Colistineb

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COLISTINEB 1 million ou 2 millions Unités d'Internationales (UI) poudre pour solution injectable, solution pour perfusion ou inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 million ou 2 millions UI de colistiméthate sodique.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre stérile pour solution injectable, solution pour perfusion ou inhalation.

Flacon de 1 million UI : Poudre stérile blanche dans un flacon de 10ml en verre incolore avec un capuchon « flip-off » de couleur rouge.
Flacon de 2 millions UI : Poudre stérile blanche dans un flacon de 10ml en verre incolore avec un capuchon « flip-off » de couleur lavande.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Colistineb administré par solution injectable ou solution pour perfusion est indiqué chez les adultes et les enfants dont les nouveau-nés dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobes à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Colistineb administré par inhalation est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (fibrose cystique – CF) (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

a. Administration par injection ou par perfusion

La dose à administrer et la durée du traitement doivent tenir compte de la sévérité de l'infection, ainsi que de la réponse clinique. Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.

La dose est exprimée en UI de colistiméthate sodique (CMS). Un tableau de conversion d'UI de CMS en mg de CMS aussi bien qu'en mg d'activité de colistine base (ACB) est mentionné à la fin de cette rubrique.

Posologie par injection ou par perfusion

Les recommandations posologiques suivantes ont été établies sur la base de données pharmacocinétiques limitées chez des patients présentant un état sévère (voir rubrique 4.4):

- **Administration intraveineuse**
- *Adultes et adolescents*

Dose d'entretien de 9 MUI/jour, répartie en 2-3 doses

Chez des patients présentant un état sévère, une dose de charge de 9 MUI devrait être administrée.
L'intervalle de temps le plus approprié par rapport à la première dose d'entretien n'a pas été établi.
Une modélisation suggère que des doses de charge et d'entretien jusqu'à 12 MUI peuvent être nécessaires dans certains cas chez des patients avec une fonction rénale normale. L'expérience clinique avec de telles doses est toutefois extrêmement limitée, et la sécurité d'emploi n'a pas été établie.
La dose de charge est à utiliser chez des patients aux fonctions rénales normales et altérées, y compris chez ceux ayant une thérapie de remplacement de la fonction rénale.

- *Insuffisance rénale*

Des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale sont nécessaires, mais les données pharmacocinétiques disponibles chez l'insuffisant rénal sont très limitées.

Les adaptations posologiques suivantes peuvent être proposées à titre indicatif.

- Des diminutions de posologie sont recommandées pour les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min :

Une administration 2 fois par jour est recommandée :

Clairance de la créatinine (ml/min)	**Dose quotidienne**
< 50-30	5,5-7,5 MUI
< 30-10	4,5-5,5 MUI
< 10	3,5 MUI

MUI = million UI

- Hémodialyse et hémo(dia)filtration continue

La colistine semble être dialysable par hémodialyse conventionnelle et hémo(dia)filtration veino-veineuse continue (HFVVC, HDFVVC). Il existe des données très limitées provenant d'études pharmacocinétiques menées sur de très petits nombres de patients recevant une thérapie de remplacement de la fonction rénale. Aucune recommandation posologique ne peut pas être établie. Les schémas suivants pourraient être envisagés.

- Hémodialyse

Jours sans hémodialyse : 2,25 MUI/jour (2,2-2,3 MUI/jour).
Jours avec hémodialyse : 3 MUI/jour les jours d'hémodialyse, à administrer après la séance d'hémodialyse.
Une administration 2 fois par jour est recommandée.

- HFVVC, HDFVVC

Comme pour les patients avec une fonction rénale normale. Une administration 3 fois par jour est recommandée.

- *Insuffisance hépatique*

Il n'y a pas de données chez les patients insuffisants hépatiques. La prudence est recommandée quand le colistiméthate sodique est administré chez ces patients.

- *Sujet âgé*

Aucun ajustement posologique chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale n'est jugé nécessaire.

