



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 Ottobre 2014
EMA/643444/2014

L' Agenzia Europea dei Medicinali completa una revisione dei medicinali contenenti polimixine

Le raccomandazioni sono state emesse per un impiego sicuro nei pazienti con infezioni gravi resistenti agli antibiotici standard

L' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha revisionato la sicurezza e l'efficacia dei prodotti contenenti gli antibiotici colistina e colistimetato sodico (noti come polimixine) e ha raccomandato modifiche alle loro informazioni del prodotto per assicurare un impiego sicuro nel trattamento di infezioni gravi che sono resistenti agli antibiotici standard.

I medicinali a base di polimixine sono disponibili dagli anni '60, ma il loro uso è rapidamente diminuito dopo l'ingresso di antibiotici con minori effetti avversi potenziali. In parte a causa di questo uso limitato, il colistimetato sodico ha mantenuto l'attività contro un certo numero di batteri che sono diventati resistenti agli antibiotici comunemente usati. Questo ha portato ad una ripresa, negli ultimi anni, dell'uso di polimixine nei pazienti con poche altre opzioni.

Tuttavia, l'esperienza attuale ha sollevato preoccupazioni in quanto le attuali informazioni di prodotto, in particolare per quanto riguarda il dosaggio e il modo in cui il farmaco viene metabolizzato nel corpo (farmacocinetica), potrebbero avere bisogno di un aggiornamento.

Di conseguenza, la Commissione Europea ha chiesto all'EMA di rivedere i dati disponibili e di formulare raccomandazioni sulla necessità di modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali e di modificare opportunamente le informazioni dei prodotti.

Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia (CHMP) ha esaminato i dati disponibili sulla farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci. La revisione ha considerato i prodotti somministrati per iniezione e le soluzioni per via inalatoria nei polmoni (uso sistemico) contenenti colistimetato sodico, che nel corpo viene convertito nel principio attivo colistina. I prodotti assunti per bocca (che contengono principalmente colistina e non vengono assorbiti nel corpo in quantità significative, ma agiscono localmente nell' intestino) e quelli impiegati per uso topico esterno non rientravano in questa revisione.

Il CHMP ha concluso che l'iniezione o infusione (flebo) di colistimetato sodico dovrebbero essere riservati per il trattamento di gravi infezioni causate da batteri sensibili, nei pazienti per i quali le altre opzioni terapeutiche sono limitate. Il medicinale deve essere somministrato con un altro antibiotico idoneo ove possibile.



Il comitato ha raccomandato che le dosi debbano sempre essere espresse in unità internazionali (UI), ma poiché le dosi di colistimetato sodico possono essere espresse in modi diversi, una tabella di conversione deve essere inclusa nelle informazioni del prodotto. Ai pazienti in condizioni critiche deve essere data una dose iniziale (dose di carico) superiore per fornire una quantità efficace di antibiotico nel corpo più rapidamente. Anche se i dati erano molto limitati, il Comitato ha raccomandato dosi adatte ai pazienti con problemi renali e nei bambini, e ha fornito indicazioni sulla posologia negli adulti quando somministrato direttamente nel fluido che riveste il cervello o il midollo spinale (iniezione intratecale o intraventricolare).

Il CHMP ha concluso che il colistimetato sodico può anche essere somministrato per inalazione o in un nebulizzatore per il trattamento di infezioni persistenti (croniche) sostenute dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica. (I prodotti per inalazione come le polveri secche hanno un dosaggio e una distribuzione diversi nel corpo, e non sono stati influenzati dalle conclusioni del riesame.)

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva a tempo debito.

Informazioni per i pazienti

- La colistina e il colistimetato sodico sono vecchi antibiotici (appartenenti alla classe delle polimixine) che sono a volte utilizzati per infezioni che sono resistenti a trattamenti più recenti. Il colistimetato sodico viene somministrato per iniezione o inalazione, e si trasforma in colistina nel corpo.
- Le informazioni disponibili sul colistimetato sodico sono state esaminate e sono state emesse delle raccomandazioni per un impiego sicuro e un appropriato dosaggio.
- L'iniezione o l'infusione (flebo) di colistimetato sodico devono essere impiegate solo per trattare infezioni gravi in pazienti con poche altre opzioni terapeutiche, in genere in combinazione con altri antibiotici. Il colistimetato sodico può anche essere inalato come un liquido nebulizzato per il trattamento di infezioni polmonari in pazienti con fibrosi cistica.
- Le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti colistimetato sodico saranno aggiornate come richiesto per prendere in considerazione queste raccomandazioni.
- I pazienti che hanno domande riguardo il loro trattamento devono consultare il proprio medico o farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

Le raccomandazioni dell'agenzia sono basate su una revisione di dati clinici, farmacologici e farmacocinetici disponibili, anche se esistono ancora notevoli lacune, soprattutto per quanto riguarda la farmacocinetica in popolazioni particolari quali i bambini e i pazienti con insufficienza renale. La ricerca attualmente in corso può fornire ulteriori informazioni sulla farmacodinamica e farmacocinetica di questi farmaci per migliorare le evidenze alla base di ogni raccomandazione di dosaggio. Tuttavia, si è ritenuto che nel frattempo le informazioni del prodotto devono essere aggiornate in tutta l'UE per riflettere ciò che è attualmente noto.

- Le dosi devono sempre essere espresse in UI di colistimetato sodico. Per gestire le differenze nel modo in cui il dosaggio del colistimetato sodico e della colistina è espresso nell'UE e in altre regioni, quali gli Stati Uniti e l'Australia, che ha portato a errori di prescrizione nella letteratura medica e potrebbe potenzialmente portare a gravi errori di terapia, è stato raccomandato di inserire la seguente tabella nelle informazioni dei prodotti:

Colistimetato sodico (IU)	Colistimetato sodico (mg)	Attività di Colistina -base (CBA) (mg) ¹
12 500	1	0.4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

- Colistimetato sodico **per via endovenosa** è indicato negli adulti e nei bambini inclusi i neonati per il trattamento di infezioni gravi sostenute da patogeni aerobi Gram-negativi in pazienti con limitate opzioni terapeutiche. Deve essere presa in considerazione la co-somministrazione con altri agenti antibatterici quando possibile.
- Il dosaggio deve essere in accordo con le principali linee guida per il trattamento. Sulla base delle limitate evidenze disponibili la dose raccomandata negli adulti è di 9 milioni UI al giorno suddivisa in 2 o 3 infusioni endovenose lente; nei pazienti più critici una dose di carico di 9 milioni UI deve essere somministrata. Le dosi devono essere ridotte in accordo alla clearance della creatinina nei pazienti con insufficienza renale.
- Nei bambini, la dose suggerita è di 75,000 a 150,000 IU/kg al giorno, suddivisa in 3 dosi.
- Il colistimetato sodico, somministrato per via endovenosa, non attraversa la barriera emato-encefalica in misura significativa. Dove appropriato, sono raccomandate le dosi per adulti di 125.000 UI per la somministrazione intraventricolare e non oltre tale dose per la somministrazione intratecale.
- L'impiego di colistimetato sodico insieme con altri medicinali che sono potenzialmente nefrotossici o neurotossici deve essere effettuato con grande cautela
- Quando somministrato **per inalazione**, le soluzioni di colistimetato sodico possono essere utilizzate per la gestione delle infezioni polmonari croniche dovute a *Pseudomonas aeruginosa* negli adulti e nei bambini con fibrosi cistica.
- La dose raccomandata negli adulti è di 1 a 2 milioni UI somministrate da 2 a 3 volte al giorno, e nei bambini 0,5 a 1 milione UI due volte al giorno, regolate in base alla gravità della condizione e alla risposta.

Una revisione parallela è attualmente in corso, prendendo in esame la qualità dei prodotti e il modo in cui l'attività del colistimetato sodico è misurata e testata, e, una volta completata, potrà comportare ulteriori modifiche alle informazioni del prodotto.

¹ Sulla base di una Potenza nominale del principio attivo di 12,5000IU/mg o 0.424mg CBA/mg: sia UI che mg CBA sono espressioni di potenza e hanno solo una approssimativa relazione con la massa del principio attivo.

Ulteriori informazioni sul medicinale

Le Polimixine sono un gruppo di antibiotici che comprende colistina e colistimetato sodico (un 'profarmaco' che nel corpo viene convertito in colistina). Tali antibiotici sono disponibili in Europa dagli anni '60 per il trattamento delle infezioni da patogeni sensibili. Attualmente, i prodotti contenenti colistimetato sodico per l'uso per iniezione o per inalazione (come soluzione o come nebulizzato) sono approvate sotto vari nomi commerciali in Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Spagna, Svezia e Regno Unito. Inoltre, colistimetato sodico è stato approvato nell'Unione Europea per inalazione come polvere secca sotto il nome commerciale Colobreathe.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione dei farmaci a base di polimixina ai sensi dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE è stata avviata il 16 settembre 2013 su richiesta della Commissione Europea. Colistina e il suo profarmaco colistimetato sodico sono le uniche polimixine approvate per uso clinico in Europa, e la revisione si è limitata ai prodotti utilizzati per iniezione o l'inalazione (le formulazioni di colistimetato sodico).

Prodotti contenenti colistina sono disponibili anche per l'uso orale o per applicazione esterna, ma non sono inclusi in questa revisione, in quanto viene considerato che nell'organismo non si assorbono significative quantità di principio attivo.

La revisione di questi dati è stata condotta dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le problematiche concernenti i medicinali per uso umano, che, in considerazione dei dati esaminati, ha formulato un parere definitivo dell'Agenzia. L'opinione del CHMP sarà trasmesso alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva a tempo debito.

Una revisione parallela ai sensi dell'articolo 5 (3) del Regolamento (CE) n 726/2004 è attualmente in corso e riguarda la qualità dei prodotti e il modo in cui l'attività del colistimetato sodico viene misurata e testata, e tale revisione, una volta completata, può comportare ulteriori modifiche dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e di fogli illustrativi.