



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 декември 2014 г.
EMA/785229/2014

Европейската агенция по лекарствата завърши прегледа на полимиксин-базираните лекарства

Публикувани са препоръки за безопасна употреба при пациенти със сериозни инфекции, резистентни към стандартни антибиотици

На 23 октомври 2014 г. Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) завърши преглед на безопасността и ефективността на продукти, съдържащи антибиотиките колистин или колистиметат натрий (познати като полимиксини) и препоръча промени в продуктовата информация, за да се гарантира безопасната употреба при лечението на сериозни инфекции, които са резистентни към стандартни антибиотици.

Полимиксин-базираните продукти се предлагат от 60-те години на XX в., но тяхната употреба бързо намалява поради наличието на антибиотици с по-малко потенциални нежелани реакции. Отчасти поради тази ограничена употреба колистиметат натрий запазва действието си срещу няколко бактерии, които са станали резистентни към често използваните антибиотици. През последните години това води до възраждане на употребата на полимиксини при пациенти, за които има малко други възможности. Въпреки това настоящият опит поражда опасения, че съществуващата продуктова информация, по-конкретно относно дозировката и начина, по който лекарството се обработва в организма (фармакокинетика), може да се нуждае от актуализиране. Ето защо Европейската комисия поиска от ЕМА да извърши преглед на наличните данни и да излезе с препоръки дали разрешенията за употреба на тези лекарства трябва да се променят и продуктовата информация съответно да се измени.

Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на Агенцията извърши преглед на наличните данни относно фармакокинетиката, ефективността и безопасността на тези лекарства. Прегледът взема предвид продуктите за инжекционно приложение или за инхалиране като течност в белите дробове (системно приложение), съдържащи колистиметат натрий, който в организма се преобразува в активното вещество колистин. Настоящият преглед не включва приеманите през устата продукти (които съдържат основно колистин и не се абсорбират в организма в значителни количества, а действат локално в стомаха) и продуктите за външно приложение.

CHMP заключава, че инжекционното или инфузионно (капково) приложение на колистиметат натрий трябва да се запазят за лечението на сериозни инфекции, дължащи се на чувствителни бактерии, при пациенти, за които другите възможности за лечение са ограничени. Лекарството трябва да се прилага с друг подходящ антибиотик, когато е възможно. Комитетът препоръчва



дозите винаги да се изразяват в международни единици (IU), но тъй като дозите колистиметат натрий могат да бъдат изразени по различни начини, в продуктовата информация трябва да се включи таблица за превръщане. На критично болни пациенти трябва да се приложи по-висока начална доза (натоварваща доза) за по-бързо осигуряване на ефективно ниво на антибиотика в организма. Въпреки че данните са много ограничени, Комитетът препоръчва дози за употреба при пациенти с бъбречни проблеми и при деца и предоставя насоки за дозировката при възрастни, когато дозата се прилага директно в течността, заобикаляща централния или гръбначния мозък (интратекална или интравентрикуларна инжекция).

CHMP заключава, че колистиметат натрий може също така да бъде приложен чрез инхалиране или в небулизатор за лечение на непрекъснати (хронични) инфекции с бактерията *Pseudomonas aeruginosa* при пациенти с кистозна фиброза. (Продуктите за инхалаторно приложение под формата на сух прах имат различна дозировка и разпределение в организма и не са засегнати от заключенията на прегледа.)

Становището на CHMP е изпратено до Европейската комисия, която издава окончателното решение, валидно в целия ЕС, на 16 декември 2014 г.

Информация за пациентите

- Колистин и колистиметат натрий са по-стари антибиотици (принадлежащи към класа, наречен полимиксини), които понякога се използват за инфекции, станали резистентни към по-нови лечения. Колистиметат натрий се прилага чрез инжекция или се инхалира и се преобразува в колистин в организма.
- Извършен е преглед на наличната информация относно колистиметат натрий и са изготвени препоръки за неговата безопасна употреба и подходяща дозировка.
- Инжекционното или инфузионно (капково) приложение на колистиметат натрий трябва да се използват само за лечение на сериозни инфекции при пациенти с малко други възможности за лечение, обикновено в комбинация с друг антибиотик. Колистиметат натрий може също така да се инхалира под формата на течна мъгла за лечение на белодробна инфекция при пациенти с кистозна фиброза.
- Продуктовата информация за лекарствата, съдържащи колистиметат натрий, ще бъде съответно актуализирана, за да се отразят тези препоръки.
- Пациентите, които имат някакви въпроси относно тяхното лечение, трябва да говорят със своя лекар или фармацевт.

Информация за здравните специалисти

Препоръките на Агенцията се основават на преглед на наличните клинични, фармакологични и фармакокинетични данни, въпреки че все още съществуват значителни пропуски, особено по отношение на фармакокинетиката при специални популации като деца и пациенти с бъбречно увреждане. Възможно е протичащите понастоящем проучвания да осигурят допълнителна информация относно фармакодинамиката и фармакокинетиката на тези лекарства, за да се подобри доказателствената база зад препоръките за дозировката. Въпреки това е счетено, че междувременно трябва да се актуализира продуктовата информация в ЕС, за да се отразят настоящите знания.

- Дозите трябва винаги да се изразяват в IU колистиметат натрий. За да се вземат предвид разликите в начина, по който се изразяват концентрациите на колистиметат натрий и

колистин в ЕС и други региони като САЩ и Австралия, което води до грешки в съобщаването в медицинската литература и потенциално може да доведе до сериозни терапевтични грешки, в продуктовата информация ще бъде включена следната таблица:

Колистиметат натрий (IU)	Колистиметат натрий (mg)	Активност на колистовата база (СВА) (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

- Колистиметат натрий за **интравенозно** приложение е показан при възрастни и деца, включително при новородени, за лечение на сериозни инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни патогени, при пациенти с ограничени възможности за лечение. Трябва да се обмисли съпровождащо приложение с друго антибактериално средство, когато това е възможно.
- Дозата трябва да отговаря на свързаните насоки за лечение. Въз основа на ограничените налични доказателства, препоръчителната доза при възрастни е 9 милиона IU дневно, в 2 или 3 отделни дози, приложени като бавна интравенозна инфузия. При критично болни пациенти трябва да се приложи натоварваща доза от 9 милиона IU. Дозите трябва да се намалят съгласно креатининовия клирънс при пациенти с бъбречно увреждане.
- При деца препоръчителната доза е от 75 000 до 150 000 IU/kg дневно, в 3 отделни дози.
- Приложеният интравенозно колистиметат натрий не преминава кръвно-мозъчната бариера в значителна степен. Където е подходящо, за възрастни се препоръчват дози от 125 000 IU за интравентрикуларно приложение и не повече от това за интратекално приложение.
- Приложението на колистиметат натрий с други медикаменти, които са потенциално нефротоксични или невротоксични, трябва да се осъществява с повишено внимание.
- Когато се прилагат **чрез инхалиране**, разтворите на колистиметат натрий могат да се използват за лечението на хронични белодробни инфекции, дължащи се на *Pseudomonas aeruginosa*, при възрастни и деца с кистозна фиброза. Препоръчителната доза при възрастни е 1 до 2 милиона IU за приложение 2 до 3 пъти дневно и при деца от 0,5 до 1 милион IU два пъти дневно, коригирано съгласно тежестта на заболяването и отговора.

Понастоящем протича паралелен преглед, разглеждащ качеството на продуктите и начина, по който се измерва и изследва силата на колистиметат натрий, и след завършването му може да се стигне до допълнителни промени в продуктовата информация.

Повече за лекарството

Полимиксините са група антибиотици, включваща колистин и колистиметат натрий („пролекарство“, което се преобразува в колистин в организма), налични в ЕС от 60-те години на

¹ Номинална сила на лекарственото вещество = 12 500 IU/mg.

XX в. за лечението на чувствителни инфекции. Понастоящем продуктите, съдържащи колистиметат натрий, за инжекционно приложение или за инхалаторно приложение под формата на разтвор или мъгла (небулизирани) са разрешени за употреба с различни търговски имена в Австрия, Белгия, България, Хърватия, Чешката република, Дания, Естония, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Ирландия, Италия, Люксембург, Малта, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Испания, Швеция и Обединеното кралство. В допълнение колистиметат натрий е разрешен за употреба в ЕС за инхалаторно приложение под формата на сух прах, с търговското име Colobreathe.

Повече за процедурата

Прегледът на полимиксин-базираните лекарства започва на 16 септември 2013 г. по искане на Европейската комисия, съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО. Колистин и неговото пролекарство колистиметат натрий са единствените полимиксини, разрешени за клинична употреба в ЕС, и прегледът е ограничен до продукти за инжекционно или инхалаторно приложение (всички формулирани като колистиметат натрий).

Продукти, съдържащи колистин, се предлагат за прием през устатата или за външно приложение, но не са включени в този преглед, тъй като се счита, че те не водят до значителни количества активно вещество в организма.

Прегледът на тези данни е извършен от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), отговорен за въпроси, касаещи лекарствата за хуманна употреба, който ги разглежда и формулира окончателното становище на Агенцията. Становището на CHMP е изпратено до Европейската комисия, която публикува окончателно решение, валидно в целия ЕС, на 16 декември 2014 г.

Също така понастоящем протича паралелен преглед по член 5(3) от Регламент (ЕО) № 726/2004, разглеждащ качеството на продуктите и начина, по който се измерва и изследва силата на колистиметат натрий, и след завършването му може да се стигне до допълнителни промени в продуктовата информация.

Свържете се с нашия пресцентър

Monika Benstetter

Тел. +44 (0)20 3660 8427

Ел. поща: press@ema.europa.eu