



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 decembrie 2014
EMA/785229/2014

Agenția Europeană pentru Medicamente a finalizat evaluarea medicamentelor pe bază de polimixine

Au fost emise recomandări pentru utilizarea în siguranță la pacienții cu infecții grave rezistente la antibioticele standard

La 23 octombrie 2014, Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a finalizat evaluarea siguranței și eficacității produselor care conțin antibioticele colistină sau colistimetat de sodiu (cunoscute sub numele de polimixine) și a recomandat modificări în informațiile referitoare la produs ale acestora pentru utilizarea în siguranță în tratamentul infecțiilor grave rezistente la antibioticele standard.

Produsele pe bază de polimixine sunt disponibile din anii '60, însă utilizarea lor a scăzut rapid datorită disponibilității antibioticelor cu mai puține efecte secundare potențiale. Parțial din cauza utilizării sale limitate, colistimetatul de sodiu și-a menținut activitatea împotriva mai multor bacterii care au devenit rezistente la antibioticele utilizate frecvent. Acest lucru a condus la o revenire recentă la utilizarea polimixinelor la pacienții pentru care existau puține alte opțiuni de tratament. Cu toate acestea, experiența actuală a determinat apariția unor preocupări cu privire necesitatea posibilă a actualizării informațiilor existente referitoare la produs, în special a celor referitoare la dozare și la modul în care medicamentul este gestionat de organism (farmacocinetică). Prin urmare, Comisia Europeană a solicitat EMA să evalueze datele disponibile și să formuleze recomandări privind necesitatea modificării autorizațiilor de introducere pe piață pentru aceste medicamente și modificarea corespunzătoare a informațiilor referitoare la produs.

Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al agenției a evaluat datele disponibile cu privire la farmacocinetica, eficacitatea și siguranța acestor medicamente. Evaluarea a avut în vedere produsele care conțin colistimetat de sodiu, cu administrare injectabilă sau prin inhalare sub formă de lichid în plămâni (uz sistemic), care în organism sunt transformate în substanța activă colistină. Această evaluare nu a inclus produsele cu administrare orală (care conțin, în principal, colistină și care nu sunt absorbite în organism în cantități semnificative, ci acționează local, la nivelul intestinelor) și nici pe cele cu aplicare externă.

CHMP a concluzionat că injectarea sau perfuzarea (picurarea în venă a) colistimetatului de sodiu trebuie rezervată pentru tratamentul infecțiilor grave provocate de bacteriile sensibile, la pacienții pentru care alte opțiuni de tratament sunt limitate. Medicamentul trebuie administrat, când este posibil, în asociere cu un alt antibiotic adecvat. Comitetul a recomandat ca dozele să fie exprimate întotdeauna în unități internaționale (UI), însă deoarece dozele de colistimetat de sodiu pot fi exprimate în diferite moduri, în informațiile referitoare la produs trebuie inclus un tabel de conversie.



Pacienților grav bolnavi trebuie să li se administreze o doză inițială mai mare (doză de încărcare), pentru a se asigura mai rapid un nivel eficace de antibiotic în organism. Cu toate că datele au fost foarte limitate, comitetul a recomandat doze pentru utilizarea la pacienții cu probleme renale și la copii și adolescenți și a oferit orientări privind dozarea la adulți când medicamentul este administrat direct în lichidul care înconjoară creierul sau măduva spinării (injecție intratecală sau intraventriculară).

De asemenea, CHMP a concluzionat că este posibil ca medicamentul colistimetat de sodiu să poată fi administrat prin inhalare sau printr-un nebulizator pentru tratarea infecțiilor de durată (cronice) cu bacteria *Pseudomonas aeruginosa* la pacienții cu fibroză chistică. (Produsele destinate inhalării sub formă de pulbere uscată au un mod de dozare și o distribuție diferite în organism și nu au fost afectate de concluziile acestei evaluări.)

Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care a emis o decizie finală valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene, la 16 decembrie 2014.

Informații pentru pacienți

- Colistina și colistimetatul de sodiu sunt antibiotice mai vechi (care aparțin clasei numite polimixine) care se utilizează uneori pentru infecțiile care au devenit rezistente la tratamentele mai noi. Colistimetatul de sodiu se administrează prin injecție sau inhalare, iar în organism acesta se transformă în colistină.
- Au fost evaluate informațiile disponibile privind colistimetatul de sodiu și au fost emise recomandări privind utilizarea în siguranță și dozarea adecvată a acestuia.
- Injecția sau perfuzarea (picurarea în venă a) colistimetatului de sodiu trebuie utilizată numai pentru tratarea pacienților cu infecții grave pentru care există puține alte opțiuni de tratament, de obicei în asociere cu un alt antibiotic. De asemenea, colistimetatul de sodiu poate fi inhalat sub formă de vapori de lichid pentru tratarea infecțiilor pulmonare la pacienții cu fibroză chistică.
- Informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin colistimetat de sodiu vor fi actualizate în funcție de necesități pentru a ține cont de aceste recomandări.
- Pacienții care au întrebări cu privire la tratamentul care li se aplică trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului.

