

16 dicembre 2014
EMA/785229/2014

L'Agenzia europea per i medicinali completa il riesame dei medicinali contenenti polimixine

Formulate raccomandazioni per l'impiego sicuro nei pazienti con infezioni gravi resistenti agli antibiotici standard

In data 23 ottobre 2014 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha completato un riesame della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali contenenti gli antibiotici colistina o colistimetato sodico (noti come polimixine) e ha raccomandato la modifica alle rispettive informazioni sul prodotto, al fine di garantirne l'uso sicuro nel trattamento di infezioni gravi resistenti agli antibiotici standard.

I medicinali a base di polimixine sono disponibili dagli anni '60, ma il loro impiego è rapidamente diminuito dopo l'introduzione di antibiotici con minori effetti indesiderati potenziali. In parte a causa di quest'uso limitato, il colistimetato sodico si è mantenuto attivo nei confronti di una serie di batteri divenuti resistenti agli antibiotici comunemente utilizzati. Ciò ha portato negli ultimi anni a una ripresa dell'utilizzo di polimixine nei pazienti per i quali le opzioni sono limitate. L'esperienza attuale ha tuttavia sollevato timori riguardo alla possibile necessità di aggiornare le informazioni sul prodotto, in particolare riguardo alla posologia e al comportamento del medicinale nell'organismo (farmacocinetica). La Commissione europea ha perciò chiesto all'EMA di riesaminare i dati disponibili e di formulare raccomandazioni in merito all'eventuale necessità di modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali e di aggiornare adeguatamente le informazioni sul prodotto.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha riesaminato i dati esistenti in merito a farmacocinetica, efficacia e sicurezza di questi medicinali. Il riesame ha preso in considerazione i medicinali somministrati per iniezione o inalati in forma liquida nei polmoni (uso sistemico) che contengono colistimetato sodico, convertito poi nell'organismo nel principio attivo colistina. I medicinali assunti per via orale (che contengono principalmente colistina e non vengono assorbiti in misura significativa nell'organismo, ma agiscono localmente nell'intestino) e quelli per applicazione esterna non sono stati oggetto di questo riesame.

Il CHMP ha concluso che l'iniezione o l'infusione (flebo) di colistimetato sodico deve essere riservata al trattamento di infezioni gravi dovute a 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 di esprimere sempre le dosi in unità internazionali (UI); tuttavia, poiché le dosi di colistimetato sodico possono essere espresse in modalità diverse, nelle informazioni sul prodotto deve essere inserita una tabella di conversione. Ai pazienti in condizioni

critiche deve essere somministrata una dose iniziale più elevata (dose di carico), per fornire un livello efficace dell'antibiotico nell'organismo più rapidamente. Sebbene i dati fossero molto limitati, il comitato ha raccomandato le dosi da utilizzare nei pazienti con problemi renali e nei bambini e ha fornito indicazioni sulla posologia negli adulti, in caso di somministrazione diretta nel liquido che avvolge il cervello o il midollo spinale (iniezione intratecale o intraventricolare).

Il CHMP ha concluso che il colistimetato sodico può essere somministrato anche per inalazione o in un nebulizzatore per il trattamento delle infezioni persistenti (croniche) sostenute dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti affetti da fibrosi cistica. (I medicinali per inalazione sotto forma di polvere secca hanno una posologia e una distribuzione nell'organismo diverse e non sono stati interessati dalle conclusioni del riesame).

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che, in data 16 dicembre 2014, ha adottato una decisione definitiva valida in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- La colistina e il colistimetato sodico sono antibiotici di vecchia data (appartenenti alla classe denominata polimixine), a volte utilizzati per infezioni divenute resistenti ai trattamenti più recenti. Il colistimetato sodico viene somministrato per iniezione o inalazione e si trasforma in colistina nell'organismo.
- Le informazioni disponibili sul colistimetato sodico sono state riviste e sono state formulate raccomandazioni per un impiego sicuro e un dosaggio appropriato.
- L'iniezione o l'infusione (flebo) di colistimetato sodico deve essere utilizzata solo per il trattamento di infezioni gravi, nei pazienti con poche altre opzioni terapeutiche, di norma in associazione con un altro antibiotico. Il colistimetato sodico può essere inalato anche come liquido nebulizzato, per il trattamento di infezioni polmonari nei pazienti affetti da fibrosi cistica.
- Le informazioni sul prodotto per i medicinali contenenti colistimetato sodico saranno aggiornate come necessario per tenere conto di queste raccomandazioni.
- Per qualsiasi domanda in merito al loro trattamento, i pazienti devono consultare il medico o il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

Le raccomandazioni dell'Agenzia si basano su un riesame dei dati clinici, farmacologici e farmacocinetici disponibili, anche se permangono lacune significative, in particolare per quanto concerne la farmacocinetica in popolazioni speciali, come i bambini e i pazienti con insufficienza renale. Le ricerche attualmente in corso potranno fornire ulteriori informazioni sulla farmacodinamica e sulla farmacocinetica di questi medicinali, al fine di migliorare la base di evidenze su cui si fonda qualsiasi raccomandazione posologica. Si è ritenuto, tuttavia, che nel frattempo le informazioni sul prodotto dovessero essere aggiornate in tutta l'UE in linea con le conoscenze attuali.

- Le dosi devono essere sempre espresse in UI di colistimetato sodico. Per risolvere le divergenze nel modo in cui il dosaggio di colistimetato sodico e colistina viene espresso nell'UE e in altre regioni, quali gli Stati Uniti e l'Australia, che hanno condotto ad errori di presentazione nella letteratura medica e che potrebbero comportare errori terapeutici gravi, nelle informazioni sul prodotto sarà inserita la tabella seguente:

Colistimetato sodico (UI)	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

- Il colistimetato sodico **per via endovenosa** è indicato negli adulti e nei bambini, compresi i neonati, per il trattamento d'infezioni gravi sostenute da patogeni aerobi Gram-negativi nei pazienti con limitate opzioni terapeutiche. Deve essere presa in considerazione la possibilità di somministrare in concomitanza un altro agente antibatterico, ove possibile.
- Il dosaggio deve essere conforme agli orientamenti terapeutici pertinenti. Sulla base delle scarse prove disponibili, la dose raccomandata negli adulti è di 9 milioni UI al giorno, suddivisa in 2 o 3 dosi somministrate come infusione endovenosa lenta; nei pazienti critici deve essere somministrata una dose di carico di 9 milioni UI. Nei pazienti con insufficienza renale le dosi devono essere ridotte sulla base della clearance della creatinina.
- Nei bambini la dose suggerita è compresa tra 75 000 e 150 000 UI/kg al giorno, suddivisa in 3 dosi.
- Il colistimetato sodico per via endovenosa non attraversa la barriera ematoencefalica in misura significativa. Ove opportuno, si raccomandano dosi per adulti di 125 000 UI per la somministrazione intraventricolare e non oltre tale dose per la somministrazione intratecale.
- L'uso di colistimetato sodico per via endovenosa unitamente ad altri medicinali potenzialmente nefrotossici o neurotossici richiede grande cautela.
- Le soluzioni di colistimetato sodico somministrate **per inalazione** possono essere utilizzate per la gestione delle infezioni polmonari croniche dovute a *Pseudomonas aeruginosa*, negli adulti e nei bambini affetti da fibrosi cistica. La dose raccomandata negli adulti è compresa tra 1 e 2 milioni UI, somministrate 2-3 volte al giorno, e nei bambini tra 0,5 e 1 milione UI due volte al giorno, aggiustata in base alla gravità dell'affezione e alla risposta.

È attualmente in corso un riesame parallelo, che riguarda la qualità dei medicinali e il modo in cui viene misurata e testata la potenza del colistimetato sodico; tale riesame, una volta completato, potrà comportare ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto.

Informazioni aggiuntive sul medicinale

Le polimixine sono un gruppo di antibiotici comprendente colistina e colistimetato (un "profarmaco" che viene convertito in colistina nell'organismo), disponibili nell'UE dagli anni '60 per il trattamento delle infezioni da patogeni sensibili. Attualmente i medicinali contenenti colistimetato sodico da somministrare per iniezione o per inalazione sotto forma di soluzione o nebulizzato sono approvati con varie denominazioni commerciali in Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Danimarca, Estonia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Repubblica

¹ Potenza nominale della sostanza farmaceutica = 12 500 UI/mg.

Ceca, Regno Unito, Romania, Slovacchia, Spagna, Svezia e Ungheria. Inoltre, il colistimetato sodico è stato approvato nell'UE per inalazione come polvere secca, con la denominazione commerciale Colobreathe.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

Il riesame dei medicinali a base di polimixine è stato avviato il 16 settembre 2013 su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Colistina e il suo profarmaco colistimetato sodico sono le uniche polimixine approvate per l'uso clinico nell'UE e il riesame si è limitato ai medicinali utilizzati per iniezione o inalazione (tutti formulati come colistimetato sodico).

I medicinali contenenti colistina sono disponibili per l'uso orale o per l'applicazione esterna, ma non sono oggetto di questo riesame poiché non si ritiene che essi producano quantità significative di principio attivo nell'organismo.

Il riesame di questi dati è stato eseguito dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile di tutte le questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che li ha considerati e ha formulato il parere finale dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che, in data 16 dicembre 2014, ha adottato una decisione definitiva valida in tutta l'UE.

È attualmente in corso un riesame parallelo ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 726/2004, che riguarda la qualità dei medicinali e il modo in cui viene misurata e testata la potenza del colistimetato sodico; tale riesame, una volta completato, potrà comportare ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto.

Per contattare il nostro addetto stampa

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu