de colistimetato de sodio, dado que la experiencia es limitada y existe la posibilidad de que se produzca una toxicidad aditiva.

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*. El mecanismo de conversión del colistimetato de sodio en el principio activo, colistina no se ha descrito. El mecanismo de aclaramiento de la colistina, incluyendo su procesamiento renal, es también desconocido. Ni el colistimetato de sodio ni la colistina indujeron la actividad de ninguna enzima del citocromo P450 (CYP) analizada (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4/5) en estudios *in vitro* en hepatocitos humanos.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones farmacológicas cuando se coadministra el colistimetato de sodio con medicamentos con un efecto inhibidor o inductor confirmado en las enzimas metabolizadoras o con medicamentos que son sustratos conocidos de los mecanismos de los transportadores renales.

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

El tratamiento concomitante de colistimetato de sodio y macrólidos, como la azitromicina y la claritromicina, o con fluoroquinolonas, como el norfloxacin y el ciprofloxacino, debe llevarse a cabo con precaución en pacientes que sufren miastenia grave (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de colistimetato junto con anticoagulantes orales podría aumentar la actividad anticoagulante de estos últimos. El riesgo depende de la infección subyacente, la edad y el estado general de salud del paciente así que la contribución del colistimetato al aumento del valor de INR (índice normalizado internacional) no resulta fácil de valorar. El INR debe controlarse con frecuencia durante la administración conjunta del colistimetato con anticoagulantes orales, y poco tiempo después.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de colistimetato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios de dosis únicas en el embarazo humano demuestran que el colistimetato de sodio atraviesa la barrera placentaria y puede conllevar un riesgo de toxicidad fetal si se administran dosis repetidas a pacientes embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto al efecto del colistimetato de sodio sobre la reproducción y el desarrollo (ver sección 5.3). El colistimetato de sodio solo debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios para la madre superan los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos de los posibles efectos del colistimetato de sodio sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras la administración parenteral de colistimetato de sodio puede producirse neurotoxicidad caracterizada por mareos, confusión o alteraciones visuales. Debe advertirse a los pacientes de que no conduzcan vehículos ni manejen máquinas si aparece alguno de estos efectos.

4.8. Reacciones adversas

La probabilidad de reacciones adversas puede estar asociada a la edad, la función renal y el estado del paciente.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia es el deterioro de la función renal, y más raramente la insuficiencia renal, que habitualmente se presenta tras el uso de dosis superiores a las recomendadas en pacientes con función renal normal, o por no reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, o cuando se utiliza concomitantemente con otros antibióticos nefrotóxicos, o en caso de tratamiento prolongado.

El deterioro de la función renal puede aparecer desde los primeros días del tratamiento. Este efecto suele ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero raramente puede requerirse intervención (terapia de sustitución renal).

Se ha informado de que concentraciones séricas elevadas de colistimetato de sodio, que pueden estar asociadas con sobredosis o con la falta de reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, pueden provocar efectos neurotóxicos tales como parestesia facial, parestesia de las extremidades, debilidad muscular, vértigo, habla pastosa, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, desorientación temporoespacial, psicosis y apnea. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas.

Estos trastornos neurológicos son más frecuentes si el tratamiento supera los 8 días, incluso en ausencia de insuficiencia renal previa. El uso concomitante con relajantes musculares no despolarizantes o con antibióticos con efectos neurotóxicos similares también puede provocar neurotoxicidad. Se ha notificado bloqueo neuromuscular cuando se administra conjuntamente con agentes curariformes o en casos de aclaramiento renal deficiente. En caso de parálisis respiratoria, debe administrarse tratamiento sintomático y respiración asistida si es necesario. La reducción de la dosis de colistimetato de sodio puede aliviar los síntomas.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea y angioedema. En caso de que se produzcan estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con colistimetato de sodio.

Con la administración intratecal o intracerebroventricular pueden aparecer signos de irritación meníngea.

Las reacciones adversas se presentan a continuación en forma de tabla por clasificación por órganos y sistemas y frecuencia.