Informații pentru personalul medical

Recomandările agenției se bazează pe o evaluare a datelor clinice, farmacologice și farmacocinetice disponibile, cu toate că încă mai există lacune importante, în special în ceea ce privește farmacocinetica la grupele speciale de pacienți, cum sunt copiii și adolescenții și pacienții cu insuficiență renală. Este posibil ca cercetările în curs de desfășurare să ofere informații suplimentare privind farmacodinamica și farmacocinetica acestor medicamente pentru a îmbunătăți fundamentarea dozelor care stau la baza oricăror recomandări privind dozele. Cu toate acestea, s-a considerat că, între timp, informațiile referitoare la produs trebuie actualizate la nivelul întregii Uniuni Europene pentru a reflecta cunoștințele actuale.

- Dozele trebuie exprimate întotdeauna în UI de colistimetat de sodiu. Pentru a aborda diferențele în modul de exprimare a concentrației colistimetatului de sodiu și colistinei în UE și în alte regiuni, cum ar fi SUA și Australia, diferențe care au dus la erori de raportare în literatura medicală și ar putea duce, în mod potențial, la erori grave de medicație, în informațiile referitoare la produs va fi inclus următorul tabel:

Colistimetat de sodiu (UI)	Colistimetat de sodiu (mg)	Activitatea colistinei bază (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

- Colistimetatul de sodiu administrat **intravenos** este indicat la adulți și la copii și adolescenți, inclusiv nou-născuți, pentru tratamentul infecțiilor grave provocate de agenții patogeni gram-negativi aerobi la pacienții cu opțiuni limitate de tratament. Ori de câte ori este posibil, trebuie avută în vedere administrarea concomitentă cu un alt agent antibacterian.
- Dozarea trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de tratament relevante. Pe baza dovezilor limitate existente, doza recomandată la adulți este de 9 milioane UI zilnic, divizată în 2 sau 3 prize, administrată ca perfuzie intravenoasă lentă; la pacienții grav bolnavi, trebuie administrată o doză de încărcare de 9 milioane UI. La pacienții cu insuficiență renală, dozele trebuie reduse în funcție de clearance-ul creatininei.
- La copii și adolescenți, doza recomandată este de 75 000 până la 150 000 UI/kg zilnic, divizată în 3 prize.
- Colistimetatul de sodiu administrat intravenos nu traversează bariera hemato-encefalică într-o măsură semnificativă. Atunci când este cazul, la adulți se recomandă doze de 125 000 UI pentru administrarea intraventriculară și nu mai mult de atât pentru administrarea intratecală.
- Utilizarea colistimetatului de sodiu administrat intravenos în asociere cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic sau neurotoxic trebuie realizată cu o atenție deosebită.
- Atunci când se administrează prin **inhalare**, pot fi utilizate soluții de colistimetat de sodiu pentru gestionarea infecțiilor pulmonare cronice provocate de *Pseudomonas aeruginosa* la adulți și la copii și adolescenți cu fibroză chistică. Doza recomandată la adulți este de 1 până la 2 milioane UI, administrată de 2 până la 3 ori pe zi, iar la copii și adolescenți de 0,5 până la 1 milion UI de două ori pe zi, ajustată în funcție de severitatea afecțiunii și de răspunsul pacientului.

În prezent, este în curs de desfășurare o evaluare paralelă, care urmărește calitatea produselor și modul în care este măsurată și testată concentrația de colistimetat de sodiu, iar după finalizare aceasta poate determina modificări suplimentare ale informațiilor referitoare la produs.

Mai multe despre medicament

Polimixinele sunt un grup de antibiotice care include colistina și colistimetatul de sodiu (un „precursor” care în organism se transformă în colistină), care sunt disponibile în UE din anii '60 pentru tratamentul infecțiilor sensibile. În prezent, produsele care conțin colistimetat de sodiu destinate utilizării prin injecție sau inhalare sub formă de soluție sau aerosol (inhalare prin nebulizator) sunt autorizate sub diferite denumiri comerciale în Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia,

¹ Concentrația nominală a substanței active = 12 500 UI/mg

Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Malta, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Spania, Suedia și Regatul Unit. În plus, colistimetatul de sodiu a fost autorizat în UE pentru inhalare sub formă de pulbere uscată sub denumirea comercială de Colobreathe.

Mai multe despre procedură

Evaluarea medicamentelor pe bază de polimixine a fost inițiată la 16 septembrie 2013, la solicitarea Comisiei Europene, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE. Colistina și precursorul său, colistimetatul de sodiu, sunt singurele polimixine autorizate pentru uz clinic în UE, iar evaluarea s-a limitat la produsele utilizate prin injectare sau inhalare (toate sub formă de colistimetat de sodiu).

Produsele care conțin colistină sunt disponibile pentru uz oral sau pentru aplicare externă, însă nu sunt incluse în această evaluare, întrucât nu se consideră că produc cantități semnificative de substanță activă în organism.

Evaluarea acestor date a fost realizată de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP), responsabil pentru toate problemele care privesc medicamentele de uz uman, care le-a analizat și a formulat avizul final al agenției. Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care a emis o decizie finală valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene, la 16 decembrie 2014.

De asemenea, în prezent, este în curs de desfășurare o evaluare paralelă în temeiul articolului 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, care urmărește calitatea produselor și modul în care este măsurată și testată concentrația de colistimetat de sodiu, iar după finalizare aceasta poate determina modificări suplimentare ale informațiilor referitoare la produs.

[Contactați-l pe atașatul nostru de presă](#)

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu