



Paris, février 2013

**COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable :
MODIFICATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Sanofi souhaite vous informer que **COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable** a fait l'objet d'une révision de l'information dans le contexte d'optimisation du bon usage des antibiotiques au regard de l'émergence de bactéries multirésistantes.

Résumé

- L'indication a été modifiée : **COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable est désormais indiquée chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections microbiologiquement documentées dues à des bacilles à Gram négatif définis comme sensibles, lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif *in vitro*, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients hospitalisés en service de réanimation. Il est recommandé d'utiliser cet antibiotique de recours en association pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes.**
- Les posologies et modes d'administration ont été revus, de même que les informations relatives à la sécurité d'emploi concernant notamment la surveillance de la fonction rénale.
- En outre, l'utilisation par voie locale en dermatologie de **COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable ne pouvant être considérée comme pertinente au regard des données disponibles, l'information correspondante a été retirée de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).**

Informations complémentaires

COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable est un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines, contenant le colistiméthate sodique qui est la prodrogue de la colistine.

Dans le contexte d'optimisation du bon usage des antibiotiques au regard de l'émergence de bactéries multirésistantes, l'ANSM a engagé une révision de l'information des spécialités à base de colistiméthate sodique. Ceci est justifié par le potentiel d'activité de cet antibiotique vis-à-vis de bactéries multi-résistantes, principalement en milieu hospitalier (bactéries à Gram négatif résistantes aux autres antibiotiques telles que *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Acinetobacter*) : peu de nouvelles molécules sont en effet efficaces aujourd'hui dans ces infections sévères qui constituent un important problème de santé publique.

A l'issue de l'évaluation, l'information contenue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution, a été modifiée, notamment concernant les indications thérapeutiques, les posologies et modes d'administration, ainsi que la sécurité d'emploi.

La rubrique « Indications thérapeutiques » intègre dorénavant que COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable, est indiquée dans le traitement chez l'adulte et chez l'enfant des infections microbiologiquement documentées dues à des bacilles à Gram négatif définis comme sensibles, lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif *in vitro*, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients hospitalisés en service de réanimation. Il est recommandé d'utiliser cet antibiotique de recours en association pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes.

Sanofi-aventis France

Siège social : 1-13, boulevard Romain Rolland, 75014 Paris, France Tél. : +33 (0)1.57.63.33.33 - Fax : +33 (0)1.57.63.33.30 - www.sanofi.fr
S.A. au capital de 62 537 664 € - R.C.S. Paris 403 335 904 - Code APE 2120 Z - N° intracommunautaire : FR 42403335904 - Siret : 40333590400054
Adresse postale : 9, boulevard Romain Rolland, 75159 Paris Cedex 14, France

La rubrique « Posologie et Mode d'administration » a été revue.

La spécialité doit désormais être utilisée selon les modalités suivantes chez l'adulte et chez l'enfant :

COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable doit être administré **par voie intraveineuse en perfusion lente, d'une durée de 1 heure**. L'utilisation par voie intrathécale ou par voie intraventriculaire peut éventuellement être envisagée. L'administration par voie intramusculaire n'est pas recommandée.

La dose à administrer est exprimée en colistiméthate sodique.

Pour la voie intraveineuse

Adulte, adolescent :

75 000 à 150 000 UI/kg/j, en 1 à 3 administrations journalières, sans dépasser 12 MUI/j.

Une utilisation de COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable chez un patient avec une fonction rénale altérée doit s'accompagner, dans tous les cas, d'une surveillance de la fonction rénale.

Si la clairance de la créatinine est > 30 ml/min, se référer à la posologie du sujet normo-rénal.

Si la clairance de la créatinine est ≤ 30 ml/min, voir le tableau ci-dessous :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose	Fréquence d'administration
10 - 30	30 000 à 50 000 UI/kg/dose	Toutes les 12 à 18 h
< 10	30 000 à 50 000 UI/kg/dose	Toutes les 18 à 24 h

Epuration extra-rénale

- Hémodialyse et hémofiltration en continu

Il semble que la colistine soit dialysable par hémodialyse conventionnelle et hémodiafiltration veino-veineuse continue. Mais en raison d'une documentation insuffisante, aucune recommandation posologique ne peut être établie.

- Dialyse péritonéale

Aucune recommandation posologique ne peut être établie en l'absence de donnée.

Pour l'insuffisant hépatique, le sujet âgé et le sujet obèse, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Enfant, nourrisson :

150 000 à 225 000 UI/kg/j en 1 à 3 administrations journalières, sans dépasser la dose maximale journalière de l'adulte et de l'adolescent de 12 MUI/j.

Pour les adultes, adolescents, et la population pédiatrique :

Des données obtenues chez des patients atteints de mucoviscidose semblent montrer que 3 administrations par jour permettent une optimisation des paramètres de pharmacocinétique-pharmacodynamie et une prévention de l'émergence de résistances bactériennes.

Par contre chez les patients de réanimation, il semble préférable de proposer une administration en 1 ou 2 injections par jour. L'utilisation d'une dose de charge, particulièrement chez le patient de réanimation, pourrait également avoir un intérêt thérapeutique en permettant d'atteindre l'état d'équilibre et des concentrations plasmatiques supérieures aux CMI critiques définies par EUCAST dès la première injection.

Pour les voies intrathécale et intraventriculaire (à éventuellement utiliser en complément de l'administration intraveineuse dans le traitement des méningites), des posologies sont proposées.

Concernant la sécurité d'emploi, les rubriques de l'AMM ont été mises à jour, et à ce titre, il convient de tenir compte notamment des informations suivantes :

La rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » a été revue, notamment concernant la surveillance de la fonction rénale. Il est maintenant mentionné que : L'administration de COLIMYCINE® 1 000 000 U.I. poudre et solvant pour solution injectable nécessite une surveillance de la fonction rénale par une mesure de la clairance de la créatinine, dès les premiers jours de traitement et pendant toute sa durée, chez tous les patients et en particulier chez les patients hypovolémiques ou recevant d'autres médicaments néphrotoxiques. La surveillance de la diurèse ne constitue pas un paramètre fiable de suivi. Il faut surveiller l'apparition d'éventuelles paresthésies péri-buccales et des extrémités, témoin d'un surdosage.

Concernant la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », il est inscrit que l'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Dans la rubrique « Effets indésirables », les facteurs favorisant la survenue d'une insuffisance rénale ont été mentionnés : doses élevées et/ou longue durée de traitement et/ou traitement néphrotoxique associé.

En outre, l'information relative à l'utilisation par voie locale en dermatologie de COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable a été retirée de l'AMM compte tenu de l'insuffisance de données permettant de valider la pertinence du bénéfice thérapeutique d'un tel traitement topique alors qu'il existe des préoccupations épidémiologiques en lien avec l'utilisation de cet antibiotique.

Enfin, il est rappelé que, comme tout antibiotique, la prescription de COLIMYCINE® 1 000 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable doit tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques.

Pour une information complète sur l'ensemble des modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

Déclaration des cas de pharmacovigilance

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal®).

Information médicale

Pour toute information complémentaire, notre Département d'Information Médicale et Scientifique se tient à votre disposition aux numéros verts suivants : **0 800 394 000** pour la métropole et au **0 800 626 626** pour les DOM-TOM.

Nous vous prions de croire, Cher Confrère, à l'expression de notre considération distinguée.



Docteur Nathalie BILLON
Directeur des Affaires Scientifiques
Sanofi France