

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die
Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bzw. die
Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das
Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Polymyxin-basierter Produkte (siehe Anhang A und Anhang I)

Das Aufkommen mehrfachresistenter Gram-negativer Bakterien, die Nosokomialinfektionen verursachen, stellt weltweit ein immer größer werdendes Problem dar. Begrenzte Therapieoptionen haben zur verstärkten klinischen Nutzung von Colistin geführt, einem Polymyxin-Antibiotikum, das vor über 50 Jahren entwickelt wurde und nach wie vor gegen eine Vielzahl von mehrfachresistenten Erregern wirksam ist. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass es aufgrund der Verfügbarkeit sichererer, weniger neurotoxischer und nephrotoxischer Therapieoptionen nur begrenzt parenteral angewendet wird. Die Folge ist, dass nur sehr begrenzt präklinische und klinische Daten zur Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) vorliegen, die Produktinformation im Laufe der Jahre nur unwesentlich aktualisiert wurde und die heutzutage verwendeten Dosierungsschemata nicht auf zuverlässigen PK-/PD-Daten basieren. Neueste klinische Erfahrungen und die Medizinliteratur legen die dringende Notwendigkeit nahe, die Produktinformation zu aktualisieren, insbesondere die Anwendungsgebiete, die Dosisempfehlungen und die PK-/PD-Informationen, wie sich erst kürzlich durch Berichte über suboptimale Wirksamkeit und das Aufkommen von Colistinresistenz gezeigt hat; dies ist vor allem der Fall, wenn Colistin als Monotherapie eingesetzt wird. Darüber hinaus können weltweit uneinheitliche Angaben für Stärken und Dosierungen von Colistinprodukten zu Medikationsfehlern führen und ein Risiko für Patienten darstellen.

Polymyxine sind derzeit als Antimikrobiotika von entscheidender Bedeutung gelistet, und angesichts der Wichtigkeit der Zurverfügungstellung von wirksamen und sicheren Antibiotika zur effizienten Bekämpfung der Gefahr durch die Verbreitung von antimikrobiellen Resistenzen hat die Europäische Kommission am 16. September 2013 gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein Verfahren eingeleitet, mittels dessen der CHMP aufgefordert ist, seine Meinung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Polymyxin-basierten Produkten und zur Notwendigkeit regulatorischer Maßnahmen zu äußern.

Der CHMP entschied, dass der medizinische Bedarf für hoch dosierte Produkte zur parenteralen und inhalativen Anwendung am größten ist und dass sich die Überprüfungen auf diese Arzneimittel beschränken sollten. Das Verfahren umfasst auf nationaler Ebene zugelassene Arzneimittel und ein zentral zugelassenes Arzneimittel mit dem Namen Colobreathe (Trockenpulver zur Inhalation), das im Februar 2012 zugelassen wurde. Bei seiner Beurteilung überprüfte der CHMP alle verfügbaren Daten, einschließlich der von Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen während des Verfahrens eingereichten Daten, und zog die Arbeitsgruppe für Pharmakokinetik (*Pharmacokinetics Working Party*) sowie die Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten (*Infectious Disease Working Party*) zurate.

Polymyxine sind eine Gruppe natürlich vorkommender Antibiotika, die von dem Bakterium *Paenibacillus polymyxa* produziert werden. Lediglich Polymyxin E (auch Colistin genannt) ist für die klinische Verwendung in der EU zugelassen. Derzeit werden zwei Formen von Colistin klinisch verwendet: Colistinsulfat und sein mikrobiologisch inaktives Pro-Pharmakon Colistinmethat-Natrium (CMS). Colistin weist in Zusammenhang mit parenteraler Verabreichung eine relativ hohe Toxizität auf, weshalb CMS für die parenterale und inhalative Anwendung entwickelt wurde. CMS für die parenterale Anwendung ist indiziert für die Behandlung von schweren, durch Gram-negative Erreger verursachten Infektionen, während CMS zum Inhalieren für die Behandlung chronischer Lungenerkrankungen aufgrund von *P. aeruginosa* bei Patienten mit zystischer Fibrose angezeigt ist.

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten kam der CHMP zu dem Schluss, dass CMS und Colistin entscheidende Therapieoptionen im Instrumentarium der Verordner zur Behandlung von durch mehrfachresistente Gram-negative Erreger verursachten Infektionen darstellen. Zusammen mit Daten aus der klinischen Praxis wurde eine Vielzahl von PK-/PD-Studien geprüft, woraufhin der CHMP die

verfügbaren Daten als ausreichend betrachtete, um Revisionen der Indikationen für Produkte zur parenteralen sowie zur inhalativen Anwendung im Einklang mit der klinischen Praxis und den aktuellen Therapierichtlinien zu stützen. Man kam zu dem Ergebnis, dass Colistin ohne Altersbeschränkung, jedoch nur für die Behandlung von schweren Infektionen angewendet werden darf. Von zentraler Bedeutung ist es, die Wirksamkeit von Colistin gegen mehrfachresistente Erreger aufrechtzuerhalten sowie die Selektion von Resistenzen aufgrund von Monotherapien zu vermeiden. Daher sprach der CHMP Empfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von parenteralem Colistin mit anderen Antibiotika aus. Der Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung wurde ebenfalls vollständig und für alle Patienten-Subpopulationen überarbeitet, um die optimalen Behandlungsschemata zum Erreichen von Plasmakonzentrationen über den kritischen minimal hemmenden Konzentrationen zu definieren. Insbesondere merkte der CHMP an, dass eine Aufsättigungsdosis verabreicht werden sollte, um bereits ab der ersten Verabreichung Plasmakonzentrationen über der minimal hemmenden Konzentration zu gewährleisten. Für gewisse Patientengruppen lagen jedoch nur extrem wenige Daten vor. Deshalb konnten für Patienten mit Niereninsuffizienz, Patienten, die mit einer Nierenersatztherapie behandelt werden, oder für Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion keine zuverlässigen Empfehlungen ausgesprochen werden. Auch für Kinder und Jugendliche war die Menge der Daten äußerst begrenzt.

