

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění zachování rozhodnutí o registraci nebo
případně změny podmínek rozhodnutí o registraci**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků na bázi polymyxinů (viz příloha A a příloha I)

Vznik multirezistentních gramnegativních bakterií, které vyvolávají nozokomiální infekce, je narůstajícím celosvětovým problémem. Omezené terapeutické možnosti vedly ke zvýšenému klinickému využití kolistinu, polymyxinového antibiotika vyvinutého před 50 lety, které si zachovalo účinnost proti řadě multirezistentních patogenů. K tomu došlo zřejmě díky jeho omezenému parenterálnímu užívání, danému existencí bezpečnějších, méně neurotoxických a nefrotoxických terapeutických možností. V důsledku toho jsou stávající preklinické a klinické farmakokinetické a farmakodynamické informace omezené, informace o přípravku nebyly řadu let významněji aktualizovány a dnes používané dávkovací režimy se nezakládají na průkazných farmakokinetických/farmakodynamických údajích. Poslední klinické zkušenosti a odborná literatura ve skutečnosti ukazují naléhavou potřebu aktualizace informací o přípravku, zejména indikací, doporučeného dávkování a farmakokinetických/farmakodynamických informací, což zdůrazňují nedávné zprávy o suboptimální účinnosti a vzniku rezistence na kolistin, zvláště při jeho podávání v monoterapii. Rozdíly ve vyjádření síly a dávky u přípravků obsahujících kolistin v různých částech světa mohou kromě toho vést k chybám při podávání léčivého přípravku a vystavovat pacienty rizikům.

Polymyxiny jsou v současné době na seznamu kriticky důležitých antimikrobiálních látek a vzhledem k významu zajištění dostupnosti účinných a bezpečných antibiotik v rámci účinné reakce na hrozbu, kterou představuje šíření antimikrobiální rezistence, zahájila Evropská komise dne 16. září 2013 postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor CHMP o vyjádření k poměru přínosů a rizik přípravků na bázi polymyxinů a k potřebě regulačních opatření.

Výbor CHMP rozhodl, že léčebná potřeba je největší u přípravků s vysokou dávkou pro parenterální a inhalační podání a že by rámec přezkoumání měl být omezen na tyto léčivé přípravky. Rámec postupu zahrnuje léčivé přípravky schválené národními postupy a centrálně schválený léčivý přípravek Colobreathe (suchý prášek k inhalaci), který byl schválen v únoru 2012. Během posuzování přezkoumal výbor CHMP všechny dostupné údaje včetně materiálů, jež během postupu předložili držitelé rozhodnutí o registraci, a konzultoval problematiku s pracovní skupinou pro farmakokinetiku a pracovní skupinou pro infekční onemocnění.

Polymyxiny jsou skupina přirozeně se vyskytujících antibiotik vytvářených bakterií *Paenibacillus polymyxa*. Ke klinickému využití je v EU schválen pouze polymyxin E (označovaný jako kolistin). Klinicky se používají dvě formy kolistinu: kolistin sulfát a jeho mikrobiologicky inaktivní proléčivo, sodná sůl kolistimethátu (CMS). Kolistin má při parenterálním podání relativně vysokou míru toxicity, a proto byl pro parenterální a inhalační podání vyvinut CMS. CMS pro parenterální podání je indikován k léčbě závažných infekcí vyvolaných gramnegativními patogeny a CMS pro inhalační podání je indikován k léčbě chronických plicních infekcí vyvolaných bakterií *P. aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou.

Po přezkoumání všech dostupných údajů výbor CHMP usoudil, že CMS a kolistin představují v arzenálu dostupném předepisujícím lékařům při léčbě infekcí vyvolaných multirezistentními gramnegativními patogeny kriticky důležitou terapeutickou možnost. Výbor CHMP přezkoumal velký počet farmakokinetických/farmakodynamických studií společně s údaji z klinických zkušeností a usoudil, že dostupné údaje jsou dostačující na podporu revizí indikace přípravků jak pro parenterální, tak pro inhalační podání, v souladu s klinickými zkušenostmi a současnými terapeutickými standardy. Bylo odsouhlaseno, že kolistin lze podávat bez věkového omezení, ale pouze k léčbě závažných infekcí. Klíčovým zájmem je zachování účinnosti kolistinu proti multirezistentním patogenům a zabránění selekci rezistentních kmenů v důsledku monoterapie. Výbor CHMP proto odsouhlasil doporučení pro souběžné podávání parenterálního kolistinu s jinými antibiotiky. Byl přezkoumán rovněž celý bod

dávkování a způsobu podávání u všech subpopulací pacientů s cílem definovat optimální léčebné režimy pro dosažení plazmatických koncentrací nad kritickou minimální inhibiční koncentrací. Výbor CHMP zejména usoudil, že k zajištění plazmatických koncentrací nad minimální inhibiční koncentrací je již od prvního podání třeba podávat nasycovací dávku. U některých populací pacientů byly ovšem údaje velmi omezené a v důsledku toho není možné vyvodit jednoznačná doporučení pro pacienty s poškozením ledvin, s terapií nahrazující funkce ledvin nebo s poškozením jater. Údaje byly zvláště omezené také u pediatrické populace.

Výbor CHMP přezkoumal optimální způsob vyjádření síly a dávky přípravků obsahujících polymyxiny a dospěl k názoru, že vzhledem k zavedenému používání mezinárodních jednotek (IU) v klinické praxi v EU a v evropském a britském lékopisu by se v informacích o přípravku v EU měly pro CMS i nadále k vyjádření dávky používat IU. Výbor CHMP ovšem zavedl i převodní tabulku pro obsah dávky mezi CMS v IU, CMS v mg a CBA (colistin base activity) v mg, aby rozšířil povědomí o různých způsobech vyjádření síly a dávky a usnadnil předepisujícím lékařům získávání dalších informací z literatury.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal údaje o nežádoucích příhodách pozorovaných při podávání kolistinu a souhlasil s tím, že použití kolistinu pro parenterální podání je spojeno s nefrotoxicitou a neurotoxicitou, přitom ale usoudil, že tato rizika je třeba posuzovat s ohledem na riziko, které představuje samo onemocnění, a na vysokou mortalitu spojenou s léčenými onemocněními a že rizika mohou být uspokojivým způsobem zmírněna informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku. Nakonec byly provedeny rozsáhlé revize zohledňující aktuální farmakokinetické a farmakodynamické údaje včetně aktualizace hraničních hodnot a seznamu citlivých druhů dle výboru EUCAST. Odpovídající změny byly provedeny také v příbalových informacích.

Závěrem dospěl výbor CHMP k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků na bázi polymyxinů zařazených do rámce tohoto přezkoumání zůstává příznivý za předpokladu provedení potřebných změn v informacích o přípravku, jak je stanoveno v příloze III ke stanovisku výboru. Ohledně centrálně schváleného přípravku Colobreathe výbor CHMP usoudil, že informace o přípravku jsou aktuální a revizi nevyžadují.

Proto u léčivých přípravků uvedených v příloze I výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci, přičemž příslušné části souhrnu údajů o přípravku a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III ke stanovisku výboru CHMP. U přípravku Colobreathe uvedeného v příloze A doporučil výbor CHMP zachovat rozhodnutí o registraci bez jakýchkoli změn podmínek rozhodnutí o registraci.

Zdůvodnění zachování a případně změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- stávající preklinické a klinické údaje a informace o přípravku včetně indikací, doporučeného dávkování a farmakokinetických a farmakodynamických informací u přípravků na bázi polymyxinů nejsou v EU aktuální nebo se neopírají o průkazná data, jak vyplývá z nedávných zpráv o suboptimální účinnosti a vzniku rezistence na kolistin;
- výbor CHMP po přezkoumání všech dostupných údajů včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci během postupu a doporučení pracovních skupin pro farmakokinetiku a infekční onemocnění provedl zhodnocení poměru přínosů a rizik přípravků na bázi polymyxinů podle článku 31 směrnice 2001/83/ES;
- výbor CHMP usoudil, že sodná sůl kolistimethátu a kolistin představují při léčbě infekcí vyvolaných multirezistentními gramnegativními patogeny kriticky důležitou terapeutickou možnost;

- výbor CHMP usoudil, že by dávka a síla přípravků na bázi polymyxinů měly být i nadále vyjadřovány v mezinárodních jednotkách;
- výbor CHMP usoudil, že dostupné údaje jsou dostačující na podporu revize indikace obou přípravků pro parenterální i inhalační podání v souladu s klinickými zkušenostmi a současnými terapeutickými standardy;
- výbor CHMP usoudil, že riziko nefrotoxicity a neurotoxicity pozorované u kolistinu pro parenterální podání je třeba posuzovat s ohledem na riziko, které představuje samo onemocnění, a na vysokou mortalitu spojenou s léčenými onemocněními a že rizika mohou být uspokojivým způsobem zmírněna pomocí upozornění a doporučení uvedených v souhrnu údajů o přípravku;
- výbor CHMP provedl rozsáhlé revize souhrnu údajů o přípravku zohledňující aktuální farmakokinetické a farmakodynamické údaje včetně aktualizace hraničních hodnot a seznamu citlivých druhů dle výboru EUCAST;

výbor dospěl následně k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků na bázi polymyxinů zařazených do rámce tohoto postupu je i nadále příznivý za normálních podmínek podávání a za předpokladu příslušných schválených změn v informacích o přípravku.