



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 Δεκεμβρίου 2014
EMA/785229/2014

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκληρώνει τη διαδικασία επανεξέτασης των φαρμακευτικών προϊόντων με βάση την πολυμυξίνη

Συστάσεις για την ασφαλή χρήση σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις ανθεκτικές στα συνήθη αντιβιοτικά

Στις 23 Οκτωβρίου 2014, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ολοκλήρωσε την επανεξέταση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των προϊόντων που περιέχουν τα αντιβιοτικά κολιστίνη ή νατριούχος κολιστιμεθάτη (γνωστά ως πολυμυξίνες) και εισηγήθηκε τροποποιήσεις στις πληροφορίες των προϊόντων προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής χρήση τους στη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων ανθεκτικών στα συνήθη αντιβιοτικά.

Τα προϊόντα με βάση την πολυμυξίνη κυκλοφορούν από τη δεκαετία του 1960, αλλά η χρήση τους περιορίστηκε γρήγορα λόγω της διαθεσιμότητας αντιβιοτικών με λιγότερες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Χάρη στην περιορισμένη χρήση της, μεταξύ άλλων, η νατριούχος κολιστιμεθάτη έχει διατηρήσει τη δραστηριότητά της έναντι αρκετών βακτηρίων που έχουν αναπτύξει αντοχή στα ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά. Το γεγονός αυτό είχε τα τελευταία χρόνια ως αποτέλεσμα την αύξηση της χρήσης των πολυμυξινών, οι οποίες χορηγούνται σε ασθενείς για τους οποίους οι εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές είναι λιγοστές. Βάσει, ωστόσο, της υπάρχουσας εμπειρίας προκύπτουν ανησυχίες σχετικά με το γεγονός ότι οι ισχύουσες πληροφορίες του προϊόντος, ειδικότερα οι πληροφορίες σε σχέση με τη δοσολογία και τον τρόπο απόκρισης του οργανισμού στο φάρμακο (φαρμακοκινητική) ενδέχεται να χρήζουν επικαιροποίησης. Ως εκ τούτου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τον EMA να εξετάσει τα διαθέσιμα δεδομένα και να διατυπώσει συστάσεις σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμάκων πρέπει να τροποποιηθούν και το εάν οι πληροφορίες των προϊόντων πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού εξέτασε τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων. Σε επανεξέταση υποβλήθηκαν προϊόντα τα οποία περιέχουν νατριούχο κολιστιμεθάτη και χορηγούνται με ένεση ή εισπνοή ή υπό μορφή υγρού στους πνεύμονες (συστημική χρήση). Η νατριούχος κολιστιμεθάτη μετατρέπεται στον οργανισμό στη δραστική ουσία κολιστίνη. Τα προϊόντα που λαμβάνονται από το στόμα (τα οποία περιέχουν κυρίως κολιστίνη και δεν απορροφώνται από τον οργανισμό σε μεγάλες ποσότητες αλλά δρουν τοπικά στο έντερο) και τα προϊόντα που εφαρμόζονται εξωτερικά δεν συμπεριλήφθηκαν στην επανεξέταση.



Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ένεση ή η έγχυση (στάγδην χορήγηση) της νατριούχου κολιστιμεθάτης πρέπει να χορηγείται μόνο για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων οφειλόμενων σε ευαίσθητα βακτήρια, σε ασθενείς για τους οποίους οι λοιπές θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλο κατάλληλο αντιβιοτικό εφόσον αυτό είναι εφικτό. Η επιτροπή εισηγήθηκε οι δόσεις να εκφράζονται πάντα σε διεθνείς μονάδες (IU), αλλά καθώς οι δόσεις της νατριούχου κολιστιμεθάτης μπορούν να εκφράζονται με διαφορετικούς τρόπους, στις πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να συμπεριληφθεί πίνακας μετατροπής. Οι βαριά νοσούντες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν μεγαλύτερη δόση έναρξης (δόση εφόδου) για την ταχύτερη χορήγηση αποτελεσματικής ποσότητας αντιβιοτικού στον οργανισμό. Παρότι τα δεδομένα ήταν πολύ περιορισμένα, η επιτροπή εισηγήθηκε δοσολογία για ασθενείς με νεφρικά προβλήματα και για παιδιά, ενώ παράλληλα παρείχε οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία σε ενήλικες όταν το φάρμακο χορηγείται απευθείας στο υγρό που περιβάλλει τον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική στήλη (ενδοραχιαία ή ενδοκοιλιακή ένεση).

Η CHMP αποφάνθηκε ότι η νατριούχος κολιστιμεθάτη μπορεί επίσης να λαμβάνεται με εισπνοή ή με εκνεφωτή για τη θεραπεία συνεχιζόμενων (χρόνιων) λοιμώξεων που οφείλονται στο βακτήριο *Pseudomonas aeruginosa* σε ασθενείς με κυστική ίνωση. (Τα εισπνεόμενα προϊόντα σε μορφή ξηρής σκόνης έχουν διαφορετική δοσολογία και κατανομή στον οργανισμό και δεν επηρεάζονται από τα πορίσματα της επανεξέτασης.)

Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία, στις 16 Δεκεμβρίου 2014, εξέδωσε οριστική απόφαση με ισχύ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η κολιστίνη και η νατριούχος κολιστιμεθάτη είναι παλαιότερα αντιβιοτικά (ανήκουν στην κατηγορία των πολυμυξινών) τα οποία χρησιμοποιούνται ορισμένες φορές για λοιμώξεις ανθεκτικές σε νεότερες θεραπείες. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη χορηγείται με ένεση ή εισπνέεται και μετατρέπεται στον οργανισμό σε κολιστίνη.
- Κατόπιν εξέτασης των διαθέσιμων στοιχείων για τη νατριούχο κολιστιμεθάτη διατυπώθηκαν συστάσεις σχετικά με την ασφαλή χρήση της και την κατάλληλη δοσολογία.
- Η ένεση ή η έγχυση (στάγδην χορήγηση) νατριούχου κολιστιμεθάτης πρέπει να πραγματοποιείται μόνο για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με λιγοστές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, συνήθως σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη χορηγείται επίσης σε μορφή υγρού για εισπνεόμενους ατμούς, για τη θεραπεία πνευμονικών λοιμώξεων σε ασθενείς με κυστική ίνωση.
- Οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμάκων που περιέχουν νατριούχο κολιστιμεθάτη θα επικαιροποιηθούν δεόντως για να ληφθούν υπόψη οι εν λόγω συστάσεις.
- Οι ασθενείς που έχουν οποιαδήποτε απορία για τη θεραπεία τους πρέπει να απευθύνονται στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό τους.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

Οι συστάσεις του Οργανισμού βασίζονται στην εξέταση των διαθέσιμων κλινικών, φαρμακολογικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων, παρότι εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά κενά, ιδίως σε ό,τι αφορά τη φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς όπως στα παιδιά και στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Για την καλύτερη τεκμηρίωση των συστάσεων σχετικά με τη δοσολογία μπορούν να αξιοποιηθούν οι περαιτέρω πληροφορίες που αναμένεται να προκύψουν σχετικά με τη φαρμακοδυναμική και τη φαρμακοκινητική των φαρμάκων αυτών από τις έρευνες οι οποίες βρίσκονται

σε εξέλιξη.. Μέχρι, ωστόσο, να συμβεί κάτι τέτοιο, κρίθηκε σκόπιμο να επικαιροποιηθούν σε όλη την ΕΕ οι πληροφορίες προϊόντος, ώστε να αντανakλούν τα επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία.

- Οι δόσεις της νατριούχου κολιστιμεθάτης πρέπει να εκφράζονται πάντα σε διεθνείς μονάδες. Οι διαφορές στον τρόπο έκφρασης της περιεκτικότητας της νατριούχου κολιστιμεθάτης και της κολιστίνης στην ΕΕ και σε άλλες περιοχές όπως οι ΗΠΑ και η Αυστραλία, είχαν ως αποτέλεσμα σφάλματα στην ιατρική βιβλιογραφία και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σοβαρά λάθη κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Για τον λόγο αυτό στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει να συμπεριληφθεί ο ακόλουθος πίνακας:

Νατριούχος κολιστιμεθάτη (IU)	Νατριούχος κολιστιμεθάτη (mg)	Δραστικότητα βάσης κολιστίνης (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

- Η **ενδοφλέβια** χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά, περιλαμβανομένων των νεογνών, για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από αερόβια αρνητικά κατά Gram παθογόνα σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Κατά τη συγχορήγηση με άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή.
- Η δοσολογία πρέπει να συμφωνεί με τις συναφείς κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας. Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων, η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 9 εκατομμύρια IU ημερησίως σε 2 ή 3 διαιρεμένες δόσεις με αργή ενδοφλέβια έγχυση. Σε βαριά νοσούντες ασθενείς πρέπει να χορηγείται δόση εφόδου 9 εκατομμυρίων IU. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι δόσεις πρέπει να μειώνονται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης.
- Σε παιδιά, η συνιστώμενη δόση κυμαίνεται από 75.000 έως 150.000 IU/kg ημερησίως, διαιρεμένη σε 3 δόσεις.
- Η ενδοφλέβια νατριούχος κολιστιμεθάτη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε μεγάλο βαθμό. Οι συνιστώμενη δόση για ενδοκοιλιακή χορήγηση σε ενήλικες είναι 125.000 IU, στη δε ενδορραχιαία χορήγηση η δόση δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη.
- Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με δυνητική νεφροτοξική ή νευροτοξική δράση απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.
- Τα **εισπνεόμενα** διαλύματα νατριούχου κολιστιμεθάτης μπορούν να χορηγούνται για την αντιμετώπιση χρόνιων πνευμονικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pseudomonas aeruginosa* σε ενήλικες και παιδιά με κυστική ίνωση. Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 1 έως 2 εκατομμύρια IU 2 έως 3 φορές την ημέρα, ενώ για τα παιδιά η δόση είναι 0,5 έως 1 εκατομμύριο IU δύο φορές την ημέρα, η οποία προσαρμόζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της πάθησης και την απόκριση του ασθενούς.

Επί του παρόντος διενεργείται παράλληλη εξέταση με αντικείμενο την ποιότητα των προϊόντων και τον τρόπο μέτρησης και ελέγχου της δραστικότητας της νατριούχου κολιστιμεθάτης. Μόλις ολοκληρωθεί, η εξέταση αυτή ενδέχεται να επιφέρει πρόσθετες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος.

¹ Ονομαστική τιμή δραστικότητας της φαρμακευτικής ουσίας της τάξης = 12.500 IU/mg.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Οι πολυμυξίνες είναι κατηγορία αντιβιοτικών στην οποία περιλαμβάνονται η κολιστίνη και η νατριούχος κολιστιμεθάτη (προφάρμακο που μετατρέπεται σε κολιστίνη στον οργανισμό). Τα φάρμακα αυτά έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ από τη δεκαετία του 1960 για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητα βακτήρια. Επί του παρόντος, τα προϊόντα που περιέχουν ενέσιμη ή εισπνεόμενη νατριούχο κολιστιμεθάτη υπό μορφή διαλύματος ή νεφελώματος (εκνέφωμα) είναι εγκεκριμένα με διάφορες εμπορικές ονομασίες στην Αυστρία, στο Βέλγιο, στη Βουλγαρία, στην Κροατία, στην Τσεχική Δημοκρατία, στη Δανία, στην Εσθονία, στη Γαλλία, στη Γερμανία, στην Ελλάδα, στην Ουγγαρία, στην Ιρλανδία, στην Ιταλία, στο Λουξεμβούργο, στη Μάλτα, στις Κάτω Χώρες, στην Πολωνία, στην Πορτογαλία, στη Ρουμανία, στη Σλοβακία, στην Ισπανία, στη Σουηδία και στο Ηνωμένο Βασίλειο. Επιπλέον, η νατριούχος κολιστιμεθάτη έχει λάβει έγκριση στην ΕΕ για εισπνοή υπό μορφή ξηρής σκόνης με την εμπορική ονομασία Colobreathe.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η διαδικασία επανεξέτασης των φαρμάκων με βάση την πολυμυξίνη κινήθηκε στις 16 Σεπτεμβρίου 2013 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Η κολιστίνη και το προφάρμακό της, η νατριούχος κολιστιμεθάτη, αποτελούν τις μόνες εγκεκριμένες πολυμυξίνες για κλινική χρήση στην ΕΕ και η επανεξέταση περιορίστηκε στα ενέσιμα ή εισπνεόμενα προϊόντα (όλα περιέχουν νατριούχο κολιστιμεθάτη).

Τα προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη διατίθενται για χορήγηση από το στόμα ή για εξωτερική εφαρμογή, αλλά δεν περιλαμβάνονται στην επανεξέταση, καθώς σε αυτές τις μορφές δεν θεωρούνται ότι παράγουν σημαντικές ποσότητες της δραστικής ουσίας στον οργανισμό.

Την εξέταση των συγκεκριμένων δεδομένων ανέλαβε η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία είναι αρμόδια για όλα τα ζητήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση. Η επιτροπή, αφού έλαβε υπόψη τα δεδομένα, διατύπωσε την οριστική γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία, στις 16 Δεκεμβρίου 2014, εξέδωσε οριστική απόφαση με ισχύ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Επί του παρόντος διενεργείται βάσει του άρθρου 5 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 παράλληλη εξέταση με αντικείμενο την ποιότητα των προϊόντων και τον τρόπο με τον οποίο μετράται και ελέγχεται η δραστηριότητα της νατριούχου κολιστιμεθάτης. Μόλις ολοκληρωθεί, η εξέταση αυτή ενδέχεται να επιφέρει πρόσθετες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος.

Για επικοινωνία με τον εκπρόσωπο Τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: press@ema.europa.eu