

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización o la modificación de los términos de la autorización de comercialización, según proceda

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los productos a base de polimixina (ver anexo A y anexo I)

La aparición de bacterias gramnegativas multirresistentes causantes de infecciones nosocomiales es un problema creciente en todo el mundo. Las limitadas opciones terapéuticas han llevado a un aumento del uso clínico de colistina, un antibiótico del grupo de las polimixinas desarrollado hace 50 años y que mantiene la actividad frente a ciertos patógenos multirresistentes. Posiblemente esto se debe a su limitado uso parenteral, dado que existen opciones terapéuticas más seguras y menos neurotóxicas y nefrotóxicas. En consecuencia, la información preclínica y clínica farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD) existente es limitada, la información sobre el producto no se ha actualizado significativamente durante años y los regímenes posológicos actualmente en uso no están basados en datos FC/FD sólidos. De hecho, la experiencia clínica reciente y la literatura médica apuntan a la urgente necesidad de actualizar la información sobre el producto, en especial, las indicaciones, las recomendaciones posológicas y la información FC/FD, como se pone de manifiesto en informes recientes de eficacia subóptima y de aparición de resistencia a colistina, especialmente, cuando se utiliza en monoterapia. Además, las diferencias en cuanto a concentración y dosis entre los distintos productos de colistina en el mundo pueden dar lugar a errores de medicación y suponer un riesgo para los pacientes.

Las polimixinas se encuentran actualmente en el grupo de los antimicrobianos de importancia capital y, en vista de la necesidad de asegurar la disponibilidad de antibióticos eficaces y seguros que puedan responder con eficacia a la amenaza que supone el aumento de la resistencia microbiana, la Comisión Europea inició un procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE el 16 de septiembre de 2013 y solicitó al CHMP que emitiera un dictamen sobre la relación beneficio/riesgo de los productos a base de polimixina y sobre la necesidad de adoptar medidas reguladoras.

El CHMP decidió que la necesidad médica era máxima para los productos de dosis altas para uso por vía parenteral y por inhalación, y que el ámbito de la revisión debía limitarse a estos medicamentos. El alcance del procedimiento incluye medicamentos autorizados por procedimientos nacionales y un medicamento autorizado por procedimiento centralizado, Colobreathe (polvo para inhalación), autorizado en febrero de 2012. En su evaluación, el CHMP tomó en consideración todos los datos disponibles, incluidas las solicitudes de los titulares de las autorizaciones de comercialización durante el procedimiento y consultó al Grupo de trabajo de farmacocinética y al Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas.

Las polimixinas son un grupo de antibióticos que produce de forma natural la bacteria *Paenibacillus polymyxa*. Solo la polimixina E (conocida como colistina) está aprobada para uso clínico en la UE. En la práctica clínica se utilizan dos formas de colistina: sulfato de colistina y su profármaco microbiológicamente inactivo, colistimetato de sodio (CMS). La colistina tiene un nivel de toxicidad relativamente elevado asociado a la administración parenteral, por lo que se desarrolló el CMS para uso parenteral y por inhalación. El CMS para uso parenteral está indicado en el tratamiento de infecciones graves causadas por patógenos gramnegativos y el CMS para uso por inhalación está indicado para tratar las infecciones pulmonares crónicas causadas por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

Tras examinar todos los datos disponibles, el CHMP consideró que el CMS y la colistina son una opción de vital importancia en el arsenal terapéutico a disposición de los médicos para tratar las infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes. El CHMP examinó un gran número de estudios de FC/FD, junto con datos procedentes de la práctica clínica, y consideró que los datos disponibles eran suficientes para respaldar las revisiones de la indicación para productos tanto de uso parenteral como

por inhalación, de acuerdo con la experiencia clínica y las directrices terapéuticas actuales. Se convino que la colistina puede utilizarse sin restricciones de edad, pero solo para el tratamiento de infecciones graves. Una cuestión capital es mantener la eficacia de la colistina frente a patógenos multirresistentes y evitar la selección de resistencia derivada de la monoterapia, por lo que el CHMP acordó recomendar la coadministración de colistina parenteral junto con otros antibióticos. Se revisó también en su totalidad la sección de posología y forma de administración para todas las subpoblaciones de pacientes, a fin de definir los regímenes de tratamiento óptimos para alcanzar concentraciones plasmáticas por encima de la concentración inhibidora mínima crítica. En especial, el CHMP consideró que debe administrarse una dosis de carga para garantizar que se alcancen concentraciones plasmáticas superiores a la concentración inhibidora mínima ya desde la primera administración. Sin embargo, los datos son extremadamente limitados en algunas poblaciones de pacientes y, como resultado, no pueden hacerse recomendaciones en firme para pacientes con insuficiencia renal, en tratamiento de diálisis o con insuficiencia hepática. Los datos son especialmente limitados también para los pacientes pediátricos.

El CHMP examinó las forma óptimas de expresar la concentración y la dosis de los productos que contienen polimixina y consideró que, dado el arraigado uso de las unidades internacionales (UI) en la práctica clínica de la UE, así como en la Farmacopea Europea y la Farmacopea Británica, la información sobre el producto en la UE para el CMS debe seguir expresándose en UI. Sin embargo, el CHMP incluyó una tabla de conversión del contenido de la dosis entre el CMS expresado en UI, el CMS expresado en mg y el CBA expresado en mg, para concienciar sobre las distintas formas de expresar la concentración y la dosis y para ayudar a los médicos a buscar información adicional en la literatura científica.

El CHMP examinó también los datos sobre acontecimientos adversos observados con el uso de colistina y concluyó que el uso parenteral se asocia a nefrotoxicidad y neurotoxicidad, pero consideró que estos riesgos deben valorarse teniendo en cuenta el riesgo que supone la infección subyacente y la elevada mortalidad de las infecciones tratadas y que pueden atenuarse satisfactoriamente mediante la información del RCP. Por último, se realizaron amplias revisiones para reflejar los datos actuales de FC y FD, incluyendo la actualización de los límites marcados por el EUCAST y la lista de especies sensibles. Se realizaron los cambios correspondientes en el prospecto.

En conclusión, el CHMP opina que la relación beneficio/riesgo de los productos a base de polimixina incluidos en el ámbito de este procedimiento continúa siendo favorable, siempre que se realicen cambios, si procede, en la información sobre el producto, tal como se indica en el anexo III del dictamen. Respecto al producto autorizado por procedimiento centralizado Colobreathe, el CHMP consideró que la información sobre el producto está actualizada y no necesita revisión.

Por tanto, para los medicamentos indicados en el anexo I, el CHMP recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el anexo III del dictamen. Para Colobreathe, indicado en el anexo A, el CHMP recomendó mantener la autorización de comercialización, sin variar los términos de la misma.

Motivos para el mantenimiento y la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, según proceda

Considerando que

- los datos preclínicos y clínicos existentes y la información sobre el producto que incluye las indicaciones, recomendaciones posológicas e información farmacocinética y farmacodinámica de los productos a base de polimixina en la UE no están actualizados o basados en información

sólida, como se pone de manifiesto en informes recientes de eficacia subóptima y de aparición de resistencia a colistina,

- el CHMP evaluó la relación beneficio/riesgo de los productos a base de polimixina conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, revisando todos los datos disponibles, incluyendo las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización durante el procedimiento y las recomendaciones de Grupo de trabajo de farmacocinética y el Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas,
- el CHMP consideró que el colistimetato de sodio y la colistina son una opción de vital importancia en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes,
- el CHMP consideró que la dosis y la concentración de los productos a base de polimixina debe seguir expresándose en unidades internacionales,
- el CHMP consideró que los datos disponibles son suficientes para respaldar las revisiones de la indicación para los productos tanto de uso parenteral como por inhalación, de acuerdo con la experiencia clínica y las directrices terapéuticas actuales,
- el CHMP consideró que los riesgos de nefrotoxicidad y neurotoxicidad observados con la colistina para uso parenteral deben valorarse teniendo en cuenta el riesgo que supone la infección subyacente y la elevada mortalidad de las infecciones tratadas y que pueden atenuarse satisfactoriamente mediante las advertencias y recomendaciones del RCP,
- el CHMP realizó amplias revisiones del RCP para reflejar los datos actuales de farmacocinética y farmacodinámica, incluidas la actualización de los límites marcados por el EUCAST y la lista de especies sensibles,

El Comité, en consecuencia, llegó a la conclusión de que la relación beneficio/riesgo de los productos a base de polimixina incluidos en el ámbito de este procedimiento continúa siendo favorable en condiciones normales de uso, teniendo en cuenta los cambios acordados en la información sobre el producto, si procede.