Las frecuencias de las reacciones adversas 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 $< 1/1\ 000$), Muy raras ($< 1/10\ 000$) y Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas notificadas
Trastornos del sistema inmunitario	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea y angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neurotoxicidad como parestesia facial, de la boca y perioral, cefalea y debilidad muscular
	No conocida	Mareos Ataxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Prurito
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Deterioro de la función renal demostrada a través de un aumento de creatinina y/o urea en sangre así como una disminución del aclaramiento renal de la creatinina
	Rara	Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Reacción en el lugar de la inyección
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Síndrome de Pseudo-Bartter (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 sobredosis puede derivar en un bloqueo neuromuscular que puede provocar debilidad muscular, apnea y posible parada respiratoria. La sobredosis también puede causar una insuficiencia renal aguda caracterizada por una disminución de la diuresis y un aumento de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina.

No existe ningún antídoto específico, se aplica un tratamiento sintomático. Puede intentarse aplicar medidas para aumentar la tasa de eliminación de la colistina, por ejemplo, diuresis con manitol, hemodiálisis prolongada o diálisis peritoneal, pero se desconoce su eficacia.

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 antibacteriano polipeptídico cíclico que pertenece al grupo de las polimixinas. Las polimixinas actúan dañando la membrana celular y los efectos fisiológicos resultantes letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para las bacterias gramnegativas aeróbicas que poseen una membrana externa hidrófoba.

Resistencia

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos fosfato del lipopolisacárido, que acaban siendo sustituidos por etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias gramnegativas con resistencia intrínseca, como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia*, muestran una sustitución completa del fosfolípido por etanolamina o aminoarabinosa.

Se prevé la aparición de resistencia cruzada entre la colistina (polimixina E) y la polimixina B. Dado que el mecanismo de acción de las polimixinas difiere del de otros antibacterianos, no se prevé que la resistencia a la colistina y la polimixina solo por los mecanismos anteriores derive en una resistencia a otras clases de medicamentos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha informado de que las polimixinas ejercen un efecto bactericida dependiente de la concentración en las bacterias sensibles. Se considera que el cociente entre el área bajo la curva de concentración del fármaco libre y la concentración inhibidora mínima (fAUC/CIM) se correlaciona con la eficacia clínica.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para la colistina y se enumeran en el siguiente enlace: 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 obtener información local especialmente cuando se están tratando infecciones graves. Siempre que sea necesario, debe solicitarse asesoramiento a un especialista cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del fármaco, al menos en algunos tipos de infecciones, resulte cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles

<i>Acinetobacter baumannii</i>

<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
Especies en las cuales la resistencia adquirida puede representar un problema
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (anteriormente <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Microorganismos con resistencia intrínseca
<i>Burkholderia cepacia</i> y especies relacionadas.
Especies de <i>Proteus</i>
Especies de <i>Providencia</i>
Especies de <i>Serratia</i>

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La información sobre la farmacocinética del colistimetato de sodio (CMS) y la colistina es limitada. Hay indicaciones de que la farmacocinética en los pacientes en estado crítico difiere de la de los que presentan alteraciones fisiológicas de menor gravedad y de la de los voluntarios sanos. Los siguientes datos se basan en estudios que emplearon la HPLC para determinar las concentraciones plasmáticas de CMS/colistina.

Absorción

Tras la perfusión del colistimetato de sodio, el profármaco inactivo se convierte en colistina activa. Se han observado concentraciones plasmáticas máximas de colistina diferidas hasta 7 horas tras la administración del colistimetato de sodio en pacientes en estado crítico.

Distribución

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

Tanto el CMS como la colistina manifiestan una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis pertinente para la clínica.

Eliminación

Se calcula que aproximadamente un 30% del colistimetato de sodio se convierte en colistina en los sujetos sanos, su excreción depende del aclaramiento de creatinina y, a medida que la función renal disminuye, se convierte una porción mayor de CMS 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 de forma predominante a través de los riñones por filtración glomerular. En sujetos sanos, del 60 % al 70 % del CMS se excreta inalterado en la orina en un plazo de 24 horas.

La eliminación de la colistina activa no se ha caracterizado de forma completa. La colistina experimenta una reabsorción tubular renal extensa y puede excretarse bien por mecanismos extrarrenales o bien metabolizarse en los riñones con una posible acumulación renal. El aclaramiento de la colistina se ve reducido en caso de insuficiencia renal, posiblemente debido a una mayor conversión del CMS.

La semivida de la colistina en individuos sanos se ha determinado en aproximadamente 3 h, y en sujetos con fibrosis quística en unas 4 horas, con un aclaramiento total de aproximadamente 3 l por hora. En pacientes en estado crítico, se ha notificado una semivida prolongada en aproximadamente 9 a 18 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos sobre la genotoxicidad del colistimetato de sodio son limitados, y no existen datos de su potencial carcinogénico. Se ha demostrado que el colistimetato de sodio induce aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos *in vitro*. Este efecto puede estar relacionado con una reducción del índice mitótico, que también se ha observado.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y ratones no indican propiedades teratógenas. Sin embargo, la administración intramuscular del colistimetato de sodio durante la organogénesis a conejos en dosis de 4,15 mg/kg y 9,3 mg/kg provocó pie varo en el 2,6 % y el 2,9 % de los fetos, respectivamente. Estas dosis oscilan entre 0,5 y 1,2 veces la dosis diaria máxima en humanos. Asimismo, se produce un aumento de la reabsorción a 9,3 mg/kg.

No existen otros datos preclínicos sobre seguridad relevantes para el médico aparte de los datos de seguridad derivados de la exposición de los pacientes ya indicados en otras secciones de la ficha técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Deben evitarse las soluciones para perfusión e inyección combinadas con colistimetato de sodio.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Soluciones reconstituidas y diluidas:

La hidrólisis del colistimetato aumenta considerablemente cuando se reconstituye y se diluye por debajo de su concentración micelar crítica de aproximadamente 80 000 UI por ml. Las soluciones que se encuentren por debajo de esta concentración deben usarse inmediatamente.

En las soluciones para inyección intravenosa rápida, se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso de la solución reconstituida en el vial original, con una concentración $\geq 80\,000$ UI/ml, para:

- 2 MUI durante 3 horas a entre 2 °C y 8 °C cuando se disuelve en 10 ml de solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) o de agua para preparaciones inyectables.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución evite el riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante la utilización son responsabilidad del usuario.

Las soluciones para perfusión que se hayan diluido sobrepasando el volumen del vial original y/o con una concentración inferior a 80 000 UI/ml deben usarse inmediatamente.

Para las soluciones para administración por vía intratecal e intracerebroventricular, el medicamento reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente de tipo I con una capacidad >10 ml cerrados con tapón de goma de bromobutilo de tipo I de 20 mm y sellados con cápsulas desprendibles naranjas de plástico de 20 mm y discos de aluminio.

Tamaños de envases: 1, 10, y 30 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la preparación de la solución para inyección/perfusión

Para la inyección intravenosa rápida:

Reconstituir el contenido del vial con un máximo de 10 ml de agua para preparaciones inyectables o de solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %).

Para la perfusión:

El contenido del vial reconstituido puede diluirse, habitualmente con 50 ml de solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %).

Cuando se utilizan las vías de administración intratecal e intracerebroventricular, el volumen administrado no debe superar 1 ml (concentración reconstituida de 125 000 UI/ml).

Tras la reconstitución, la solución es transparente e incolora o de un color no más intenso que la solución Y₆ y sin partículas visibles.

Las soluciones son para un solo uso y debe desecharse cualquier resto de solución no utilizada.

Debe inspeccionarse visualmente el medicamento antes de su uso (también tras la dilución). Sólo se deben administrar soluciones transparentes y prácticamente libres de partículas visibles.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Noridem Enterprises Ltd.

Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90294

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

Marzo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

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/>)