



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 décembre 2014  
EMA/785229/2014

## L'Agence européenne des médicaments a terminé un examen des médicaments à base de polymyxine.

Recommandations émises pour une utilisation sûre chez les patients atteints d'infections graves résistantes aux antibiotiques standards

Le 23 octobre 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a terminé un examen de la sécurité et de l'efficacité des produits contenant les antibiotiques colistine ou colistiméthate de sodium (appelés polymyxines) et a recommandé d'apporter des modifications aux informations sur le produit pour assurer l'utilisation sûre dans le traitement des infections graves qui sont résistantes aux antibiotiques standards.

Les produits à base de polymyxines sont disponibles depuis les années 1960, mais leur utilisation a rapidement diminué compte tenu de la disponibilité d'antibiotiques présentant moins d'effets indésirables potentiels. En raison notamment de cette utilisation limitée, le colistiméthate de sodium a conservé son activité contre un certain nombre de bactéries qui sont devenues résistantes aux antibiotiques communément utilisés. Cela a conduit ces dernières années à une résurgence de l'utilisation des polymyxines chez les patients ayant peu d'autres possibilités de traitement. Cependant, l'expérience actuelle met l'accent sur le fait que les informations sur le produit existantes, en particulier celles relatives à la posologie et à la façon dont le médicament se comporte dans l'organisme (pharmacocinétique), devraient être mises à jour. La Commission européenne a par conséquent demandé à l'EMA d'examiner les données disponibles et de formuler des recommandations sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché de ces médicaments doivent être modifiées et les informations sur le produit modifiées de manière appropriée.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence (CHMP) a examiné les données disponibles concernant la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments. L'examen a pris en compte les produits administrés par injection ou inhalés sous la forme d'un liquide dans les poumons (usage systémique) contenant du colistiméthate de sodium, qui est transformé en principe actif, la colistine, dans l'organisme. Les produits administrés par voie orale (qui contiennent principalement de la colistine et ne sont pas absorbés dans l'organisme en quantités importantes mais agissent localement sur le système digestif) et ceux utilisés en application externe n'étaient pas concernés par cet examen.

Le CHMP a conclu que l'administration par injection ou perfusion (goutte-à-goutte) de colistiméthate de sodium doit être réservée au traitement des infections graves dues à des bactéries sensibles, chez les patients dont les possibilités de traitement sont limitées. Le médicament doit être administré, dans la



mesure du possible, en association avec un autre antibiotique approprié. Le comité a recommandé que les doses soient toujours exprimées en unités internationales (UI), mais parce que les doses de colistiméthate de sodium peuvent être exprimées de différentes façons, un tableau de conversion doit être inclus dans les informations sur le produit. Une dose initiale plus élevée (dose de charge) doit être administrée aux patients souffrant d'une maladie critique afin de fournir plus rapidement une concentration efficace de l'antibiotique dans l'organisme. Malgré des données très limitées, le comité a émis des recommandations de dose pour une utilisation chez les patients souffrant de problèmes rénaux et chez l'enfant, et a fourni des lignes directrices sur la posologie chez l'adulte lorsque le médicament est administré directement dans le fluide entourant le cerveau ou dans la moelle épinière (injection intrarachidienne ou intraventriculaire).

Le CHMP a conclu que le colistiméthate de sodium peut également être administré par inhalation ou dans un nébuliseur pour traiter les infections en cours (chroniques) causées par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de fibrose kystique. (Les produits sous forme de poudre sèche à inhaler ont une posologie et une distribution dans l'organisme différentes, et n'étaient pas concernés par les conclusions de l'examen.)

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a rendu une décision finale valable dans toute l'UE, le 16 décembre 2014.

### **Informations destinées aux patients**

- La colistine et le colistiméthate de sodium sont des antibiotiques anciens (appartenant à la classe des polymyxines) qui sont parfois utilisés dans le traitement d'infections qui sont devenues résistantes aux nouveaux traitements. Le colistiméthate de sodium est administré par injection ou par inhalation, et se transforme en colistine à l'intérieur du corps.
- Les informations disponibles sur le colistiméthate de sodium ont été examinées et des recommandations ont été formulées sur son utilisation sûre et sa posologie appropriée.
- L'administration par injection ou perfusion (goutte-à-goutte) de colistiméthate de sodium ne doit être utilisée que dans le traitement d'infections graves chez les patients ayant peu d'autres possibilités de traitement, généralement en association avec un autre antibiotique. Le colistiméthate de sodium peut également être inhalé sous forme de liquide vaporisé pour traiter l'infection pulmonaire chez les patients atteints de fibrose kystique.
- Les informations sur le produit pour les médicaments contenant du colistiméthate de sodium seront mises à jour conformément aux exigences afin de prendre en considération ces recommandations.
- Pour toutes questions au sujet de leur traitement, les patients sont invités à s'adresser à leur médecin ou à leur pharmacien.

### **Informations destinées aux professionnels de santé**

Les recommandations de l'Agence sont fondées sur un examen des données cliniques, pharmacologiques et pharmacocinétiques disponibles, malgré l'existence d'importantes lacunes, en particulier en ce qui concerne la pharmacocinétique dans les populations particulières telles que les enfants et les patients insuffisants rénaux. Les recherches actuellement en cours peuvent fournir des informations supplémentaires sur les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de ces médicaments pour améliorer les éléments fondateurs de toute recommandation de dose. Il a toutefois été estimé qu'entre-temps, les informations sur le produit doivent être mises à jour dans toute l'Union européenne pour refléter les connaissances actuelles.

