

16 de diciembre de 2014
EMA/785229/2014

La Agencia Europea de Medicamentos completa la revisión de los medicamentos a base de polimixina

Recomendaciones acordadas para un uso seguro en pacientes con infecciones graves resistentes a los antibióticos convencionales

El 23 de octubre de 2014 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) completó una revisión de la seguridad y la eficacia de los productos que contienen colistina o colistimetato de sodio (conocidos como polimixinas) y recomendó introducir modificaciones en la información sobre el producto para garantizar el uso seguro en el tratamiento de las infecciones graves resistentes a los antibióticos convencionales.

Los productos a base de polimixina se encuentran disponibles desde la década de 1960, pero su uso ha disminuido rápidamente debido a la disponibilidad de antibióticos con efectos potencialmente menos adversos. Debido en parte a este uso más limitado, el colistimetato de sodio ha preservado su actividad frente a una serie de bacterias que se han vuelto resistentes a los antibióticos habitualmente utilizados. Esto ha llevado en los últimos años a un renovado uso de las polimixinas en pacientes con opciones terapéuticas limitadas. Sin embargo, la experiencia vigente ha suscitado el temor de que la información sobre el producto, en particular en lo que se refiere a la dosis y al modo en que el cuerpo procesa el medicamento (farmacocinética), precisaría actualización. En consecuencia, la Comisión Europea solicitó a la EMA revisar los datos disponibles y formular recomendaciones sobre si habrían de cambiarse las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos y modificarse en consecuencia la información sobre el producto.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia revisó los datos disponibles sobre la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de estos medicamentos. La revisión examinó los productos administrados mediante inyección o mediante inhalación en forma líquida a los pulmones (uso sistémico) que contienen colistimetato de sodio, el cual se transforma en el organismo en la sustancia activa colistina. La revisión no tuvo en cuenta los productos administrados por vía oral (que contienen principalmente colistina y que el organismo no absorbe en cantidades significativas, aunque actúan a nivel local en el intestino) ni los de aplicación tópica.

El CHMP concluyó que la inyección o la infusión (goteo) de colistimetato de sodio deben reservarse para el tratamiento de infecciones graves provocadas por bacterias sensibles, en pacientes cuyas opciones terapéuticas son limitadas. El medicamento debe administrarse cuando sea posible con otro antibiótico adecuado. El Comité recomendó expresar siempre las dosis en unidades internacionales (UI) pero, dado que las dosis de colistimetato de sodio pueden expresarse de maneras distintas, en la

información sobre el producto debe incluirse una tabla de conversión. A los pacientes en estado crítico se les debe administrar una dosis inicial superior (dosis de carga) para que el nivel eficaz del antibiótico en el organismo se alcance más rápidamente. Pese a disponer de datos muy limitados, el Comité recomendó dosis para pacientes con problemas renales y niños, y ofreció una guía posológica para adultos cuando se administra directamente en el líquido cefalorraquídeo (inyección intratecal o intraventricular).

El CHMP llegó a la conclusión de que el colistimetato de sodio también puede administrarse por inhalación o mediante un nebulizador para tratar las infecciones crónicas provocadas por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. (Los productos para inhalación en forma de polvo seco presentan una pauta posológica y una distribución en el organismo distintas, y no se ven afectados por las conclusiones de la revisión.)

El dictamen del CHMP fue remitido a la Comisión Europea, que adoptó una decisión final válida en toda la UE el 16 de diciembre de 2014.

Información para los pacientes

- La colistina y el colistimetato de sodio son antibióticos antiguos (de la clase denominada polimixinas) utilizados ocasionalmente para tratar infecciones provocadas por bacterias que se han vuelto resistentes a tratamientos más recientes. El colistimetato de sodio se administra mediante inyección o por inhalación y se transforma en colistina en el organismo.
- Se ha revisado la información disponible sobre el colistimetato de sodio y se han formulado recomendaciones para un uso seguro y sobre las dosis adecuadas.
- La inyección o la infusión (goteo) de colistimetato de sodio solo debe utilizarse para tratar infecciones graves en pacientes que apenas cuentan con otras opciones de tratamiento, normalmente combinada con otro antibiótico. El colistimetato de sodio también puede inhalarse en forma de líquido nebulizado para tratar infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística.
- La información sobre el producto de los medicamentos que contienen colistimetato de sodio se actualizará de forma que se tengan en cuenta estas recomendaciones.
- Los pacientes que tengan dudas sobre su tratamiento deben consultar a su médico o farmacéutico.

Información para los profesionales sanitarios

Las recomendaciones de la Agencia se basan en una revisión de los datos clínicos, farmacológicos y farmacocinéticos disponibles, aunque subsisten lagunas importantes, sobre todo en lo que se refiere a la farmacocinética en poblaciones especiales como los niños y los pacientes con insuficiencia renal. Las investigaciones en curso pueden proporcionar más información sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de estos medicamentos, de manera que cualquier recomendación posológica se apoye en pruebas más empíricas. Sin embargo, se consideró que, entre tanto, la información sobre el producto debía actualizarse en toda la UE para reflejar los conocimientos actuales.

- Las dosis deben expresarse siempre en UI de colistimetato de sodio. Para abordar las distintas formas en que se expresan las concentraciones de colistimetato de sodio y de colistina en la UE y en otros países como EE. UU. y Australia, que han llevado a errores en los informes publicados en la bibliografía científica y podrían provocar graves errores médicos, en la información sobre el producto se incluirá la siguiente tabla:

Colistimetato de sodio (UI)	Colistimetato de sodio (mg)	Actividad de 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

- El colistimetato de sodio **intravenoso** está indicado en adultos y niños, incluidos neonatos, para el tratamiento de infecciones graves provocadas por patógenos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones terapéuticas limitadas. Se debe tener en cuenta la coadministración con otro agente antibacteriano siempre que sea posible.
- La pauta posológica debe ajustarse a las directrices terapéuticas pertinentes. Teniendo en cuenta las limitadas pruebas de que se dispone, la posología recomendada en adultos es de 9 millones de UI diarias divididas en 2 o 3 dosis, administradas como infusión intravenosa lenta; en pacientes en estado crítico se administrará una dosis de carga de 9 millones de UI. Las dosis se reducirán en función de la depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia renal.
- En niños, la posología aconsejada es de 75 000 a 150 000 UI/kg diariamente, divididas en 3 dosis.
- El colistimetato de sodio intravenoso no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas. Cuando esté indicado, la dosis recomendada en adultos es de 125 000 UI para administración intraventricular y una cantidad no superior para la administración intratecal.
- El uso de colistimetato de sodio intravenoso junto con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos o neurotóxicos debe llevarse a cabo extremando precauciones.
- Cuando se administra **por inhalación**, las soluciones de colistimetato de sodio pueden utilizarse para el tratamiento de las infecciones pulmonares crónicas provocadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos y niños con fibrosis quística. La posología recomendada en adultos es de 1 a 2 millones de UI administradas 2 o 3 veces al día, y en niños, de 0,5 a 1 millón de UI dos veces al día, ajustada en función de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta.

Al mismo tiempo, se está llevando a cabo actualmente una revisión de la calidad de los productos y de la forma en que se mide y somete a ensayo el colistimetato de sodio, la cual, una vez finalizada, puede conducir a más cambios en la información sobre el producto.

Más información sobre el medicamento

Las polimixinas son un grupo de antibióticos que comprende la colistina y el colistimetato de sodio (un «profármaco» que se transforma en colistina en el organismo); están disponibles en la UE desde la década de 1960 para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles. Actualmente los productos que contienen colistimetato de sodio para uso mediante inyección o por inhalación como solución o como nebulizado están aprobados con diferentes nombres comerciales en Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Estonia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda,

¹ Potencia nominal del fármaco = 12 500 UI/mg .

Italia, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, España, Suecia y Reino Unido. Además, el colistimetato de sodio se ha aprobado en la UE para inhalación en forma de polvo seco con el nombre comercial Colobreathe.

Más información sobre el procedimiento

La evaluación de los medicamentos a base de polimixina comenzó el 16 de septiembre de 2013 a solicitud de la Comisión Europea, conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE. La colistina y su profármaco colistimetato de sodio son las únicas polimixinas aprobadas para uso clínico en la UE, y la revisión se ha limitado a los productos administrados mediante inyección o por inhalación (todos ellos formulados como colistimetato de sodio).

También existen productos que contienen colistina para uso oral o para aplicación tópica, pero no se han incluido en esta revisión, ya que se considera que en estas presentaciones no se liberan cantidades significativas de la sustancia activa en el organismo.

La revisión de estos datos corrió a cargo del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), responsable de los aspectos relacionados con los medicamentos de uso humano, que los estudió y formuló el dictamen final de la Agencia. El dictamen del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que adoptó una decisión final válida para toda la UE el 16 de diciembre de 2014.

Al mismo tiempo, se está llevando a cabo actualmente, conforme al artículo 5, apartado 3 del Reglamento (CE) N° 726/2004, una revisión de la calidad de los productos y de la forma en que se mide y somete a ensayo el colistimetato de sodio, la cual, una vez finalizada, puede conducir a más cambios en la información sobre el producto.

Contacto con nuestro responsable de la Oficina de Prensa

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

Correo electrónico: press@ema.europa.eu