



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. Dezember 2014
EMA/785229/2014

Europäische Arzneimittel-Agentur schließt Überprüfung von Polymyxin-basierten Arzneimitteln ab

Empfehlungen ausgesprochen für die sichere Anwendung bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen, die gegen Standard-Antibiotika resistent sind

Am 23. Oktober 2014 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Überprüfung über die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln ab, die die Antibiotika Colistin oder Colistimethatnatrium (auch als Polymyxine bekannt) enthalten, und sprach eine Empfehlung für die Änderung ihrer Produktinformation zur Gewährleistung einer sicheren Anwendung zur Behandlung von schweren Infektionen, die gegen Standard-Antibiotika resistent sind, aus.

Polymyxin-basierte Arzneimittel sind seit den 1960er Jahren erhältlich, wurden jedoch aufgrund der Verfügbarkeit von Antibiotika mit weniger potenziellen Nebenwirkungen schnell immer seltener angewendet. Zum Teil aufgrund seiner seltenen Anwendung hat Colistimethatnatrium seine Wirkung gegen eine Vielzahl an Bakterien, die mit der Zeit gegen häufig angewendete Antibiotika resistent geworden sind, erhalten. Dies hat in den letzten Jahren zu einem Wiederaufleben der Anwendung von Polymyxinen bei Patienten geführt, denen nur wenige andere Optionen zur Verfügung stehen. Angesichts des heutigen Kenntnisstands sind jedoch Bedenken aufgekommen, dass die vorhandene Produktinformation, insbesondere in Bezug auf die Dosierung sowie die Prozesse, denen das Arzneimittel im Körper unterliegt (Pharmakokinetik), möglicherweise aktualisiert werden muss. Die Europäische Kommission hat die EMA daher aufgefordert, eine Überprüfung der verfügbaren Daten zu erstellen und Empfehlungen bezüglich der Frage auszusprechen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel geändert und die Produktinformation entsprechend angepasst werden sollten.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur hat die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit dieser Arzneimittel überprüft. Die Überprüfung berücksichtigte Arzneimittel, die per Injektion verabreicht oder als Flüssigkeit in die Lungen inhaliert werden (systemische Anwendung) und Colistimethatnatrium enthalten, welches im Körper in den Wirkstoff Colistin umgewandelt wird. Arzneimittel zum Einnehmen (welche hauptsächlich Colistin enthalten und nicht in signifikanten Mengen vom Körper aufgenommen werden, jedoch lokal im Darm wirken) sowie Arzneimittel zur externen Anwendung wurden in dieser Überprüfung nicht untersucht.

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass eine Injektion oder Tropfinfusion mit Colistimethatnatrium der Behandlung von schweren, durch empfindliche Bakterien bedingten Infektionen bei Patienten, deren sonstige Behandlungsoptionen begrenzt sind, vorbehalten sein sollte. Das Arzneimittel sollte, soweit



möglich, zusammen mit einem anderen geeigneten Antibiotikum verabreicht werden. Der Ausschuss empfahl, dass die Dosen stets in Internationalen Einheiten (IE) ausgedrückt werden; da Dosen von Colistimethatnatrium jedoch auf verschiedene Weise ausgedrückt werden können, sollte eine Umrechnungstabelle in die Produktinformation aufgenommen werden. Intensivpflichtigen Patienten sollte eine höhere Anfangsdosis (Aufsättigungsdosis) verabreicht werden, um dem Körper schneller eine effektive Menge des Antibiotikums zuzuführen. Obwohl die Daten äußerst begrenzt waren, sprach der Ausschuss Empfehlungen zur Dosierung bei der Anwendung bei Patienten mit Nierenproblemen sowie bei Kindern aus und gab eine Empfehlung zur Dosierung bei Erwachsenen bei der Verabreichung direkt in die das Gehirn oder das Rückenmark umgebende Flüssigkeit (intrathekale oder intraventrikuläre Injektion).

