

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for opretholdelse af
markedsføringstilladelserne eller ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelserne, som relevant**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af polymyxinbaserede lægemidler (se bilag A og bilag I)

Fremkomsten af multiresistente gramnegative bakterier, der forårsager sygehusinfektioner, er et voksende problem i hele verden. Begrænsede behandlingsmuligheder har ført til øget klinisk anvendelse af colistin, et polymyxinantibiotikum, der er udviklet for mere end 50 år siden, men har bibeholdt aktiviteten mod en række multiresistente patogener, muligvis fordi det kun anvendes parenteralt i begrænset omfang, fordi der findes sikre behandlingsmuligheder, der er mindre neurotoksiske og nefrotoksiske. Som følge heraf er de foreliggende prækliniske, klinisk-farmakokinetiske og farmakodynamiske oplysninger begrænsede, produktinformationen er ikke blevet opdateret nævneværdigt i årenes løb, og de i dag anvendte doseringsregimer bygger ikke på pålidelige farmakokinetiske/farmakodynamiske data. De seneste kliniske erfaringer og den medicinske litteratur tyder da også på, at der er tvingende behov ajourføring af produktinformationen, navnlig indikationer, dosisanbefalinger og farmakokinetiske/farmakodynamiske oplysninger, således som det fremgår af nylige indberetninger om suboptimal effektivitet og udvikling af resistens over for colistin, navnlig når det anvendes som monoterapi. Desuden kan forskellene verden over i styrke- og dosisangivelse for colistinlægemidler medføre medicineringsfejl og bringe patienterne i risiko.

Polymyxiner er opført som kritisk vigtige antimikrobielle midler, og i betragtning af vigtigheden af at råde over virksomme og sikre antibiotika til imødegåelse af truslerne fra udbredelsen af antimikrobiel resistens indledte Europa-Kommissionen den 16. september 2013 en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2000/83/EF, idet Kommissionen anmodede CHMP om at fremsætte en udtalelse om benefit/risk-forholdet for polymyxinbaserede lægemidler og behovet for regulatoriske indgreb.

CHMP fastslog, at det medicinske behov var størst for højdosislægemidler til parenteral brug og inhalation, og at gennemgangen burde begrænses til sådanne lægemidler. Proceduren omfatter nationalt godkendte lægemidler og ét centralt godkendte lægemiddel, Colobreathe (tørt inhalationspulver), der blev godkendt i februar 2012. I sin vurdering gennemgik CHMP alle foreliggende data, herunder dem, der var indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse under proceduren, og herudover konsulterede udvalget arbejdsgruppen vedrørende farmakokinetik og arbejdsgruppen vedrørende infektionssygdomme.

Polymyxiner er en gruppe naturligt forekommende antibiotika, der produceres af bakterien *Paenibacillus polymyxa*. Kun polymyxin E (her benævnt colistin) er godkendt til klinisk brug i EU. Klinisk anvendes to forskellige former af colistin: colistinsulfat og det mikrobiologisk inaktive prodrug colistimethatnatrium (CMS). Colistin er forholdsvis toksisk ved parenteral administration, hvorfor CMS blev udviklet til parenteral brug og inhalationsbrug. CMS til parenteral brug er indiceret til behandling af alvorlige infektioner med gramnegative patogener, og CMS til inhalationsbrug er indiceret til behandling af kroniske lungeinfektioner med *P. aeruginosa* hos patienter med cystisk fibrose.

Efter gennemgang af alle foreliggende data fandt CHMP, at CMS og colistin er en essentiel del af de ordinerende lægers våben mod infektioner med multiresistente gramnegative patogener. Der blev gennemgået en lang række farmakokinetiske/farmakodynamiske undersøgelser foruden data fra kliniske erfaringer, og CHMP fandt de foreliggende data tilstrækkelige til at støtte en revision af indikationen for både parenterale lægemidler og inhalationslægemidler i henhold til de kliniske erfaringer og gældende behandlingsvejledninger. Det blev fastslået, colistin kan anvendes uden aldersbegrænsning, men kun til behandling af alvorlige infektioner. Et hovedanliggende er at bevare virkningen af colistin mod multiresistente patogener og undgå selektion af resistente organismer som følge af monoterapi, og CHMP vedtog derfor anbefalingerne for koadministration af parenteralt colistin sammen med andre antibiotika. Afsnittet om dosering og administration blev ligeledes revideret i sin

helhed for alle patientundergrupper for at fastlægge de optimale behandlingsregimer til opnåelse af plasmakoncentrationer over de kritiske mindste hæmmende koncentrationer. Herunder fandt CHMP, at der bør gives en støddosis for at sikre, at plasmakoncentrationerne er over den mindste hæmmende koncentration fra den allerførste administration. For visse patientpopulationer var data imidlertid ekstremt begrænsede; der kan derfor ikke fremsættes faste anbefalinger ved nedsat nyrefunktion, nyresubstitutionsbehandling eller nedsat leverfunktion. Også for pædiatriske patienter var data meget begrænsede.