- *Population pédiatrique*

Les données à l'appui d'un schéma posologique dans la population pédiatrique sont très limitées. La maturité rénale doit être prise en considération lors de la détermination de la dose. La dose doit être basée sur la masse maigre.

- Enfants ≤ 40 kg : 75 000 à 150 000 UI/kg/jour répartis en 3 doses.

- Enfants > 40 kg : l'utilisation des recommandations posologiques pour les adultes doit être envisagée.

L'utilisation de doses > 150 000 UI/kg/jour a été rapportée chez des enfants atteints de mucoviscidose.
Il n'y a pas de données concernant l'utilisation d'une dose de charge, ni la quantité de cette dose, chez les enfants présentant un état sévère.
Aucune recommandation posologique n'a été établie chez des enfants présentant une insuffisance rénale.

- *Administration intraventriculaire*

Basée sur des données limitées, la posologie suivante est recommandée chez les adultes :
Voie intraventriculaire : 125 000 UI/jour
Aucune recommandation posologique spécifique concernant l'administration par voie intraventriculaire ne peut être effectuée pour les enfants.

- *Administration intrathécale*

Les doses administrées par voie intrathécale ne doivent pas dépasser celles recommandées pour l'administration intraventriculaire (pas supérieure à 125 000 UI/jour).
Aucune recommandation posologique spécifique concernant l'administration par voie intrathécale ne peut être effectuée pour les enfants.

Mode d'administration

Colistineb est administré par voie intraveineuse en perfusion lente, sur 30 - 60 minutes.
Les patients munis d'un dispositif d'accès veineux totalement implantable (DAVTI) peuvent tolérer une injection de bolus jusqu'à concurrence de 2 millions d'UI dans 10 ml pendant une durée minimale de 5 minutes (voir rubrique 6.6).

Dans une solution aqueuse, le colistiméthate sodique est hydrolysé en colistine, la substance active. Pour la préparation de la dose, en particulier lorsque plusieurs flacons sont nécessaires, la reconstitution de la dose requise doit être effectuée en milieu aseptique strict (voir rubrique 6.6).

Tableau de conversion des posologies :
Dans l'Union Européenne (UE), la dose de colistiméthate sodique (CMS) doit être prescrite et administrée seulement en UI. L'étiquetage du produit indique le nombre d'UI par flacon.

Des confusions et des erreurs médicamenteuses ont eu lieu en raison des différentes expressions de la dose en termes d'activité. Aux Etats-Unis, et dans d'autres parties du monde, la dose exprimée est en milligrammes d'activité de colistine base (mg ACB).

Le tableau de conversion suivant est mentionné pour information et les valeurs doivent être seulement considérées comme indicatives et approximatives.

Tableau de conversion en CMS

Activité		
UI	**≈ mg ACB**	**≈ masse de CMS (mg)***
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Activité indicative de la substance active = 12 500 UI/mg

b. INHALATION PAR AÉROSOL

Il est recommandé que le colistiméthate sodique (CMS) soit administré sous une surveillance médicale qui requiert une expérience appropriée pour son utilisation.

Posologie par inhalation

La posologie peut être adaptée en fonction de la sévérité de l'infection et de la réponse clinique.

Gamme posologique recommandée :

- *Adultes, adolescents et enfants de ≥ 2 ans*

1-2 MUI deux à trois fois par jour (maximum 6 MUI/jour)

- *Enfants < 2 ans*

0,5-1 MUI deux fois par jour (max 2 MUI/jour)
Les recommandations cliniques en rapport avec les schémas thérapeutiques, y compris sur la durée de traitement, la périodicité et l'administration concomitante d'autres antibiotiques doivent être respectées.

- *Personnes âgées*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.

- *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire, toutefois la prudence est recommandée chez les insuffisants rénaux (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.

Mode d'administration

Pour une utilisation par inhalation.

Des nébuliseurs adaptés sont les nébuliseurs réutilisables à gicleur (jet) PARI LC PLUS ou PARI LC SPRINT qui sont utilisés avec un compresseur adapté, ou le nébuliseur à membrane eFlow rapid.

Colistineb 1 million UI est destiné à être administré par nébulisation en utilisant un nébuliseur adapté (voirci-dessus).

Les caractéristiques de nébulisation du produit sur la base d'études *in vitro* réalisées avec différents systèmes de nébulisation, sont détaillées ci-dessous:

	Système de nébulisation		
Parameter	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Quantité totale de produit libérée à partir de l'embout du nébuliseur [Millions UI]	0,611	0,682	0,544
Taux de distribution du produit au patient [Millions UI/minute]	0,078	0,092	0,159
Fraction de particules fines [% < 5 µm]	51,8	57,9	48,2
Distribution de la taille des gouttelettes /Taille médiane (MMAD) [µm]	4,7	4,0	5,1
Déviation géométrique standard	2,2	2,3	2,0
Mésuré en utilisant Colistineb 1 million UI reconstitué avec 3 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.			

La colistiméthate sodium est très soluble dans le milieu de reconstitution. La technique recommandée pour dissoudre le médicament est l'addition de

3 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (0,9%), dans le flacon contenant Colistineb 1 million UI suivi par une agitation douce.

Colistineb 2 millions UI est destiné à être administré par nébulisation en utilisant un nébuliseur adapté.

Les caractéristiques de nébulisation du produit sur la base d'études *in vitro* réalisées avec différents systèmes de nébulisation, sont détaillées ci-dessous:

Système de nébulisation	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Quantité totale de produit libérée à partir de l'embout du nébuliseur [Millions UI]	1,325	1,389	1,106
Taux de distribution du produit au patient [Millions UI/minute]	0,120	0,136	0,217
Fraction de particules fines [% < 5 µm]	51.3	60,1	48,1
Distribution de la taille des gouttelettes /Taille médiane (MMAD) [µm]	4,7	3,9	5,1
Déviation géométrique standard	2,2	2,2	2,1
Mésuré en utilisant Colistineb 2 millions UI reconstitué avec 4 ml de chlorure de sodium à 0.9 %.			

La colistiméthate sodium est très soluble dans le milieu de reconstitution. La technique recommandée pour dissoudre le médicament est l'addition de 4 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (0,9%), dans le flacon contenant Colistineb 2 millions UI suivi par une agitation douce.

En raison de son potentiel mousse, une agitation vigoureuse doit être évitée. La solution pour nébulisation ainsi obtenue devrait être limpide et sera transvasée avec soin dans le réservoir du nébuliseur.

La solution est destinée à l'usage unique et un restant éventuel doit être écarté.

Le nébuliseur doit être tenu selon les instructions d'utilisation du nébuliseur correspondant pendant l'inhalation.

Le patient devrait être assis en position droite pendant l'inhalation. L'inhalation devrait se faire en utilisant un rythme respiratoire normal sans interruption.

Le nébuliseur doit être nettoyé et stérilisé selon les instructions d'utilisation du nébuliseur correspondant.

Dans une solution aqueuse, le colistiméthate sodique est hydrolysé en colistine, la substance active. Pour les précautions particulières d'élimination et manipulation des solutions reconstituées, voir rubrique 6.6.

Si d'autres traitements sont en cours, ils doivent être pris dans l'ordre recommandé par le médecin.

Conversion des médicaments
Aussi voir au-dessus pour le tableau de conversion.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, colistine ou à la polymyxine B.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une administration concomitante de colistiméthate sodique par voie intraveineuse avec un autre agent antibactérien doit être envisagée dès que possible, en tenant compte des sensibilités de(s) l'agent(s) pathogène(s) sous traitement. Comme le développement de la résistance de la colistine par voie intraveineuse a été rapporté en particulier quand elle est utilisée en monothérapie, l'administration concomitante avec un autre antibactérien doit également être envisagée afin de prévenir l'émergence de résistance.