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass Colistimethatnatrium auch per Inhalation oder in einem Vernebler verabreicht werden kann, um anhaltende (chronische) Infektionen mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit zystischer Fibrose zu behandeln. (Produkte zur Inhalation, wie z. B. Trockenpulver, unterliegen einer anderen Dosierung und Verteilung im Körper und waren von den Schlussfolgerungen in der Überprüfung nicht betroffen).

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission geleitet, welche am 16. Dezember 2014 einen endgültigen EU-weiten Beschluss verabschiedete.

Informationen für Patienten

- Colistin und Colistimethatnatrium sind ältere Antibiotika (welche zur Klasse der Polymyxine gehören), die gelegentlich zur Behandlung von Infektionen verwendet werden, die gegen neuere Behandlungen resistent geworden sind. Colistimethatnatrium wird per Injektion oder Inhalation verabreicht und wird im Körper zu Colistin umgewandelt.
- Die verfügbaren Informationen zu Colistimethatnatrium wurden überprüft und es wurden Empfehlungen zu seiner sicheren Anwendung und zur angemessenen Dosierung ausgesprochen.
- Die Injektion oder Tropfinfusion von Colistimethatnatrium sollte ausschließlich zur Behandlung von schweren Infektionen bei Patienten angewendet werden, denen wenige andere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen; im Normalfall erfolgt die Anwendung in Kombination mit einem anderen Antibiotikum. Colistimethatnatrium kann auch als Dampf inhaliert werden, um Lungeninfektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose zu behandeln.
- Die Produktinformation für Arzneimittel, die Colistimethatnatrium enthalten, wird entsprechend aktualisiert, um diese Empfehlungen zu berücksichtigen.
- Patienten, die Fragen zu ihrer Behandlung haben, sollten ihren Arzt oder Apotheker konsultieren.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

Die Empfehlungen der Agentur basieren auf einer Überprüfung der verfügbaren klinischen, pharmakologischen und pharmakokinetischen Daten; allerdings existieren hier noch erhebliche Lücken, insbesondere in Bezug auf die Pharmakokinetik bei bestimmten Patientenpopulationen, wie z. B. Kindern und Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Derzeit angestellte Forschungen geben möglicherweise weiteren Aufschluss über die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik dieser Arzneimittel, um die Beweisgrundlage für etwaige Dosisempfehlungen zu verbessern. Jedoch kam man zu dem Schluss, dass die Produktinformation zwischenzeitlich in der gesamten EU aktualisiert werden sollte, um den aktuellen Kenntnisstand widerzuspiegeln.

- Dosen sollten stets in IE Colistimethatnatrium ausgedrückt werden. Um den Unterschieden bei der Art und Weise Rechnung zu tragen, wie die Stärken von Colistimethatnatrium und Colistin in der EU und in anderen Regionen wie den USA und Australien ausgedrückt werden - dies hat in der medizinischen Fachliteratur bereits zu Fehlern bei der Berichterstattung geführt und könnte möglicherweise zu schwerwiegenden Medikationsfehlern führen - wird die folgende Tabelle in die Produktinformation aufgenommen:

Colistimethatnatrium (IE)	Colistimethatnatrium (mg)	Colistin-Base Aktivität (CBA) (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

- **Intravenös** verabreichtes Colistimethatnatrium ist angezeigt bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen, für die Behandlung von schweren Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Pathogene bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen. Die gleichzeitige Verabreichung mit einem anderen antibakteriellen Wirkstoff sollte, wann immer möglich, in Erwägung gezogen werden.
- Die Dosierung sollte den einschlägigen Behandlungsrichtlinien entsprechend erfolgen. Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten beträgt die empfohlene Dosis bei Erwachsenen 9 Millionen IE täglich, aufgeteilt auf 2 oder 3 Dosen, als langsame intravenöse Infusion; bei intensivpflichtigen Patienten sollte eine Aufsättigungsdosis von 9 Millionen IE verabreicht werden. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sollte die Dosierung entsprechend der Creatinin-Clearance reduziert werden.
- Bei Kindern beträgt die empfohlene Dosis 75 000 bis 150 000 IE/kg/Tag, aufgeteilt auf 3 Dosen.
- Intravenös verabreichtes Colistimethatnatrium überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht in erheblichem Maße. Wo dies als zweckmäßig erscheint, werden bei erwachsenen Patienten Dosierungen von 125 000 IE für die intraventrikuläre Verabreichung und maximal dieselbe Dosis für die intrathekale Verabreichung empfohlen.
- Bei der Anwendung von intravenösem Colistimethatnatrium zusammen mit anderen Arzneimitteln, welche möglicherweise eine nephrotoxische oder neurotoxische Wirkung haben, sollte äußerst vorsichtig vorgegangen werden.
- Bei Verabreichung **per Inhalation** kann Colistimethatnatrium zur Behandlung von durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachten chronischen Lungeninfektionen bei Erwachsenen und Kindern mit zystischer Fibrose angewendet werden. Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 1 Million bis 2 Millionen IE 2 bis 3 Mal täglich und bei Kindern 0,5 Millionen bis 1 Million IE zweimal täglich, angepasst entsprechend der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen.

Derzeit erfolgt eine parallele Überprüfung, welche die Qualität der Produkte und die Art und Weise der Messung und Prüfung der Wirkstärke von Colistimethatnatrium beleuchtet; sobald dieses abgeschlossen ist, können sich weitere Änderungen an der Produktinformation ergeben.

¹ Nominelle Wirkstärke des Wirkstoffs von 12.500 IE/mg

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Polymyxine sind eine Gruppe von Antibiotika, zu denen auch Colistin und Colistimethatnatrium (ein sogenanntes „Prodrug“, das im Körper in Colistin umgewandelt wird) zählen und die seit den 1960er Jahren in der EU zur Behandlung von empfindlichen Infektionen erhältlich sind. Derzeit sind Arzneimittel, die Colistimethatnatrium enthalten und als Lösung oder Nebel (vernebelt) zur Injektion oder Inhalation angewendet werden, unter verschiedenen Handelsnamen in Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Kroatien, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Slowakei, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn und im Vereinigten Königreich zugelassen. Außerdem wurde Colistimethatnatrium in der EU zur Inhalation als Trockenpulver unter dem Handelsnamen Colobreathe zugelassen.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Polymyxin-basierten Arzneimitteln wurde am 16. September 2013 auf Anforderung der Europäischen Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Colistin und sein Prodrug Colistimethatnatrium sind die einzigen Polymyxine, die in der EU zur klinischen Anwendung zugelassen sind, und die Überprüfung beschränkte sich auf Arzneimittel, die zur Injektion oder Inhalation (alle formuliert als Colistimethatnatrium) angewendet werden.

Es sind zwar Colistin enthaltende Arzneimittel zum Einnehmen bzw. zur externen Anwendung erhältlich; diese wurden jedoch in dieser Überprüfung nicht berücksichtigt, da von ihnen nicht angenommen wird, dass sie zu signifikanten Mengen des Wirkstoffs im Körper führen.

Die Überprüfung dieser Daten wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) durchgeführt, der für Fragen in Bezug auf Humanarzneimittel zuständig ist. Der CHMP zog diese Daten in Betracht und formulierte das abschließende Gutachten der Agentur. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission geleitet, welche am 16. Dezember 2014 einen endgültigen EU-weiten Beschluss verabschiedete.

Derzeit erfolgt auch eine parallele Überprüfung gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) 726/2004, welche die Qualität der Arzneimittel und die Art und Weise der Messung und Prüfung der Wirkstärke von Colistimethatnatrium beleuchtet; sobald diese abgeschlossen ist, können sich weitere Änderungen an der Produktinformation ergeben.

Kontaktinformationen unsere Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0) 20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu