

Приложение II

Научни заключения и основания за запазване на разрешенията за употреба или промяна в условията на разрешенията за употреба, както е приложимо

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на полимиксин-базирани продукти (вж. Приложение А и Приложение I)

Появата на мултирезистентни грам-отрицателни бактерии, причиняващи нозокомиални инфекции, е нарастващ проблем в световен мащаб. Ограничените терапевтични възможности са довели до повишаване на клиничната употреба на колистин, антибиотик от групата на полимиксините, разработен преди повече от 50 години, запазил активност срещу редица мултирезистентни патогени. Това вероятно се дължи на неговото ограничено парентерално приложение, поради наличието на по-безопасни терапевтични средства с по-слабо изразена невро- и нефротоксичност. Като последица, съществуващата предклинична и клинична фармакокинетична (ФК) и фармакодинамична (ФД) информация е ограничена, информацията за продукта не е била съществено актуализирана през годините и прилаганите днес режими на дозиране не се основават на надеждни ФК/ФД данни. Възможно, скорошният клиничен опит и медицинската литература подчертават спешната необходимост от актуализиране на информацията за продукта, по-специално показанията, препоръките за дозиране и ФК/ФД информация, както е подчертано от последните доклади за неоптималната ефикасност и появата на резистентност към колистин, в частност, когато се използва като монотерапия. В допълнение, различията по целия свят в изразяването на количеството на активното вещество в дозова единица и дозата на продуктите, съдържащи колистин, могат да доведат до лекарствени грешки и да изложат пациентите на риск.

Понастоящем полимиксините се причисляват към критично важните антимикробни средства и с оглед на важността за гарантиране на наличие на ефикасни и безопасни антибиотици, за да може ефективно да се отговори на заплахата, свързана с разпространението на антимикробната резистентност, на 16 септември 2013 г. Европейската комисия образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО на Съвета с искане CHMP да даде своето становище относно съотношението полза/риск на полимиксин-базираните продукти и необходимостта от регулаторни мерки.

CHMP реши, че най-голяма е медицинската нужда за високодозови продукти за парентерално и инхалаторно приложение и че обхватът на прегледа следва да се ограничи до тези лекарствени продукти. Обхватът на процедурата включва лекарствени продукти, разрешени за употреба по националната процедура и лекарствен продукт, разрешен за употреба по централизираната процедура, Colobreathe (сух прах за инхалация), с издадено разрешение за употреба през февруари 2012 г. В своята оценка CHMP преразглежда всички налични данни, включително заявления от притежатели на разрешение за употреба по време на процедурата и се консултира с работната група по фармакокинетика и работната група по инфекциозни заболявания.

Полмиксините са група естествено срещащи се антибиотици, които се произвеждат от бактерията *Paenibacillus polymyxa*. За клинична употреба в ЕС е одобрен само полимиксин Е (посочен като колистин). Клинично приложение имат две форми на колистин: колистин сулфат и неговият микробиологично неактивен прекурсор, колестиметат натрий (CMS). Колистин има относително високо ниво на токсичност, свързана с парентералното приложение, и затова CMS е разработен за парентерално и инхалаторно приложение. CMS за парентерално приложение е показан за лечение на тежки инфекции, причинени от грам-отрицателни патогени, а CMS за инхалаторно приложение е показан за лечение на хронични белодробни инфекции, причинени от *P. aeruginosa*, при пациенти с кистозна фиброза.

След като разглежда всички налични данни CHMP счита, че CMS и колистин представляват терапевтична възможност от решаващо значение в наличния арсенал на предписващите лекари, в контекста на лечението на инфекции, причинени от мултирезистентни грам-отрицателни

патогени. Преразгледани са голям брой ФК/ФД проучвания заедно с данни от клиничния опит и CHMP счита наличните данни за достатъчни, за да подкрепят преразглеждането на показанието както на продуктите за парентерално, така и на тези за инхалаторно приложение, в съответствие с клиничния опит и настоящите терапевтични насоки. Взето е решение, че колистин може да се използва без възрастови ограничения, но само за лечение на тежки инфекции. Основният проблем е да се запази ефикасността на колистин срещу мултирезистентните патогени и да се избегне селекцията на резистентност, произтичаща от монотерапията, затова CHMP одобри препоръките за едновременно прилагане на парентералната форма на колистин с други антибиотици. Цялостно е преразгледана и точката "Дозировка и начин на приложение" за всички субпопулации пациенти, за да се определят оптималните схеми на лечение за постигане на плазмени концентрации над критичните минимални инхибиращи концентрации. В частност CHMP счита, че трябва да се прилага натоварваща доза, за да се осигурят плазмени концентрации над минималната инхибираща концентрация от първото приложение. Данните обаче са изключително ограничени при определени популации от пациенти и в резултат на това не могат да се направят категорични препоръки за пациентите с бъбречно увреждане, пациентите, получаващи бъбречна заместителна терапия или тези с чернодробно увреждане. Значително ограничени са и данните за педиатричните пациенти.

CHMP преразглежда оптималния начин за изразяване на количеството на активното вещество в дозова единица, (за дадена маса или обем, или в %) и дозата на продуктите, съдържащи колистин и е на мнение, че предвид установената употреба на международните единици (IU) в клиничната практика на ЕС и в Европейската и Британската фармакопеи, концентрацията на активното вещество в информацията за продукта на CMS в ЕС трябва да продължи да бъде изразявана в IU. CHMP обаче въвежда таблица за превръщане на съдържанието на дозата между CMS, изразено в IU, CMS, изразено в mg и CBA, изразено в mg, за да се повиши осведомеността по отношение на различните начини за изразяване на количеството на активното вещество в дозова единица и дозата и да помогне на предписващите лекари, които получават допълнителна информация от литературата.

CHMP преразглежда и данните за нежеланите събития, наблюдавани при употребата на колистин, и се съгласява, че употребата на колистин за парентерално приложение се свързва с нефротоксичност и невротоксичност, но счита, че тези рискове трябва да бъдат съотнесени пропорционално към рисковете от основното заболяване и високата смъртност от лекуваните заболявания, и че те могат да бъдат задоволително облекчени чрез съобщения в кратката характеристика на продукта. Накрая, направени са обширни ревизии, за да се отразят настоящите фармакокинетични и фармакодинамични данни, включително актуализиране на граничните стойности на EUCAST и списъка на възприемчивите видове. Направени са съответни промени и в листовките.

В заключение CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск на полимиксин-базираните продукти, включени в обхвата на настоящата процедура, остава положително, при условие, че в тяхната информация за продукта, както е приложимо, се направят промени, съгласно посоченото в приложение III на становището. По отношение на продукта Colobreathe, разрешен за употреба по централизираната процедура, CHMP счита информацията за продукта за актуална, без необходимост от преразглеждане.

Следователно за лекарствените продукти, посочени в приложение I, CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението за употреба, за които съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в приложение III на становището. За Colobreathe, посочен в приложение A, CHMP препоръчва запазване на разрешението за употреба, без каквито и да било промени в условието на разрешението за употреба.

1. Основания за запазване и промяна в условията на разрешението за употреба, както е приложимо

Като се има предвид, че

- съществуващите предклинични и клинични данни и информацията за продукта, включително показанията, препоръките за дозиране и фармакокинетичната и фармакодинамична информация за полимиксин-базирани продукти в ЕС не са актуални или не се основават на надеждни данни, както е посочено в скорошните съобщения за неоптимална ефикасност и поява на резистентност към колистин,
- CHMP извършва оценка на съотношението полза/риск на полимиксин-базирани продукти в съответствие с член 31 от Директива 2001/83/ЕО, преразглеждайки всички налични данни, включително отговорите, представени от притежателите на разрешения за употреба по време на процедурата и препоръките от работните групи по фармакокинетика и инфекциозни болести,
- CHMP счита, че колистиметат натрий и колистин представляват решаваща терапевтична възможност в контекста на лечението на инфекции, причинени от мултирезистентни грам-отрицателни патогени.
- CHMP счита, че дозата и количеството на активното вещество в дозова единица на полимиксин-базирани продукти следва да продължат да се изразяват в международни единици,
- CHMP счита, че наличните данни са достатъчни, за да подкрепят преразглеждането на показанието както на лекарствените продукти за парентерално приложение, така и на тези за инхалаторно приложение в съответствие с клиничния опит и настоящите терапевтични насоки,
- CHMP счита, че рисковете от нефро- и невротоксичност, наблюдавани с колистин за парентерално приложение, трябва да бъдат съотнесени пропорционално към риска от основното заболяване и високата смъртност от лекуваните заболявания, и че те могат да бъдат задоволително облекчени чрез предупреждения и препоръки в кратката характеристика на продукта,
- CHMP преразглежда основно кратката характеристика на продукта, за да се отразят настоящите фармакокинетични и фармакодинамични данни, включително актуализиране на граничните стойности на EUCAST и списъка на възприемчивите видове.

Комитетът, като следствие, заключава, че съотношението полза/риск на полимиксин-базирани продукти, включени в обхвата на настоящата процедура, остава положително при нормални условия на употреба, като се вземат предвид приетите промени в информацията за продукта, както е приложимо.