

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES
Incluant les Renseignements pour le patient sur le médicament

PrCOLISTIMÉTHATE POUR INJECTION, USP

Colistiméthate sodique stérile
Équivalent à 150 mg de colistine base

Parentéral

Poudre pour solution

Antibiotique

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :
27 janvier 2020

N° de contrôle de la présentation : 231547

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES
Pr COLISTIMÉTHATE POUR INJECTION, USP

Colistiméthate sodique stérile
Équivalent à 150 mg de colistine base

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le colistiméthate est le sel pentasodique du dérivé penta (acide méthanesulfonique) de la colistine, un antibiotique polypeptidique basique élaboré à partir des cultures de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*.

Les dérivés de la colistine semblent altérer la perméabilité de la membrane cytoplasmique bactérienne, ce qui provoque une fuite des nucléosides hors de la cellule. Ces médicaments exercent un effet bactéricide.

La concentration sérique du colistiméthate atteint un maximum d'environ 5 à 7,5 mcg/mL dans les 2 heures suivant l'administration intramusculaire d'une dose de colistiméthate sodique dont l'activité équivaut à celle de 150 mg de colistine. Après l'administration intraveineuse, la concentration sérique maximale est atteinte en moins de 10 minutes et est plus élevée qu'après l'administration intramusculaire mais elle diminue plus rapidement. La demi-vie d'élimination sérique après l'administration intraveineuse est de 1,5 heure et, après l'administration intramusculaire, de 2,75 à 3 heures. Chez l'enfant, la concentration sanguine du médicament baisse plus rapidement que chez l'adulte.

Le colistiméthate sodique doit être hydrolysé pour exercer son action antibactérienne. Les reins sont la principale voie d'élimination du colistiméthate sodique et de ses métabolites. Les concentrations de la substance active retrouvées dans l'urine sont notablement plus élevées que dans le sérum. Environ 66 % de la dose administrée par voie intramusculaire et 75 % de la dose administrée par voie intraveineuse sont excrétés en 24 heures.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Colistiméthate pour injection, USP est indiqué pour le traitement des infections aiguës et chroniques causées par les souches sensibles de certains bacilles gram-négatifs, tout particulièrement celles de *P. aeruginosa*. Ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement des infections causées par *Proteus* ou par *Neisseria*. Le colistiméthate sodique s'est révélé efficace contre les infections causées par les bactéries gram-négatives suivantes : *A. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*.

En attendant les résultats des cultures et de l'antibiogramme, on peut recourir au colistiméthate sodique comme traitement empirique des infections graves lorsque des bactéries gram-négatives sont soupçonnées d'en être la cause.

Afin de prévenir le développement de bactéries antibiorésistantes et de maintenir l'efficacité du Colistiméthate pour injection et d'autres antibactériens, l'emploi du Colistiméthate pour injection se limiter au traitement des infections causées par des bactéries dont la sensibilité est démontrée ou fortement présumée. Lorsqu'ils sont accessibles, les résultats de la culture et des épreuves de sensibilité doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier une antibiothérapie. En l'absence de telles données, les données épidémiologiques locales et le profil de sensibilité aux antibiotiques peuvent aider à sélectionner le bon traitement empirique.

CONTRE-INDICATIONS

Le Colistiméthate pour injection, USP est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament.

PRÉCAUTIONS

La dose quotidienne maximale du Colistiméthate pour injection, USP est de 5 mg/kg/jour chez les patients qui ont une fonction rénale normale.

Risques professionnels : Des troubles passagers du système nerveux peuvent survenir, y compris une paresthésie péri-buccale, des fourmillements ou un engourdissement des extrémités, un prurit généralisé, des vertiges, des étourdissements et un trouble de l'élocution. Il faut donc avertir les patients de ne pas conduire de voiture ni faire fonctionner de machines dangereuses pendant la durée du traitement.

En général, une réduction de la dose permet de soulager ces symptômes. Il n'est pas nécessaire de cesser le traitement, mais il faut surveiller le patient de près. Un surdosage peut provoquer une insuffisance rénale, une asthénie musculaire et une apnée.

Grossesse : L'innocuité du colistiméthate sodique administré durant la grossesse n'a pas été établie.

Étant donné que les reins sont la principale voie d'élimination du colistiméthate sodique, la prudence est de mise chez les patients qui pourraient souffrir d'insuffisance rénale. Il faut également tenir compte de la diminution de la fonction rénale chez le sujet âgé.

Il est possible d'administrer le colistiméthate sodique à des insuffisants rénaux, mais il faut le faire avec une extrême prudence, et réduire la posologie en fonction de la gravité de l'atteinte rénale. L'administration de doses de colistiméthate sodique dépassant la capacité d'excrétion rénale, entraînerait une élévation de la concentration sérique du médicament qui ne pourrait qu'aggraver le dysfonctionnement rénal existant. Une telle situation, si elle n'était pas reconnue,

pourrait provoquer une insuffisance rénale aiguë, suivie d'un blocage rénal, et d'une augmentation de la concentration du médicament au-delà d'un seuil toxique. Dès lors, des troubles de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire pourraient survenir, entraînant une asthénie musculaire et une apnée.

Certains signes permettent de déceler facilement l'apparition d'une insuffisance rénale : diminution de la diurèse et élévation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique. De tels signes commandent l'arrêt immédiat du traitement par le colistiméthate sodique.

Si l'arrêt du traitement met la vie du malade en danger, on pourra le reprendre, mais à plus faible dose, une fois que la concentration sanguine du médicament aura diminué.

D'autres antibiotiques (kanamycine, streptomycine, dihydrostreptomycine, polymyxine et néomycine) ont été associés à un trouble de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire. Pour cette raison, on ne doit pas les administrer en association avec le colistiméthate sodique, à moins d'user de la plus grande prudence. Par ailleurs, les antibiotiques agissant sur les bactéries gram-positives (pénicilline, tétracycline, céphalotine sodique, etc.) n'ont fait l'objet d'aucun avis concernant un quelconque trouble de transmission de l'influx nerveux à la jonction neuromusculaire; on ne prévoit donc pas de potentialisation de cet effet du colistiméthate sodique s'ils sont administrés en association avec ce dernier.

D'autres médicaments, dont les curarisants, (éther, tubocurarine, succinylcholine, gallamine, décaméthonium, et citrate de sodium) potentialisent l'effet de blocage de la transmission de l'influx nerveux à la jonction neuromusculaire. La plus grande prudence est donc de mise lorsqu'ils sont administrés en association avec le colistiméthate sodique.

Dans les cas d'apnée, il est possible de faire appel à la respiration assistée, à l'administration d'oxygène et à l'administration parentérale de chlorure de calcium.

Sensibilité/Résistance : Prescrire le Colistiméthate pour injection en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée ne serait d'aucun avantage pour le patient et risquerait de causer le développement de bactéries antibiorésistantes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des cas d'arrêt respiratoire ont été signalés à la suite de l'administration de colistiméthate sodique par voie intramusculaire. Le risque d'apnée et de blocage neuromusculaire est accru chez les insuffisants rénaux qui reçoivent du colistiméthate sodique. En général, ces réactions sont dues à des écarts dans l'observation des recommandations, notamment au surdosage, à l'administration d'une dose trop élevée par rapport au degré d'insuffisance rénale, ou encore à l'administration concomitante d'autres antibiotiques ou de médicaments susceptibles de provoquer un blocage neuromusculaire.

Une diminution de la diurèse et une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique sont des indices d'une néphrotoxicité dont la gravité augmente probablement

en fonction de la dose de colistiméthate sodique administrée. Ces signes de néphrotoxicité sont réversibles; ils disparaissent après l'arrêt de l'antibiothérapie.

Une élévation de l'azote uréique sanguin a été signalée après l'administration de colistiméthate sodique à raison de 1,6 à 5 mg/kg/jour. Les taux d'azote uréique sanguin sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables signalés après l'administration du colistiméthate sodique par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse sont les suivants : paresthésie, picotements des extrémités ou de la langue, prurit généralisé ou urticaire. D'autres effets indésirables ont été signalés à la suite de l'administration de colistiméthate sodique, notamment une fièvre médicamenteuse, des troubles digestifs, des vertiges et un trouble de l'élocution. Étant donné que les symptômes subjectifs signalés par les adultes peuvent passer inaperçus chez les jeunes enfants et les bébés, il faut surveiller ces derniers de près afin de déceler une diminution de l'activité fonctionnelle du rein.

SURDOSAGE

| |
|---|
| En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

Symptômes : Étourdissements, ataxie, troubles de l'élocution, asthénie musculaire généralisée, apnée et élévation de l'azote uréique sanguin.

Traitement : Traitement classique de l'oligurie ou de l'anurie. Envisager le recours à l'hémodialyse, surtout dans les cas de surdosage massif décelé peu de temps après l'administration du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire : La posologie habituelle est de 2,5 mg/kg/jour en 2 à 4 doses fractionnées. De plus fortes doses peuvent être nécessaires dans les cas de bactériémie, de septicémie ou d'autres infections graves. La dose maximale est de 5 mg/kg/jour chez les patients qui ont une fonction rénale normale.

La dose quotidienne doit être diminuée en présence d'insuffisance rénale, ce qui peut être anticipé lors de la vérification des antécédents médicaux du patient. Le tableau qui suit présente des suggestions de modification de la dose en cas d'insuffisance rénale :

SUGGESTIONS DE MODIFICATION DE LA POSOLOGIE DU COLISTIMÉTHATE POUR INJECTION, USP CHEZ L'ADULTE ATTEINT D'INSUFFISANCE RÉNALE

| FONCTION RÉNALE | DEGRÉ D'INSUFFISANCE RÉNALE | | | |
|---|-----------------------------|-----------|-----------|----------------------|
| | Normal | Léger | Modéré | Considérable |
| Créatinine plasmatique (mg / 100 mL) | 0,7 – 1,2 | 1,3 – 1,5 | 1,6 – 2,5 | 2,6 – 4 |
| % de clairance de l'urée par rapport à la normale | 80 - 100 | 40 - 70 | 25 - 40 | 10 - 25 |
| POSOLOGIE | DEGRÉ D'INSUFFISANCE RÉNALE | | | |
| | Normal | Léger | Modéré | Considérable |
| Dose unitaire de Colistiméthate pour injection, USP en mg | 100 – 150 | 75 – 115 | 66 – 150 | 100 – 150 |
| Fréquence (nombre de fois par jour) | 4 ou 2 | 2 | 2 ou 1 | Toutes les 36 heures |
| Dose quotidienne totale en mg | 300 | 150 – 230 | 133 – 150 | 100 |
| Palier de dose approximatif en mg / kg | 5 | 2,5 – 3,8 | 2,5 | 1,5 |

Remarque :

La dose unitaire suggérée est située entre 2,5 et 5 mg / kg. Cependant, l'INTERVALLE entre chaque injection doit être augmenté en présence d'insuffisance rénale.

PRÉPARATION

Le contenu de la fiole de Colistiméthate pour injection, USP doit être reconstitué avec 2 mL d'eau stérile pour injection. La solution reconstituée renferme du colistiméthate sodique équivalant à 75 mg de colistine base par mL. Lors de la reconstitution, il faut agiter doucement la solution en faisant tourner la fiole pour éviter la formation de mousse.

ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

1. Administration directe intermittente – injecter lentement la moitié de la dose quotidienne totale sur une période de 3 à 5 minutes toutes les 12 heures.
2. Administration continue – injecter lentement la moitié de la dose quotidienne totale sur une période de 3 à 5 minutes. Ajouter l'autre moitié de la dose quotidienne totale de Colistiméthate pour injection, USP à un des mélanges suivants :
 - NaCl injectable à 0,9 %
 - Dextrose injectable à 5 % et NaCl injectable à 0,9 %
 - Dextrose injectable à 5 %
 - Dextrose injectable à 5 % et NaCl injectable à 0,45 %

- Dextrose injectable à 5 % et NaCl injectable à 0,225 %
- Soluté injectable de Ringer au lactate
- Solution de sucre inverti injectable à 10 %

On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation du Colistiméthate pour injection, USP avec d'autres médicaments ou avec d'autres solutions pour perfusion que celles mentionnées ci-dessus.

Administrer par perfusion intraveineuse lente en commençant 1 à 2 heures après l'administration de la dose initiale à une vitesse de 5 à 6 mg / h en présence d'une activité fonctionnelle rénale normale. En présence d'une insuffisance rénale, réduire la vitesse de perfusion en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Le choix de la solution intraveineuse et le volume à utiliser sont régis par les exigences relatives à la prise en charge de l'équilibre hydroélectrolytique.

Les solutions pour perfusion renfermant du colistiméthate sodique doivent être préparées juste avant l'usage et ne peuvent être conservées plus de 24 heures.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Une fiole de Colistiméthate pour injection, USP contient du colistiméthate sodique dont l'activité équivaut à celle de 150 mg de colistine base.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Le Colistiméthate pour injection sous forme de poudre doit être conservé à température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).

Après reconstitution, la solution de Colistiméthate pour injection, USP doit être conservée à une température ambiante stable entre 15 °C et 30 °C dans les 7 jours.

Les solutions pour perfusion renfermant du colistiméthate sodique doivent être préparées juste avant l'usage et ne peuvent être conservées plus de 24 heures.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance

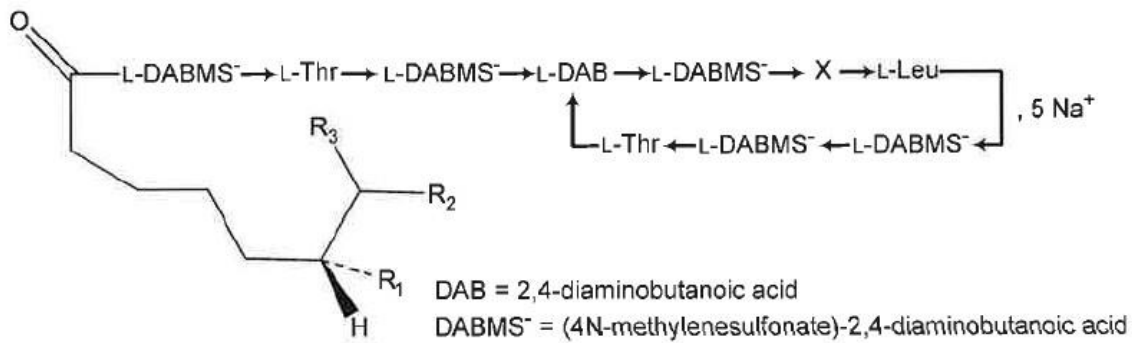
Nom du médicament : Colistiméthate pour injection

Dénomination chimique: Colistiméthate sodique

Formule brute: $C_{58}H_{105}N_{16}O_{28}Na_5S_5$

Poids moléculaire: 1750

Formule développée:



Renseignements pour le patient sur le médicament

Pr COLISTIMÉTHATE POUR INJECTION, USP

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre le Colistiméthate pour injection, USP. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur le Colistiméthate pour injection, USP.

Pourquoi le Colistiméthate pour injection, USP est-il utilisé ?

Le Colistiméthate pour injection, USP est utilisé pour traiter des infections:

- aiguës et graves
- chroniques
- causées par certaines bactéries
- qui ont été démontrées ou qui sont soupçonnées d'être causées par certaines bactéries

Les antibactériens tels que le Colistiméthate pour injection, USP ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Même si vous vous sentez mieux au début du traitement, vous devez utiliser le Colistiméthate pour injection, USP exactement tel qu'indiqué. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation du Colistiméthate pour injection, USP pourrait entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas détruites par le Colistiméthate pour injection, USP (résistance), ce qui signifie que le Colistiméthate pour injection, USP pourrait être inefficace pour vous plus tard.

Comment le Colistiméthate pour injection, USP agit-il ?

Le Colistiméthate pour injection, USP est un antibiotique qui tue les bactéries dans votre organisme en endommageant la paroi cellulaire des bactéries.

Quels sont les ingrédients du Colistiméthate pour injection, USP ?

Ingrédient médicamenteux : colistine (sous forme de colistiméthate sodique).

Ingrédients non médicamenteux : aucuns.

Le Colistiméthate pour injection, USP est offert sous la forme posologique qui suit :

Sous forme de poudre stérile pour solution dans une fiole contenant 150 mg de colistine.

Ne prenez pas le Colistiméthate pour injection, USP si :

- Vous êtes allergique ou sensible au médicament.
- Vous êtes enceinte.

Pour aider à prévenir les effets indésirables et assurer une bonne utilisation, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre le Colistiméthate pour injection, USP. Mentionnez tout problème de santé, y compris si :

- Vous avez des problèmes rénaux.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Le Colistiméthate pour injection, USP peut causer des étourdissements ou une sensation d'euphorie. Ne conduisez pas ou ne faites pas fonctionner de machines pendant que vous prenez ce médicament.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec le Colistiméthate pour injection, USP :

- Autres antibiotiques tels que kanamycine, streptomycine, dihydrostreptomycine, polymyxine et néomycine.
- Relaxants musculaires tels que l'éther, tubocurarine, succinylcholine, gallamine, décathonium et citrate de sodium. La plus grande prudence est de mise avec ces médicaments.

Comment utiliser le Colistiméthate pour injection, USP :

- Le Colistiméthate pour injection, USP vous sera administré par votre professionnel de la santé.
- Il sera soit injecté directement dans votre veine, ou
- Injecté dans votre muscle.
- Observez toutes les directives que vous donnera votre professionnel de la santé

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé décidera de la quantité de Colistiméthate pour injection, USP à vous administrer.
- Vous le recevrez 2, 3 ou 4 fois par jour.
- Votre professionnel de la santé déterminera à quelle fréquence le Colistiméthate pour injection, USP vous sera administré, et pendant combien de temps,

Surdosage:

Un surdosage peut entraîner des problèmes rénaux, une faiblesse musculaire et de la difficulté à respirer.

Si vous croyez avoir pris trop de Colistiméthate pour injection, USP, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Quels sont les effets indésirables possibles de l'utilisation du Colistiméthate pour injection, USP ?

Cette liste ne comprend pas tous les effets indésirables possibles que vous pourriez ressentir avec le Colistiméthate pour injection, USP. Si vous ressentez des effets qui ne sont pas inscrits dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent inclure :

- Étourdissements ou vertiges (sensation d'euphorie)
- Picotements de la langue
- Démangeaisons de la peau
- Urticaire
- Fièvre
- Nausées et vomissements
- Dérangements gastro-intestinaux
- Diarrhée

| Effets indésirables graves et ce qu'il faut faire | | | |
|--|--|--------------|--|
| Symptôme / effet | Parlez à votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement de l'aide médicale |
| | Grave seulement | Tous les cas | |
| RARE Difficulté à respirer, arrêt de la respiration | | | ✓ |
| Problèmes rénaux : douleur abdominale ou dorsale, urine foncée, diminution de la quantité d'urine, nausées, enflure des bras ou des jambes, vomissements, faiblesse | | | ✓ |
| Lenteur ou trouble de l'élocution | | | ✓ |
| Picotements, fourmillements, engourdissements ou sensation de brûlure de mains ou des pieds, ou autour de la bouche | | | ✓ |

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable gênant qui n'est pas inscrit sur cette liste ou qui s'aggrave suffisamment pour interférer avec vos activités quotidiennes, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada:

- En visitant la page web sur le signalement des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/meffect-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire un signalement en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En appelant le numéro sans frais : 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour plus d'information sur la manière de prendre en charge vos effets indésirables, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit aucun conseil médical.

Conservation :

- Le Colistiméthate pour injection, USP sous forme de poudre doit être conservé à température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).
- Après reconstitution, la solution de Colistiméthate pour injection, USP peut être conservée à la température ambiante stable (entre 15 °C et 30 °C) dans les 7 jours.
- Les solutions pour perfusion renfermant du Colistiméthate pour injection, USP doivent être préparées juste avant l'usage et doivent être utilisées dans les 24 heures.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour plus d'information au sujet du Colistiméthate pour injection, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire les renseignements thérapeutiques intégraux, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui inclut également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); le site web du fabricant (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou composer le 1-877-821-7724.

Ces Renseignements thérapeutiques ont été rédigés par :

Fresenius Kabi Canada Ltée

165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 27 janvier 2020