CHMP gennemgik den optimale angivelsesmåde for styrke og dosis af lægemidler indeholdende polymyxin. Udvalget fandt, at internationale enheder (IE) fortsat burde anvendes i produktoplysningerne for CMS på baggrund af den almindeligt anerkendte anvendelse heraf i klinisk praksis i EU og i Ph Eur. og British Pharmacopoeia. CHMP indførte imidlertid en omregningstabel for dosis af CMS i IE, CMS i mg og CBA i mg for at udbrede kendskabet til de forskellige angivelsesmåder for styrke og dosis og gøre det lettere for de ordinerende læger at søge supplerende information i litteraturen. CHMP gennemgik desuden data om de iagttagne bivirkninger ved anvendelse af colistin og fastslog, at parenteral anvendelse af colistin er forbundet med nefrotoksicitet og neurotoksicitet, men at disse risici må afvejes mod risikoen fra den underliggende sygdom og den høje dødelighed ved de behandlede tilstande og kan afbødes tilfredsstillende gennem angivelser i produktresuméet. Endelig blev der foretaget omfattende revisioner, der afspejler de nuværende farmakokinetiske og farmakodynamiske data, herunder ajourføringer af EUCAST-afskæringspunkterne og fortegnelsen over følsomme arter. Tilsvarende ændringer blev foretaget af indlægssedlerne.

Som konklusion er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de polymyxinbaserede lægemidler omfattet af denne procedure fortsat er positivt under forudsætning af de respektive ændringer i produktoplysningerne, som fremgår af bilag III til udtalelsen. For det centralt godkendte lægemiddel Colobreathe fandt CHMP, at produktoplysningerne var ajour og ikke krævede revision.

CHMP anbefalede derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for de i bilag 1 omhandlede lægemidler, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III til udtalelsen. For Colobreathe, som er omhandlet i bilag A, anbefalede CHMP opretholdelse af markedsføringstilladelsen uden ændringer af betingelserne for markedsføringstilladelsen.

Begrundelse for opretholdelsen af markedsføringstilladelsen eller ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen, som relevant

Ud fra følgende betragtninger:

- De foreliggende prækliniske og kliniske data og produktoplysningerne, herunder indikationer, dosisanbefalinger og farmakokinetiske og farmakodynamiske oplysninger, for polymyxin-baserede lægemidler i EU er ikke ajour eller baseret på pålidelige data, således som det fremgår af indberetninger om suboptimal virkning og fremkomst af colistinresistens.
- CHMP foretog en benefit/risk-vurdering af polymyxin-baserede lægemidler i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF med gennemgang af alle foreliggende data, herunder de ved proceduren modtagne besvarelser fra indehaverne af markedsføringstilladelse, samt anbefalinger fra arbejdsgrupperne vedrørende farmakokinetik og infektionssygdomme.
- CHMP tog i betragtning, at colistimethatnatrium og colistin er en afgørende vigtig behandlingsmulighed til infektioner forårsaget af multiresistente gramnegative patogener.
- CHMP fandt, at dosis og styrke af polymyxinbaserede lægemidler fortsat burde angives i internationale enheder.

- CHMP fandt de foreliggende data tilstrækkelige som grundlag for revision af indikationerne for lægemidler til parenteral brug og inhalationsbrug i henhold til de kliniske erfaringer og gældende behandlingsvejledninger.
- CHMP fandt, at de iagttagne risici for nefrotoksicitet og neurotoksicitet med parenteralt colistin bør afvejes mod risikoen fra den underliggende sygdom og den høje mortalitet af de behandlede sygdomme, og at risikoen kan imødegås tilfredsstillende gennem advarsler og anbefalinger i produktresuméet.
- CHMP foretog omfattende revisioner af produktresuméet, for at dette skal modsvare de nuværende farmakokinetiske og farmakodynamiske data, herunder ajourføringer af EUCAST-afskæringspunkterne og fortegnelsen over følsomme arter.

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for de af proceduren omfattede polymyxinbaserede lægemidler fortsat var positivt ved normale anvendelsesbetingelser under forudsætning af de relevante vedtagne ændringer af produktinformationen.