Der CHMP prüfte, wie die Stärken und Dosierungen von polymyxinhaltigen Produkten optimalerweise ausgedrückt werden könnten, und war der Ansicht, dass die Produktinformation für CMS in der EU aufgrund der etablierten Verwendung der Internationalen Einheit (IE) in der klinischen Praxis in der EU und im Europäischen und Britischen Arzneibuch weiterhin in IE ausgedrückt werden sollte. Trotzdem führte der CHMP eine Dosisinhalt-Umrechnungstabelle zur Umrechnung zwischen in IE ausgedrücktem CMS, in mg ausgedrücktem CMS und in mg ausgedrückter aktiver Colistin-Base ein, um das Bewusstsein für die verschiedenen Ausdrucksweisen für Stärke und Dosis zu stärken und Verordnern, die zusätzliche Informationen aus der Literatur beziehen, Hilfestellung zu leisten.

Der CHMP prüfte außerdem die Daten zu den bei der Anwendung von Colistin beobachteten unerwünschten Ereignissen und kam zu dem Schluss, dass die parenterale Anwendung von Colistin mit Nephrotoxizität und Neurotoxizität einhergeht und diese Risiken gegen das Risiko der Grunderkrankung und die hohe Mortalität infolge der behandelten Erkrankungen abgewogen werden müssen und dass diese Risiken mithilfe der Angaben in der Fachinformation zufriedenstellend vermindert werden können. Schließlich wurden umfangreiche Überarbeitungen vorgenommen, um aktuellen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten zu entsprechen, einschließlich einer Aktualisierung der klinischen EUCAST-Grenzwerte und der Liste der empfindlichen Arten. Entsprechende Änderungen wurden an den Packungsbeilagen vorgenommen.

Abschließend ist der CHMP der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Polymyxin-basierter Produkte im Rahmen dieses Verfahrens positiv bleibt, vorausgesetzt, es werden gegebenenfalls Änderungen an den jeweiligen Produktinformationen gemäß Anhang III der Empfehlung vorgenommen. In Bezug auf das zentral zugelassene Produkt Colobreathe erachtet der CHMP die Produktinformation als aktuell und sieht keine Notwendigkeit für eine Überarbeitung.

Der CHMP hat daher für die in Anhang I beschriebenen Arzneimittel die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfohlen, für die die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung beschrieben sind. Für das in Anhang A beschriebene Colobreathe hat der CHMP empfohlen, die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechtzuerhalten, ohne Änderungen an den Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen vorzunehmen.

Gründe für die Aufrechterhaltung bzw. die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen, je nachdem, was zutrifft

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die verfügbaren präklinischen und klinischen Daten sowie die Produktinformation, einschließlich der Indikationen, Dosisempfehlungen und pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Informationen, für Polymyxin-basierte Produkte in der EU sind nicht aktuell oder basieren nicht auf zuverlässigen Daten, wie durch kürzlich veröffentlichte Berichte über suboptimale Wirksamkeit und das Aufkommen von Colistinresistenzen verdeutlicht wurde.
- Der CHMP hat eine Nutzen-Risiko-Bewertung der Polymyxin-basierten Produkte gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG vorgenommen, in der alle verfügbaren Daten, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen während des Verfahrens eingereichten Antworten sowie der Empfehlungen der Arbeitsgruppen für Pharmakokinetik und für Infektionskrankheiten, geprüft wurden.
- Der CHMP kam zu dem Schluss, dass Colistinmethat-Natrium und Colistin entscheidende Therapieoptionen zur Behandlung von durch mehrfachresistente, Gram-negative Erreger verursachten Infektionen darstellen.
- Der CHMP kam zu dem Schluss, dass Dosis und Stärke von Polymyxin-basierten Produkten weiterhin in Internationalen Einheiten ausgedrückt werden sollten.
- Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten ausreichen, um Überarbeitungen der Indikation für Arzneimittel sowohl für parenterale als auch für inhalative Anwendung im Einklang mit der klinischen Praxis und den aktuellen Therapierichtlinien zu stützen.
- Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die bei der parenteralen Anwendung von Colistin beobachteten Risiken für Nephrotoxizität und Neurotoxizität gegen das Risiko der Grunderkrankung und der hohen bei den behandelten Erkrankungen auftretenden Mortalität abzuwägen sind und dass dieses Risiko anhand der Warnhinweise und Empfehlungen in der Fachinformation zufriedenstellend vermindert werden kann.
- Der CHMP hat umfangreiche Überarbeitungen der Fachinformation vorgenommen, um den aktuellen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten zu entsprechen, einschließlich einer Aktualisierung der EUCAST-Grenzwerte und der Liste der empfindlichen Arten –

kam der Ausschuss infolge dessen zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der im Umfang dieses Verfahrens enthaltenen Polymyxin-basierten Produkte unter normalen Anwendungsbedingungen und unter Berücksichtigung der gegebenenfalls vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.