

### **Annexe III**

**Modifications apportées aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice**

## **Changements approuvés par le CHMP de l'information concernant les produits pour injection et perfusion contenant du CMS**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **Rubrique 4.1 Indication thérapeutique**

*Note: Le libellé de cette rubrique doit être remplacé par le libellé suivant:*

Colimycine est indiqué chez les adultes et les enfants dont les nouveau-nés dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobies 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).

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

#### **Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration**

*Note: Le libellé de cette rubrique doit être remplacé par le libellé suivant:*

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 unités internationales (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**

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):

##### *Adultes et adolescents*

Dose d'entretien de 9 MUI/jour, répartis 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 chez des patients avec une fonction rénale normale dans certains cas. 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 eu une transplantation 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.

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

M UI = million UI

#### Hémodialyse et hémodyalfiltration continue

La colistine semble être dialysable par hémodialyse conventionnelle et hémodyalfiltration veino-veineuse continue (HFVVC, HDFVVC). Il existe des données très limitées provenant d'études pharmacocinétiques menées sur de très petits nombres de patients transplantés rénaux. 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  $\leq$  40 kg

75 000 à 150 000 UI/kg/jour répartis en 3 doses.

Pour des enfants ayant un poids supérieur à 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.

**Remarque:** Les recommandations posologiques lors d'une administration intrathécale et intraventriculaire doivent être incluses dans le RCP étant donné que la formulation pharmaceutique actuelle de tous les produits inclus dans cette procédure est appropriée pour ces voies d'administration (établi sur la base du pH, une absence de conservateurs et d'antioxydants, et du volume d'injection).

#### Administration intrathécale et intraventriculaire

Basée sur des données limitées, la posologie suivante est recommandée chez les adultes :

Voie intraventriculaire

125 000 UI/jour

Les doses administrées par voie intrathécale ne doivent pas dépasser celles recommandées pour l'administration intraventriculaire.

Aucune recommandation posologique spécifique concernant l'administration par voies intrathécale et intraventriculaire ne peut être effectuée pour les enfants.

#### Mode d'administration

Colimycine est administré par voie intraveineuse en perfusion lente, sur 30 - 60 minutes.

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 unités internationales (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		≈ 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 active = 12 500 UI/mg

#### **Rubrique 4.3 Contre-indications**

**Remarque:** Si elle est présente, toute contre-indication avec une myasthénie doit être supprimée, pour être remplacée par une mise en garde en rubrique 4.4, comme indiqué ci-dessous.

#### **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

**Remarque: Le libellé de cette rubrique doit être révisé pour les RCP de tous les produits pour administration intraveineuse de CMS /colistine pour que soient mentionnées les mises en garde suivantes :**

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.

La prudence est recommandée lors de l'administration de colistiméthate sodique chez les nourrissons de moins de 1 an car la fonction rénale n'est pas complètement mature dans ce groupe d'âges. En outre, l'effet de l'immaturation 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 neuro-musculaire 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.

**Remarque: Si l'administration intrathécale est incluse dans le RCP de votre produit, le libellé suivant doit également figurer :**

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).

#### **Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

**Remarque: Le libellé de cette rubrique doit être révisé pour les RCP de tous les produits pour administration intraveineuse de CMS/colistine pour que soit relatée l'information suivante :**

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 Colimycine 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).

#### **Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

**Remarque: Le libellé de cette rubrique doit être révisé pour les RCP de tous les produits pour administration intraveineuse de CMS/colistine pour que soit relatée l'information suivante :**

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 amino-arabinose. 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 amino-arabinose.

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.

### Relation PK / PD

Les polymyxines ont été présentées comme ayant un effet bactéricide concentration-dépendant sur les bactéries sensibles. Le ratio fASC/CMI est considéré comme prédictif de l'efficacité clinique.

### Concentrations critiques établies par l'EUCAST

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

<sup>a</sup> Les concentrations critiques sont établies à la posologie de 2-3 M UI x 3. Une dose de charge (9 M UI) 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.

<b>Espèces habituellement sensibles</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10%)</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (anciennement <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Espèces naturellement résistantes</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> et espèces associées
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp

## Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

**Remarque: Le libellé de cette rubrique doit être révisé pour les RCP de tous les produits pour administration intraveineuse de CMS/colistine pour que soit relatée l'information suivante :**

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 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.

## Notice

### 1. Qu'est-ce que Colimycine et pourquoi est-il utilisé

**Note: La notice actuelle doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression de texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous :**

Colimycine est administré par injection pour traiter certains types d'infections graves causées par certaines bactéries.

Colimycine est utilisé lorsque les autres antibiotiques ne sont pas appropriés.



## 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> Colimycine ?

*Note: La notice actuelle doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression de texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous. Si elle est présente, toute contre-indication avec une myasthénie doit être supprimée, pour être remplacée par une mise en garde, comme indiqué ci-dessous.*

**<Ne prenez> <N'utilisez> jamais Colimycine**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au colistiméthate sodique, à la colistine ou à d'autres polymyxines.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Colimycine

- Si vous avez ou avez eu des problèmes au niveau des reins.
- Si vous êtes atteint de myasthénie
- Si vous êtes atteint de porphyrie.

Chez les prématurés et les nouveau-nés, une attention particulière doit être prise lors de l'utilisation de Colimycine car les reins ne sont pas encore totalement développés.

### **Autres médicaments et Colimycine**

- médicaments qui peuvent affecter le fonctionnement de vos reins. Prendre ces médicaments en même temps que Colimycine peut augmenter le risque de défaillance de vos reins
- médicaments qui peuvent affecter votre système nerveux. Prendre ces médicaments en même temps que Colimycine peut augmenter le risque d'effets indésirables sur votre système nerveux
- médicaments appelés relaxants musculaires, souvent utilisés au cours d'une anesthésie générale. Colimycine peut augmenter les effets de ces médicaments. Si vous devez recourir à une anesthésie générale, informez l'anesthésiste que vous prenez Colimycine

Si vous souffrez de myasthénie et que vous prenez également d'autres antibiotiques appelés macrolides (tels que l'azithromycine, la clarithromycine ou l'érythromycine) ou des antibiotiques appelés fluoroquinolones (comme l'ofloxacine, la norfloxacine et la ciprofloxacine), prendre Colimycine augmente encore plus le risque de faiblesse musculaire et de difficultés respiratoires.

Recevoir Colimycine par perfusion en même temps que du colistiméthate sodique par inhalation peut augmenter votre risque d'effets indésirables.

## 3. Comment <prendre><utiliser> Colimycine

*Remarque: La notice actuelle doit être modifiée (ajout, remplacement ou suppression du texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous. Une présentation sous forme de tableaux des posologies pourrait être considérée comme acceptable.*

Colimycine vous est prescrit par votre médecin, en perfusion dans une veine pendant 30 - 60 minutes.

La dose quotidienne habituelle chez les adultes est de 9 millions d'unités, répartis en deux ou trois prises. Si vous êtes très malade, vous recevrez une dose plus élevée que celle de 9 millions d'unités en une fois au début du traitement.

Dans certains cas, votre médecin peut décider de donner une dose quotidienne plus élevée, jusqu'à 12 millions d'unités.

La dose quotidienne habituelle chez les enfants pesant jusqu'à 40 kg est de 75 000 à 150 000 unités par kilogramme de poids corporel, divisés en trois prises. Des doses plus élevées ont parfois été données en cas de mucoviscidose.

Les enfants et adultes avec des problèmes au niveau des reins, y compris ceux sous dialyse, reçoivent

généralement des doses plus faibles.

Votre médecin surveillera régulièrement le fonctionnement de vos reins pendant votre traitement par Colimycine.

## **Changements approuvés par le CHMP de l'information concernant les produits pour inhalation ou nébulisation contenant du CMS**

### **Résumé de caractéristiques du produit**

*Remarque: Le libellé de cette rubrique doit être remplacé par le libellé suivant:*

#### **Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques**

Colimycine est indiqué chez adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (voir rubrique 5.1).

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

#### **Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration**

*Remarque: Le libellé de cette rubrique doit être remplacé par le libellé suivant:*

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

##### Posologie

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

Posologies recommandées:

##### *Administration par inhalation*

*Adultes, adolescents et enfants de  $\geq 2$  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 à d'autres antibiotiques doivent être respectées.

##### *Sujet âgé*

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.

[*Les informations sur les nébuliseur (s) approprié(s) et caractéristiques de débit peuvent être incluses*]

Dans une solution aqueuse, le colistiméthate sodique est hydrolysé en colistine, la substance active. Pour

les précautions particulières concernant le dispositif et la 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.

#### Tableau de conversion des posologies:

Dans l'Union Européenne (UE), la dose de colistiméthate sodique (CMS) doit être prescrite et administrée seulement en unités internationales (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		≈ 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 active = 12 500 UI/mg

#### Notice

##### 1. Qu'est-ce que [Nom de spécialité] et pourquoi est-il utilisé

*Note: La notice actuelle doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression de texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous :*

[Nom de spécialité] est administré par inhalation pour contrôler des infections pulmonaires chroniques chez les patients atteints de mucoviscidose.

[Nom de spécialité] est utilisé quand ces infections sont causées par une bactérie spécifique appelée *Pseudomonas aeruginosa*.

##### 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> [Nom de spécialité] ?

*Note: La notice actuelle doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression de texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous. Si elle est présente, toute contre-indication avec une myasthénie doit être supprimée, pour être remplacée par une mise en garde, comme indiqué ci-dessous.*

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais [Nom de spécialité]

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au colistiméthate sodique, à la colistine ou à d'autres polymyxines.

#### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser [Nom de spécialité]

- Si vous avez ou avez eu des problèmes au niveau des reins.

- Si vous êtes atteint de myasthénie

- Si vous êtes atteint de porphyrie
- Si vous souffrez d'asthme.

Chez les prématurés et les nouveau-nés, une attention particulière doit être prise lors de l'utilisation de [Nom de spécialité] car les reins ne sont pas encore totalement développés.

**Autres médicaments et** [Nom de spécialité]

- médicaments qui peuvent affecter le fonctionnement de vos reins. Prendre ces médicaments en même temps que [Nom de spécialité] peut augmenter le risque de défaillance de vos reins
- médicaments qui peuvent affecter votre système nerveux. Prendre ces médicaments en même temps que [Nom de spécialité] peut augmenter le risque d'effets indésirables sur votre système nerveux
- médicaments appelés relaxants musculaires, souvent utilisés au cours d'une anesthésie générale. [Nom de spécialité] peut augmenter les effets de ces médicaments. Si vous devez recourir à une anesthésie générale, informez l'anesthésiste que vous prenez [Nom de spécialité]

Si vous souffrez de myasthénie et que vous prenez également d'autres antibiotiques appelés macrolides (tels que l'azithromycine, la clarithromycine ou l'érythromycine) ou des antibiotiques appelés fluoroquinolones (comme l'ofloxacine, la norfloxacine et la ciprofloxacine), prendre [Nom de spécialité] augmente encore plus le risque de faiblesse musculaire et de difficultés respiratoires.

Recevoir [Nom de spécialité] par perfusion en même temps que colistiméthate sodique par inhalation peut augmenter votre risque d'effets indésirables.

**3. Comment <prendre><utiliser>** [Nom de spécialité]

**Remarque: La notice actuelle doit être modifiée (ajout, remplacement ou suppression du texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous. Une présentation sous forme de tableaux des posologies pourrait être considérée acceptable.**

La dose habituelle chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans ou plus est de 1-2 millions d'unités deux à trois fois par jour (maximum 6 millions d'unités par jour).

La dose habituelle pour les enfants de moins de 2 ans est de 0,5 à 1 million d'unités deux fois par jour (maximum de 2 millions d'unités par jour).

Votre médecin peut décider d'adapter la dose en fonction de votre situation. Si vous prenez également d'autres médicaments par voie inhalée, votre médecin vous indiquera l'ordre dans lequel vous devez les prendre.