

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Colistimethate Sodium Accord 1 million UI poudre pour solution injectable/pour perfusion
Colistimethate Sodium Accord 2 million UI poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 million d'unités internationales (UI), ce qui équivaut approximativement à 80 mg de colistiméthate sodique.

Chaque flacon contient 2 millions d'unités internationales (UI), ce qui équivaut approximativement à 160 mg de colistiméthate sodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion

Poudre lyophilisée blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Colistimethate Sodium Accord est indiqué chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés, pour le traitement des infections graves dues à certains agents pathogènes aérobies à Gram négatif chez les patients ayant des options thérapeutiques limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Il convient de tenir compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

La dose est exprimée en UI de colistiméthate sodique (CMS). Un tableau de conversion du CMS en UI en mg de CMS ainsi qu'en mg d'activité colistine base (CBA) est inclus à la fin de cette section.

Posologie

Les recommandations posologiques suivantes sont basées sur des données pharmacocinétiques de population limitées chez des patients gravement malades (voir rubrique 4.4).

Adultes et adolescents

Dose d'entretien 9 millions d'UI/jour en 2 à 3 prises

Chez les patients gravement malades, une dose de charge de 9 MUI doit être administrée.

L'intervalle de temps le plus approprié avant la première dose d'entretien n'a pas été établi.

La modélisation suggère que des doses de charge et d'entretien allant jusqu'à 12 MUI peuvent être nécessaires chez les patients présentant une bonne fonction rénale dans certains cas. L'expérience clinique avec de telles doses est cependant extrêmement limitée et la sécurité n'a pas été établie.

La dose de charge s'applique aux patients présentant une fonction rénale normale ou altérée, y compris ceux qui suivent un traitement de remplacement rénal.

Insuffisance rénale

Des ajustements posologiques en cas d'insuffisance rénale sont nécessaires, mais les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients présentant une insuffisance rénale sont très limitées.

Les ajustements posologiques suivants sont suggérés à titre indicatif.

Des réductions de dose sont recommandées pour les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min :

Une administration deux 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 IU

Hémodialyse et hemo(dia)filtration continue

La colistine semble être dialysable par hémodialyse conventionnelle et hemo(dia)filtration veino-veineuse continue (CVVHF, CVVHDF). Il existe des données extrêmement limitées provenant d'études pharmacocinétiques de population portant sur un très petit nombre de patients sous traitement de remplacement rénal. Des recommandations de dose fermes ne peuvent pas être faites. Les régimes suivants pourraient être envisagés.

Hémodialyse

Jours sans HD : 2,25 MUI/jour (2,2-2,3 MUI/jour).

Jours HD : 3 MUI/jour les jours d'hémodialyse, à administrer après la séance HD.

Une administration deux fois par jour est recommandée.

CVVHF/ CVVHDF

Comme chez les patients ayant une fonction rénale normale. Une administration trois fois par jour est recommandée.

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence est recommandée lors de l'administration du colistiméthate sodique chez ces patients.

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale.

Population pédiatrique

Les données étayant le schéma posologique chez les patients pédiatriques sont très limitées. La maturité rénale doit être prise en compte lors du choix de la dose. La dose doit être basée sur le poids corporel maigre.

Enfants $\leq$ 40 kg

75 000-150 000 UI/kg/jour répartis en 3 prises.

Pour les enfants pesant plus de 40 kg, il convient d'envisager l'utilisation de la recommandation posologique pour les adultes.

L'utilisation de doses $>$ 150 000 UI/kg/jour a été rapportée chez des enfants atteints de mucoviscidose. Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation ou l'ampleur d'une dose de charge chez les enfants gravement malades. Aucune recommandation posologique n'a été établie chez les enfants présentant une insuffisance rénale.

Administration intrathécale et intracérébroventriculaire

Sur la base de données limitées, la dose suivante est recommandée chez les adultes :

Voie intracérébroventriculaire

125 000 UI/jour

Les doses administrées par voie intrathécale ne doivent pas dépasser celles recommandées pour une utilisation intracérébroventriculaire.

Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être formulée chez les enfants pour les voies d'administration intrathécale et intracérébroventriculaire.

Mode d'administration

Colistiméthate Sodium Accord est administré par voie intraveineuse en perfusion lente sur 30 à 60 minutes. Les patients portant un dispositif d'accès veineux totalement implantable (TIVAD) peuvent

tolérer une injection en bolus allant jusqu'à 2 millions d'unités dans 10 ml administrées sur un minimum de 5 minutes (voir rubrique 6.6).

Le colistiméthate sodique subit une hydrolyse en substance active colistine en solution aqueuse. Pour la préparation de la dose, en particulier lorsqu'une combinaison de plusieurs flacons est nécessaire, la reconstitution de la dose requise doit être effectuée en utilisant une technique aseptique stricte (voir rubrique 6.6).

Tableau de conversion des doses :

Dans l'UE, la dose de colistiméthate sodique (CMS) doit être prescrite et administrée uniquement en UI. L'étiquette du produit indique le nombre d'UI par flacon.

Des confusions et des erreurs de médication se sont produites en raison des différentes expressions de dose en termes d'activité. La dose est exprimée aux États-Unis et dans d'autres régions du monde en milligrammes d'activité base de la colistine (mg CBA).

Le tableau de conversion suivant est préparé à titre informatif et les valeurs doivent être considérées comme nominales et approximatives uniquement.

Tableau de conversion en CMS

Activité		≈ masse 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

* Activité indicative de la substance = 12500 UI/mg

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à la colistine ou à d'autres polymyxines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il convient d'envisager la co-administration de colistiméthate sodique par voie intraveineuse avec un autre agent antibactérien chaque fois que cela est possible, en tenant compte des sensibilités restantes du ou des agents pathogènes sous traitement. Le développement de résistances à la colistine intraveineuse ayant été rapportée notamment lorsqu'elle est utilisée en monothérapie, une co-administration avec d'autres antibactériens doit également être envisagée afin de prévenir l'émergence de résistances.

Il existe peu de données cliniques sur l'efficacité et l'innocuité du colistiméthate sodique intraveineux. Les doses recommandées dans toutes les sous-populations reposent également sur des données limitées (données cliniques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques). En particulier, les données de sécurité sont limitées pour l'utilisation de doses élevées (> 6 MUI/jour) et l'utilisation d'une dose de charge, ainsi que pour des populations particulières (patients insuffisants rénaux et population pédiatrique). Le colistiméthate sodique ne doit être utilisé que lorsque d'autres antibiotiques plus couramment prescrits ne sont pas efficaces ou inappropriés.

Une surveillance de la fonction rénale doit être effectuée au début du traitement et régulièrement pendant le traitement chez tous les patients. La dose de colistiméthate sodique doit être ajustée en

fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Les patients hypovolémiques ou ceux recevant d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques présentent un risque accru de néphrotoxicité due à la colistine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Dans certaines études, la néphrotoxicité aurait été associée à la dose cumulée et à la durée du traitement. Le bénéfice d'une durée de traitement prolongée doit être mis en balance avec le risque potentiellement accru de toxicité rénale.

Population pédiatrique

La prudence est recommandée lors de l'administration de colistiméthate sodique à des nourrissons de < 1 an, car la fonction rénale n'est pas complètement mature dans ce groupe d'âge. De plus, l'effet d'une fonction rénale et métabolique immature sur la conversion 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 appropriées mises en œuvre.

Des concentrations sériques élevées de colistiméthate sodique, qui peuvent être associées à un surdosage ou à l'incapacité de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale, auraient entraîné des effets neurotoxiques tels que des paresthésies faciales, une faiblesse musculaire, des vertiges, des troubles de l'élocution, une instabilité vasomotrice, des troubles visuels, troubles, confusion, psychose et apnée. Une surveillance doit être effectuée pour détecter les paresthésies péri-orales et les paresthésies des extrémités, qui sont des signes de surdosage (voir rubrique 4.9).

Le colistiméthate sodique est connu pour réduire la libération présynaptique d'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire et doit être utilisé chez les patients atteints de myasthénie grave avec la plus grande prudence et uniquement en cas de nécessité absolue.

Un arrêt respiratoire a été rapporté suite à l'administration intramusculaire de colistiméthate sodique. L'insuffisance rénale augmente le risque d'apnée et de blocage neuromusculaire après l'administration de colistiméthate sodique.

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

Des colites associées aux antibiotiques et des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec presque tous les agents antibactériens et peuvent survenir avec le colistiméthate sodique. Leur gravité peut varier de légère à potentiellement mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent 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 *Clostridioides* difficile doivent être envisagés. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Peu de cas de syndrome pseudo-Bartter ont été rapportés chez les enfants et les adultes ayant reçu du colistiméthate sodique par voie intraveineuse. La surveillance des électrolytes sériques doit être instaurée dans les cas suspects et une prise en charge appropriée doit être mise en œuvre. Toutefois, la normalisation du déséquilibre électrolytique pourrait ne pas être obtenue sans l'arrêt du colistiméthate sodique.

Le colistiméthate sodique intraveineux ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique dans une mesure cliniquement pertinente. L'utilisation de l'administration intrathécale ou intracérébroventriculaire de colistiméthate sodique dans le traitement de la méningite n'a pas été systématiquement étudiée dans les essais cliniques et est étayée uniquement par des rapports de cas. Les données étayant la posologie sont très limitées. L'effet indésirable le plus fréquemment observé lors de l'administration de CMS était la méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

Sodium

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

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

L'utilisation concomitante de colistiméthate sodique intraveineux avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques doit être entreprise avec une grande prudence. L'administration combinée avec des médicaments présentant une toxicité rénale augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, la surveillance rénale doit être renforcée. Ces médicaments sont principalement représentés par les produits de contraste iodés, les antibiotiques aminoglycosides tels que la gentamicine, l'amikacine, la nétilmicine et la tobramycine, les composés organoplatiniques, le méthotrexate à forte dose, certains agents antiviraux (tels que les « ciclovirs », le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.

Il peut y avoir un risque accru de néphrotoxicité s'il est administré en concomitance avec des antibiotiques céphalosporines.

Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante avec d'autres formulations de colistiméthate sodique car il existe peu d'expérience et il existe une possibilité de toxicité sommatrice.

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée. Le mécanisme de conversion du colistiméthate sodique en principe actif, la colistine, n'est pas caractérisé. Le mécanisme de clairance de la colistine, y compris la manipulation rénale, est également inconnu. Le colistiméthate sodique ou la colistine n'ont induit l'activité d'aucune enzyme P 450 (CYP) testée (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4/5) dans des études *in vitro* sur des hépatocytes humains.

Le risque d'interactions médicamenteuses doit être gardé à l'esprit lorsque le colistiméthate sodique est co-administré avec des médicaments connus pour inhiber ou induire des enzymes métabolisant les médicaments ou des médicaments connus pour être des substrats des mécanismes de transport 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 co-traitement par le colistiméthate sodique et des macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine, ou des fluoroquinolones telles que la norfloxacin et la ciprofloxacine, doit être entrepris avec prudence chez les patients atteints de myasthénie grave (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée de colistiméthate avec des anticoagulants oraux peut augmenter ses effets anticoagulants. Le risque peut varier en fonction de l'infection sous-jacente, de l'âge et de l'état général du patient, de sorte que la contribution du colistiméthate à l'augmentation de l'INR (rapport international normalisé) est difficile à évaluer. L'INR doit être surveillé fréquemment pendant et peu de temps après la co-administration de colistiméthate avec des anticoagulants oraux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du colistiméthate sodique chez la femme enceinte. Des études à dose unique menées pendant la grossesse humaine montrent que le colistiméthate sodique traverse la barrière placentaire et qu'il peut exister un risque de toxicité fœtale si des doses répétées sont administrées à des patientes enceintes. Les études animales sont insuffisantes en ce qui concerne l'effet du colistiméthate sodique sur la reproduction et le développement (voir rubrique 5.3,

Données de sécurité précliniques). Le colistiméthate sodique ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le colistiméthate sodique est sécrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

Fertilité

Les données sur l'impact possible du colistiméthate sodique sur la fertilité humaine ne sont pas disponibles.

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

Pendant le traitement parentéral par le colistiméthate sodique, une neurotoxicité peut survenir avec possibilité de vertiges, de confusion ou de troubles visuels. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou utiliser de machines si ces effets se produisent.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une insuffisance rénale et, plus rarement, une insuffisance rénale, généralement suite à l'utilisation de doses supérieures à celles recommandées chez des patients ayant une fonction rénale normale, ou à l'incapacité de réduire la posologie chez des patients présentant une insuffisance rénale ou en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments néphrotoxiques. antibiotiques. L'effet est généralement réversible à l'arrêt du traitement, mais une intervention (thérapie de remplacement rénal) peut rarement être nécessaire.

Des concentrations sériques élevées de colistiméthate sodique, qui peuvent être associées à un surdosage ou à l'incapacité de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale, auraient entraîné des effets neurotoxiques tels que des paresthésies faciales, une faiblesse musculaire, des vertiges, des troubles de l'élocution, une instabilité vasomotrice, des troubles visuels. troubles, confusion, psychose et apnée. L'utilisation concomitante de myorelaxants non dépolarisants ou d'antibiotiques ayant des effets neurotoxiques similaires peut également entraîner une neurotoxicité. Une réduction de la dose de colistiméthate sodique peut soulager les symptômes.

Des réactions d'hypersensibilité telles qu'une éruption cutanée et un angio-œdème ont été observées. Si de telles réactions surviennent, le traitement par colistiméthate de sodium doit être arrêté.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) : rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Système corporel	Fréquence	Effet indésirable signalé
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité telles qu'éruption cutanée et angioœdème
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Neurotoxicité telle que paresthésie faciale, buccale et péri-orale, maux de tête et faiblesse musculaire
	Fréquence indéterminée	Étourdissements Ataxie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Prurit
Affections rénales et urinaires	Très fréquent	Insuffisance rénale démontrée par

		une augmentation de la créatinine sanguine et/ou de l'urée et/ou une diminution de la clairance rénale de la créatinine
	Rare	Insuffisance rénale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Syndrome pseudo-Bartter*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Réaction au site d'injection

* Voir rubrique 4.4.

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 via :

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

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. PROPRIÉTÉS 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. Colistiméthate Sodium Accord conduit 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.

PK / PD relation

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.

Points d'arrêt des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour <DCI> et sont répertoriés ici : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Espèces pour lesquelles la résistance acquise pourrait constituer un problème
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (formerly <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Espèces naturellement résistantes
<i>Burkholderia cepacia</i> and related species. <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Serratia</i> spp

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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.

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 la 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 les sujets sains et les personnes atteintes de mucoviscidose serait respectivement d'environ 3 heures et 4 heures, avec une clairance totale d'environ 3 litres par heure. Chez les patients gravement malades, la demi-vie est prolongée jusqu'à 9-18 heures.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Les perfusions et injections mixtes impliquant du colistiméthate sodique doivent être évitées.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert :
2 ans

Solutions reconstituées :

L'hydrolyse du colistiméthate est significativement augmentée lorsqu'il est reconstitué et dilué en dessous de sa concentration micellaire critique d'environ 80 000 UI par ml. Les solutions inférieures à cette concentration doivent être utilisées immédiatement.

Pour les solutions injectables en bolus, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée dans le flacon d'origine, avec une concentration $\geq 80\,000$ UI/mL, a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de stockage en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Les solutions pour perfusion qui ont été diluées au-delà du volume du flacon d'origine et/ou dont la concentration est $< 80\,000$ UI/mL doivent être utilisées immédiatement.

Pour les solutions pour administration intrathécale et intracérébroventriculaire, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après reconstitution/dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Colistimethate Sodium Accord 1 million UI poudre pour solution injectable/pour perfusion

Colistimethate Sodium Accord est disponible dans un flacon en verre de 10 mL avec un bouchon en caoutchouc gris et une capsule rouge amovible en aluminium.

Colistimethate Sodium Accord 2 million UI poudre pour solution injectable/pour perfusion

Colistimethate Sodium Accord est disponible dans un flacon en verre de 10 mL avec un bouchon en caoutchouc gris et une capsule amovible rose en aluminium.

Boîtes de 1 flacon et 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pour l'injection en bolus :

Reconstituez le contenu du flacon avec pas plus de 10 ml d'eau pour préparations injectables ou de chlorure de sodium à 0,9 %.

Pour infusion :

Le contenu du flacon reconstitué peut être dilué, généralement avec 50 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Lorsque les voies d'administration intrathécale et intracérébroventriculaire sont utilisées, le volume administré ne doit pas dépasser 1 ml (concentration reconstituée de 125 000 UI/ml).

Tout médicament ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

L'apparence de la solution après reconstitution doit être une solution limpide, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles.

Les solutions sont à usage unique et toute solution restante doit être jetée.

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

Accord Healthcare B.V. Winthontlaan 200 3526 KV Utrecht Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Colistimethate Sodium Accord 1 million UI poudre pour solution injectable/pour perfusion :
BE662570

Colistimethate Sodium Accord 2 million UI poudre pour solution injectable/pour perfusion :
BE662571

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

Date de première autorisation : 08/05/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2024