- Les doses doivent toujours être exprimées en UI de colistiméthate de sodium. Afin d'indiquer les différences dans la manière dont le dosage de colistiméthate de sodium et de colistine est exprimé dans l'UE et dans d'autres pays tels que les États-Unis et l'Australie, qui ont conduit à des erreurs de consignation dans la littérature médicale et pourraient potentiellement entraîner des erreurs graves de médication, le tableau suivant sera inclus dans les informations sur le produit:

Colistiméthate de sodium (UI)	Colistiméthate de sodium (mg)	Colistine base activée (CBA) (mg) <sup>1</sup>
12 500	1	0,4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

- L'administration de colistiméthate de sodium par **voie intraveineuse** est indiquée chez les adultes et les enfants, dont les nouveau-nés, dans le traitement des infections graves dues à des pathogènes aérobies à Gram négatif, chez des patients dont les possibilités de traitement sont limitées. Il convient de tenir compte autant que possible de la co-administration avec un autre agent antibactérien.
- La posologie doit être conforme aux recommandations de traitement. Vu le peu d'éléments de preuve disponibles, la dose recommandée chez l'adulte est de 9 million UI par jour en 2 ou 3 doses fractionnées administrées par perfusion intraveineuse lente. Chez les patients souffrant d'une maladie critique, une dose de charge de 9 million UI doit être administrée. Les doses doivent être réduites conformément à la clairance de la créatinine chez les patients insuffisants rénaux.
- Chez les enfants, la dose suggérée est de 75 000 à 150 000 UI/kg par jour, en 3 doses fractionnées.
- Le colistiméthate de sodium administré par voie intraveineuse ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative. Le cas échéant, des doses de 125 000 UI pour une administration par voie intraventriculaire et ne dépassant pas cette valeur pour une administration par voie intrarachidienne sont recommandées chez l'adulte.
- Il convient de faire preuve d'une extrême prudence dans l'utilisation du colistiméthate de sodium par voie intraveineuse en association avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques.
- Dans le cas d'une administration **par inhalation**, des solutions de colistiméthate de sodium peuvent être utilisées dans la gestion des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes et les enfants atteints de fibrose kystique. La dose recommandée chez l'adulte est de 1 à 2 million UI administrée 2 à 3 fois par jour, et de 0,5 à 1 million UI deux fois par jour chez l'enfant, adaptée en fonction de la sévérité de l'affection et de la réponse.

Un examen parallèle portant sur la qualité des produits et la façon dont la puissance du colistiméthate de sodium est mesurée et testée est actuellement en cours et pourra conduire à des modifications supplémentaires des informations sur le produit une fois qu'il sera terminé.

---

<sup>1</sup> Puissance nominale de la substance médicamenteuse = 12 500 IU/mg

## Plus d'informations sur le médicament

Les polymyxines sont un groupe d'antibiotiques qui comprend la colistine et le colistiméthate de sodium (une «prodrogue» qui est transformée en colistine dans l'organisme), qui sont disponibles dans l'UE depuis les années 1960 pour le traitement des infections sensibles. Actuellement, les produits contenant du colistiméthate de sodium destinés à être utilisés par injection ou par inhalation sous forme d'une solution ou d'un brouillard (nébulisé) sont approuvés sous diverses désignations commerciales dans les pays suivants: l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, la Croatie, le Danemark, l'Espagne, l'Estonie, la France, la Grèce, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, Malte, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République tchèque, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Slovaquie et la Suède. De plus, le colistiméthate de sodium a été approuvé dans l'UE sous forme de poudre sèche à inhaler sous la désignation commerciale Colobreathe.

## Plus d'informations sur la procédure

L'examen des médicaments à base de polymyxine a débuté le 16 septembre 2013 à la demande la Commission européenne, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. La colistine et sa prodrogue, le colistiméthate de sodium, sont les seules polymyxines approuvées pour une utilisation clinique dans l'UE, et l'examen a été limité aux produits utilisés par injection ou inhalation (tous formulés comme étant du colistiméthate de sodium).

Des produits contenant de la colistine sont disponibles pour une utilisation par voie orale ou en application externe mais ne sont pas inclus dans cet examen, car il est estimé qu'ils ne produisent pas de quantités importantes de principe actif dans l'organisme.

L'examen de ces données a été réalisé par le comité des médicaments à usage humain (CHMP), responsable de toutes les questions concernant les médicaments à usage humain, qui les a prises en compte et a formulé l'avis définitif de l'Agence. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a rendu une décision finale valable dans toute l'UE, le 16 décembre 2014.

Un examen parallèle au titre de l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004 portant sur la qualité des produits et la façon dont la puissance du colistiméthate de sodium est mesurée et testée est également actuellement en cours, et pourra conduire à des modifications supplémentaires des informations sur le produit une fois qu'il sera terminé.

## Contactez notre service de presse

---

Monika Benstetter

Tél: +44 (0)20 3660 8427

Courrier électronique: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)