Les données cliniques sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du colistiméthate sodique par voie intraveineuse sont limitées. Les doses recommandées dans toutes les sous-populations sont également basées sur des données limitées (données cliniques et pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques). En particulier, les données de sécurité d'emploi sont limitées concernant l'utilisation de doses élevées (> 6 M UI/jour), l'utilisation d'une dose de charge et dans des populations particulières (patients insuffisants rénaux et population pédiatrique). Le colistiméthate sodique ne doit être utilisé que lorsque les autres antibiotiques plus fréquemment prescrits ne sont pas efficaces ou sont jugés inappropriés.

La surveillance de la fonction rénale doit être effectuée en début de traitement et régulièrement au cours du traitement chez tous les patients. La posologie de colistiméthate sodique doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Les patients hypovolémiques ou ceux recevant d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ont un risque élevé de néphrotoxicité due à la colistine (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une néphrotoxicité a été rapportée en lien avec les doses cumulées et la durée de traitement dans certaines études. L'avantage d'une durée de traitement prolongée doit être pesé au regard du risque potentiellement accru de toxicité rénale.

Quelques cas de syndrome de pseudo-Bartter ont été signalés chez des enfants et des adultes suite à l'administration intraveineuse de colistiméthate sodique. Une surveillance des électrolytes sériques doit être mise en place dans les cas suspects et une prise en charge appropriée doit être mise en œuvre. Cependant, la normalisation du déséquilibre électrolytique pourrait ne pas être obtenue sans l'arrêt du colistiméthate sodique.

La prudence est recommandée lors de l'administration de colistiméthate sodique chez les nourrissons de moins de 1 an car la fonction rénale n'a pas complétement atteint la maturité dans ce groupe d'âge. En outre, l'effet de l'immaturité de la fonction rénale et métabolique sur la transformation du colistiméthate sodique en colistine n'est pas connu.

En cas de réaction allergique, le traitement par colistiméthate sodique doit être interrompu et des mesures adaptées doivent être mises en place.

Des concentrations sériques élevées de colistiméthate sodique, pouvant être associées à un surdosage ou à un échec dans la réduction de la posologie chez les insuffisants rénaux, ont été rapportées, ayant conduit à des effets neurotoxiques tels que paresthésie faciale, faiblesse musculaire, vertiges, troubles de l'élocution, instabilité vasomotrice, troubles visuels, confusion, psychose et apnée. Une surveillance de l'apparition de paresthésies péribuccales et de paresthésies des extrémités, qui sont des signes de surdosage, doit être effectuée (voir rubrique 4.9).

Le colistiméthate sodique est connu pour réduire la libération présynaptique de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire et doit être utilisé chez les patients atteints de myasthénie avec la plus grande prudence et seulement si cette prescription est absolument nécessaire.

Un arrêt respiratoire a été rapporté après une administration intramusculaire de colistiméthate sodique. L'insuffisance rénale augmente la possibilité d'apnée et de blocage neuromusculaire après une administration de colistiméthate sodique.

Le colistiméthate sodique doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une porphyrie.

Des colites associées aux antibiotiques et des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec presque tous les antibiotiques et peuvent survenir avec le colistiméthate sodique. Leur sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à engager le pronostic vital. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'utilisation de colistiméthate sodique (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement et l'administration d'un traitement spécifique contre Clostridium difficile doivent être envisagés. Les médicaments inhibant péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Le passage du colistiméthate sodique administré par voie intraveineuse au travers de la barrière hémato-encéphalique n'engendre pas d'effet cliniquement pertinent. L'administration par voies intrathécale ou intraventriculaire de colistiméthate sodique dans le traitement des méningites n'a pas été systématiquement étudiée dans des essais cliniques et est uniquement documentée par des cas notifiés. Les données justifiant la posologie sont très limitées. L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec l'administration de CMS était une méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

Des bronchospasmes peuvent se produire lors de l'inhalation d'antibiotiques. Ceci peut être évité ou traité à l'aide d'un usage approprié de bêta$_2$-agonistes. En cas de gêne, le traitement sera arrêté.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'utilisation concomitante de colistiméthate sodique par voie intraveineuse avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques doit être initiée avec beaucoup de prudence.

Il faut être prudent lors de l'utilisation concomitante avec d'autres formulations à base de colistiméthate sodique étant donné que l'expérience est limitée et qu'une toxicité cumulative est possible.

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée. Le mécanisme de transformation du colistiméthate sodique en substance active, la colistine, n'est pas caractérisé. Le mécanisme de la clairance de la colistine, y compris au niveau rénal, est également inconnu. Le colistiméthate sodique ou la colistine n'ont induit aucune activité des enzymes P 450 (CYP) testées (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4/5) dans les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains.

Les interactions médicamenteuses potentielles doivent être prises en compte lorsque le colistiméthate sodique est co-administré avec des médicaments connus pour inhiber ou activer le métabolisme enzymatique ou des médicaments connus pour être des substrats pour les transporteurs rénaux.

En raison des effets de la colistine sur la libération d'acétylcholine, les myorelaxants non dépolarisants doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant du colistiméthate sodique car leurs effets pourraient être prolongés (voir rubrique 4.4).

Un traitement concomitant de colistiméthate sodique avec les macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine, ou les fluoroquinolones comme la norfloxacine et la ciprofloxacine, doit être envisagé avec prudence chez les patients présentant une myasthénie (voir rubrique 4.4).

L'utilisation simultanée de la colistiméthate sodique avec d'autres médicaments avec un potentiel de neurotoxicité et/ou de néphrotoxicité doit être évitée. Cela concerne les antibiotiques de la famille des aminoglycosides comme gentamicine, amikacine, nétilmicine et tobramycine. Il peut exister un risque augmenté quand on administre la colistiméthate sodique ensemble avec un antibiotique de type céphalosporine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation de la colistiméthate sodique chez la femme enceinte. Des études avec monodoses, lors de la grossesse humaine, indiquent que la colistiméthate sodique traverse la barrière placentaire et il pourrait y avoir un risque de toxicité fœtale si des doses répétées étaient administrées à une patiente enceinte. Des études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne l'effet de la colistiméthate sodique sur la reproduction et le développement (voir rubrique 5.3 – Données de sécurité préclinique). La colistiméthate sodique ne doit donc être utilisée en cours de grossesse que si les avantages apportés à la mère sont supérieurs aux risques éventuels encourus par le fœtus.

La colistiméthate sodique est excrétée dans le lait maternel. La colistiméthate sodique ne doit donc être utilisée en cours d'allaitement que si c'est vraiment nécessaire.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pendant un traitement parentéral avec de la colistiméthate sodique, des effets neurotoxiques peuvent se produire, y compris la possibilité d'étourdissements, de confusion ou de troubles visuels. Il sera recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser une machine si ces effets se produisent.

4.8 Effets indésirables

Traitement systémique

La probabilité d'effets indésirables peut être relatée à l'âge, la fonction rénale et l'état du patient.

Avec des patients souffrant de mucoviscidose des cas neurologiques ont été rapportés chez 27% des patients. Ceux-ci sont généralement d'une nature légère et disparaissent pendant ou justement après le traitement.

La neurotoxicité peut être associée avec un surdosage, avec le fait d'omettre de diminuer la dose chez les patients avec insuffisance rénale et dans le cas de l'utilisation concomitante d'agents bloquants le système neuromusculaire ou d'autres médicaments ayant des effets neurotoxiques analogues. La diminution de la dose peut diminuer les symptômes. Les effets peuvent inclure l'apnée, les troubles sensoriels transitoires (tels la paresthésie faciale et les vertiges) et, rarement, l'instabilité vasomotrice, la dysarthrie, les troubles de vision, la confusion ou la psychose.

Des effets indésirables sur la fonction rénale ont été rapportés, généralement suite à l'utilisation d'une dose supérieure à celle recommandée chez les patients avec fonction rénale normale ou si l'on omet de diminuer la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou en cas d'usage concomitant avec d'autres médicaments néphrotoxiques. Les effets sont généralement réversibles si la thérapie est interrompue.

Le syndrome de pseudo-Bartter a été rapporté après administration intraveineuse de colistiméthate sodique avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.4).

Chez des patients souffrant de mucoviscidose, traités dans les limites de dosage recommandées, la néphrotoxicité semble apparaître assez rare (moins de 1%). Chez des patients hospitalisés souffrant d'une maladie grave (mais pas de mucoviscidose) des signes de néphrotoxicité ont été rapportés chez environ 20% de ces patients.

Des réactions d'hypersensibilité, y compris les éruptions cutanées et la fièvre médicamenteuse, ont été rapportées. Si ces effets se manifestent, le traitement sera arrêté.

Une irritation locale à l'endroit de l'injection peut se produire.

Traitement par inhalation

L'inhalation peut entraîner la toux ou des bronchospasmes.

Des maux de gorge ou de la bouche ont été rapportés et sont peut-être dus à une infection par *Candida albicans* ou à une hypersensibilité. L'exanthème peut être aussi une indication d'hypersensibilité. Si ces effets se manifestent, le traitement sera arrêté.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be,
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

.

4.9 Surdosage

Le surdosage peut donner lieu à un blocage neuromusculaire, ce qui peut entraîner une faiblesse musculaire, de l'apnée et éventuellement un arrêt respiratoire. Le surdosage peut aussi donner lieu à une insuffisance rénale aiguë, caractérisée par une excrétion diminuée d'urine et des taux sériques de BUN et de créatinine augmentés.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le surdosage est géré par un traitement d'appui. Des mesures visant à augmenter la vitesse d'élimination de la colistine, à savoir par diurèse sous mannitol, par hémodialyse prolongée ou par dialyse péritonéale peuvent être essayées, mais l'efficacité est inconnue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, autres antibactériens, polymyxines.
Code ATC : J01XB01

Mécanisme d'action
La colistine est un antibiotique polypeptidique cyclique appartenant à la famille des polymyxines. Les polymyxines agissent en altérant la membrane cellulaire et les effets physiologiques qui en résultent conduisent à la mort de la bactérie. Les polymyxines ont une activité élective vis-à-vis de bactéries aérobies à Gram négatif qui ont une membrane externe hydrophobe.

Résistance
Les bactéries résistantes sont caractérisées par une modification des groupes phosphates des lipopolysaccharides, qui se substituent en éthanolamine ou aminoarabinose. Les bactéries à Gram négatif naturellement résistantes, tels que *Proteus mirabilis* et *Burkholderia cepacia*, présentent une substitution complète de leur phosphate lipidique en éthanolamine ou aminoarabinose.

Une résistance croisée entre la colistine (polymyxine E) et la polymyxine B peut exister. Comme le mécanisme d'action des polymyxines est différent de celui d'autres antibiotiques, la résistance à la colistine et la polymyxine par le seul mécanisme mentionné ci-dessus ne serait pas susceptible d'engendrer une résistance à d'autres classes de médicaments.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK / PD)
Les polymyxines ont été présentées comme ayant un effet bactéricide concentration-dépendant sur les bactéries sensibles. Le ratio fASC/CMI est considéré être en corrélation avec l'efficacité clinique.

Concentrations critiques établies par l'EUCAST

	Sensible (S)	Résistant (R) [a]
Acinetobacter	S≤2	R>2 mg/L
Enterobacteriaceae	S≤2	R>2 mg/L
Pseudomonas spp	S≤4	R>4 mg/L

[a] *Les concentrations critiques sont établies à la posologie de 2-3 MUI x 3. Une dose de charge (9 MUI) peut être nécessaire.*

Sensibilité
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles
Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa
Espèces pour lesquelles la résistance acquise pourrait constituer un problème
Stenotrophomonas maltophilia
*Achromobacter xylosoxidans (*anciennement *Alcaligenes xylosoxidans)*
Espèces naturellement résistantes
Burkholderia cepacia et espèces associées
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les informations sur la pharmacocinétique du colistiméthate sodique (CMS) et de la colistine sont limitées. Il existe des éléments indiquant que la pharmacocinétique chez les patients présentant un état sévère diffère de celle des patients avec une altération physiologique moins sévère et de celle des volontaires sains. Les données suivantes sont basées sur des études utilisant des dosages réalisés par CLHP pour déterminer les concentrations plasmatiques de CMS/colistine.

Après la perfusion de colistiméthate sodique, la pro-drogue inactive est transformée en colistine active. Il a été montré que le pic de concentrations plasmatiques de colistine peut se produire avec un retard pouvant aller jusqu'à 7 heures après l'administration de colistiméthate sodique chez les patients présentant un état sévère.

L'absorption à partir de l'appareil gastro-intestinal ne se produit pas d'une façon détectable dans le sujet normal.

Quand le produit est administré par nébulisation, différents degrés d'absorption, éventuellement dépendants de la taille des particules d'aérosol, du nébuliseur utilisé et de l'état des poumons, ont été rapportés. Des études chez des volontaires en bonne santé et chez des patients souffrant d'infections variées ont rapporté des taux sériques allant d'inexistants jusqu'à des concentrations potentiellement thérapeutiques de 4 mg/l ou plus. C'est pourquoi il faut toujours tenir compte de la possibilité d'absorption systémique quand des patients sont traités par inhalation.

Distribution
Le volume de distribution de la colistine chez les sujets sains est faible et correspond approximativement au liquide extracellulaire (LEC). Le volume de distribution est particulièrement augmenté chez les sujets présentant un état sévère. La liaison aux protéines est modérée et diminue aux concentrations plus élevées. En l'absence d'inflammation des méninges, la pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est minime, mais elle augmente en présence d'une inflammation des méninges.

Le CMS et la colistine suivent une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses cliniquement pertinentes.

Élimination
On estime qu'environ 30% du colistiméthate sodique est transformé en colistine chez les sujets sains, sa clairance dépend de clairance de la créatinine et quand la fonction rénale diminue, une plus grande partie du CMS est transformée en colistine. Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la transformation pourrait atteindre 60 à 70%. Le CMS est éliminé principalement par les reins par filtration glomérulaire. Chez les sujets sains, 60 % à 70 % du CMS est excrété sous forme inchangée dans les urines en 24 heures.

L'élimination de la colistine active n'est pas entièrement caractérisée. La colistine subit une réabsorption tubulaire rénale importante et peut soit être éliminée par voie non-rénale ou subir un métabolisme rénal avec une accumulation rénale potentielle. La clairance de la colistine diminue en cas d'insuffisance rénale, possiblement due à une augmentation de la transformation du CMS.

La demi-vie de la colistine chez des sujets sains et chez ceux présentant une mucoviscidose est évaluée autour de 3h et 4h, respectivement, avec une clairance totale d'environ 3L/h. Chez les patients présentant un état sévère, il a été rapporté une demi-vie prolongée autour de 9-18h.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données sur une génotoxicité potentielle sont limitées et des données sur la carcinogénicité manquent. In vitro, il a été démontré que la colistiméthate sodique induit des déformations chromosomiques dans les lymphocytes humains. Cet effet peut être relaté à une réduction de l'index mitotique, qu'on a également constatée.

Des études de toxicité reproductrice chez des rats et des souris n'ont pas démontré des propriétés tératogènes. Quoi qu'il soit, une administration intramusculaire de 4,15 et 9,3 mg/kg de colistiméthate sodique à des lapins pendant l'organogénèse donnait lieu à un pied bot (talipes varus) chez respectivement 2,6 et 2,9% des fœtus. Ces doses correspondent à 0,5 et 1,2 fois la dose quotidienne maximale chez l'homme. En outre une résorption élevée se produisait à 9,3 mg/kg.

Il n'existe pas de données de sécurité précliniques spécifiques, pour la personne rédigeant l'ordonnance, qui soit supplémentaires à celles dérivées de l'exposition du patient et qui ne soient déjà incluses dans d'autres rubriques de ce RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant

6.2 Incompatibilités

Des mélanges pour perfusions, injections et solutions de nébuliseurs impliquant de la colistiméthate sodique doivent être évités.

6.3 Durée de conservation

Avant l'ouverture :
3 ans.

Après reconstitution :
L'hydrolyse de colistiméthate est significativement augmentée quand elle est reconstituée et diluée en dessous de la concentration critique de micelles d'environ 80 000 UI par ml.
Solutions en dessous de cette concentration doivent être utilisées immédiatement.

En ce qui concerne les solutions pour une administration intrathécale et intraventriculaire, ces solutions reconstituées doivent être utilisées immédiatement.

Pour les solutions pour injection bolus ou nébulisation, la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée dans le flacon d'origine, avec une concentration de ≥ 80,000 UI/ml, a été démontrée pendant 24 heures à 2 à 8°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que le procédé de l'ouverture, la reconstitution et/ou dilution élimine tous risques de contamination microbienne.
Si ce n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Les solutions de perfusion qui sont dilués au-dessus du volume initiale du flacon et/ou à une concentration de <80 000 UI/ml, doivent être utilisées immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25ºC.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Pour la conservation des solutions après reconstitution : voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 1 million UI : Flacons en verre type I à capacité nominale de 10 ml, avec capuchon « flip-off » de couleur rouge dans un emballage externe en carton de 10, 56 ou 60 flacons.
Flacon de 2 millions UI : Flacons en verre type I à capacité nominale de 10 ml, avec capuchon « flip-off » de couleur lavande dans un emballage externe en carton de 10, 56 ou 60 flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

POUR ADMINISTRATION Systémique

- *Pour injection à bolus*

Reconstituer le contenu du flacon avec au maximum 10 ml d'eau pour injection ou du chlorure de sodium à 0,9%.

- *Pour infusion :*

Le contenu du flacon reconstitué peut être dilué, habituellement par 50 ml de 0,9% chlorure de sodium.

- *Pour administration intrathécale et intraventriculaire :*

Le volume administré ne doit pas dépasser 1 ml (concentration reconstituée 125.000 UI/ml).

Pour inhalation (par nébuliseur) :

Reconstituer le contenu du flacon avec de l'eau pour injection ou avec de 9 mg/ml chlorure de sodium (0,9% solution).

La colistiméthate sodium est très soluble dans le milieu de reconstitution. La technique recommandée pour dissoudre le médicament est l'addition de 3ml de solution isotonique de chlorure de sodium (0,9%), dans le flacon contenant Colistineb 1 million UI suivi par une agitation douce, ou l'addition de 4 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (0,9%), dans le flacon contenant Colistineb 2 million UI suivi par une agitation douce.

La substance provenant du nébuliseur peut être déchargée à l'air libre ou un filtre compatible peut être fixé. La nébulisation doit se faire dans une pièce bien ventilée.

La solution est destinée à l'usage unique et un restant éventuel doit être écarté.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :
Flacon de 1 million UI : BE272264
Flacon de 2 millions UI : BE272273

LU :
Flacon de 1 million UI : 2024030084
● (10) 0958402
● (56) 0958416
● (60) 0958433
Flacon de 2 millions UI : 2024030085
● (10) 0958447
● (56) 0958451
● (60) 0958464

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 avril 2005
Date de dernier renouvellement : 3 juillet 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2026.
Date d'approbation du texte : 05/2026.