

## **Liite II**

**Tieteelliset johtopäätökset myyntilupien säilyttämiselle tai myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

**Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee polymyksiinipohjaisia valmisteita** (ks. liite A ja liite I)

Monilääkeresistenttien gramnegatiivisten bakteerien, jotka aiheuttavat sairaalainfektioita, kehittyminen on kasvava ongelma kaikkialla maailmassa. Rajallisten hoitovaihtoehtojen vuoksi kolistiinin kliininen käyttö on lisääntynyt. Se on yli 50 vuotta sitten kehitetty polymyksiinantibiotti, jonka teho monilääkeresistentteihin taudinaiheuttajiin on säilynyt. Tämä johtuu luultavasti siitä, että sen parenteraalinen käyttö on vähäistä, koska saatavilla on turvallisempia, vähemmän neurotoksisia ja munuaistoksisia hoitovaihtoehtoja. Sen vuoksi käytettävissä on vain vähän prekliinisiä ja kliinisiä farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tietoja, eikä valmistetietoja ole suuremmin päivitetty vuosiin. Nykyään käytettävät annostukset eivät liioin perustu vankkoihin farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin tietoihin. Tuoreimman kliinisen kokemuksen ja lääketieteellisen kirjallisuuden perusteella valmistetietoja on päivitettävä viipymättä etenkin käyttöaiheiden, annostussuosituksen sekä farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen osalta. Tätä on korostettu viimeaikaisissa raporteissa, jotka koskevat suboptimaalista tehoa ja kolistiiniresistenssin kehittymistä etenkin käytettäessä sitä yksiläkehoitona. Lisäksi eri puolilla maailmaa kolistiinivalmisteiden vahvuus ja annos ilmoitetaan eri tavoin, mikä voi aiheuttaa lääkitysvirheitä ja riskejä potilaille.

Polymyksiinit kuuluvat tällä hetkellä kriittisiin mikrobilääkkeisiin. Koska on tärkeää varmistaa tehokkaiden ja turvallisten antibioottien saatavuus, jotta mikrobilääkeresistenssin leviämisen aiheuttamaan uhkaan voidaan reagoida tehokkaasti, Euroopan komissio aloitti 16. syyskuuta 2013 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääkevalmistekomiteaa antamaan lausunnon polymyksiinipohjaisten valmisteiden hyöty-riskisuhteesta ja sääntelytoimien tarpeesta.

Lääkevalmistekomitea päätti, että lääkinnällinen tarve oli suurin parenteraaliseen ja inhalaatiokäyttöön tarkoitetuista suuriannoksisista valmisteista ja että arvioinnin laajuus on syytä rajata näihin lääkevalmisteisiin. Menettelyn laajuuteen kuuluvat kansallisesti hyväksytyt lääkevalmisteet ja keskitetysti helmikuussa 2012 hyväksytyt lääkevalmiste Colobreathe (inhalaatiojauhe). Arvioinnissaan lääkevalmistekomitea tarkasti kaikki saatavilla olevat tiedot, myös myyntiluvan haltijoiden menettelyn aikana toimittamat hakemukset, ja kuuli farmakokinetiikan työryhmää ja infektiotautien työryhmää.

Polymyksiinit ovat ryhmä luonnossa ilmeneviä antibiootteja, joita tuottaa *Paenibacillus polymyxa* -bakteeri. EU:ssa vain polymyksiini E (jota kutsutaan kolistiiniksi) on hyväksytty kliiniseen käyttöön. Kliinisesti kolistiinista käytetään kahta muotoa: kolistiinisulfaattia ja sen mikrobiologisesti inaktiivista esiastetta kolistimetaattinatriumia. Kolistiinin parenteraaliseen antamiseen liittyy melko suuri toksisuus, minkä vuoksi parenteraaliseen ja inhalaatiokäyttöön kehitettiin kolistimetaattinatrium. Parenteraaliseen käyttöön tarkoitettu kolistimetaattinatriumin käyttöaihe on gramnegatiivisten patogeenien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoito, kun taas inhalaatiokäyttöön tarkoitettun kolistimetaattinatriumin käyttöaihe on kystistä fibroosia sairastavien potilaiden kroonisten keuhkoinfektioiden hoito, kun niiden aiheuttaja on *P. aeruginosa* -bakteeri.

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että kolistimetaattinatrium ja kolistiini ovat erittäin tärkeä hoitovaihtoehto lääkäreiden käytettävissä olevassa lääkevalikoimassa, kun hoidetaan monilääkeresistenttien gramnegatiivisten patogeenien aiheuttamia infektioita.

Lääkevalmistekomitea arvioi hyvin monta farmakokineettistä/farmakodynaamista tutkimusta sekä kliinisestä kokemuksesta saatuja tietoja. Komitea piti saatavilla olevia tietoja riittävinä tukemaan sekä parenteraaliseen että inhalaatiokäyttöön tarkoitettujen valmisteiden käyttöaiheiden tarkistamista kliinisen kokemuksen ja tämänhetkisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Komitea päätti, että kolistiinia voidaan käyttää ilman ikärajoituksia mutta ainoastaan vaikeiden infektioiden hoitoon. Keskeinen huolenaihe liittyy kolistiinin tehon säilymiseen monilääkeresistenttejä taudinaiheuttajia vastaan ja

yksilääkehoidon yhteydessä esiintyvään resistenssin valintaan. Näin ollen lääkevalmistekomitea hyväksyi suosituksia parenteraalisesti annettavan kolistiinin käyttämisestä yhdessä muiden antibioottien kanssa. Valmisteyhteenvedon annostus- ja antotapakohta tarkistettiin kokonaisuudessaan kaikkien potilasalaryhmien osalta, jotta voitiin määrittää optimaalinen annostus, jolla saavutetaan kriittistä pienintä bakteerien kasvua estävää lääkepitoisuutta (MIC-arvoa) suurempi plasmapitoisuus. Lääkevalmistekomitea katsoi erityisesti, että valmisteesta on annettava kyllästysannos sen varmistamiseksi, että plasmapitoisuus on MIC-arvoa suurempi ensimmäisestä antokerrasta alkaen. Tietoja tietyistä potilasryhmistä oli kuitenkin hyvin vähän, joten selkeitä suosituksia ei voitu antaa potilaille, jotka sairastavat maksan tai munuaisten vajaatoimintaa tai jotka saavat munuaiskorvaushoitoa. Erityisen vähän tietoja oli lapsipotilaista.

Lääkevalmistekomitea arvioi, mikä olisi optimaalinen tapa ilmoittaa polymyksiinia sisältävien valmisteiden vahvuus ja annos. Tältä osin komitea katsoi, että koska kansainvälisten yksiköiden (IU) käyttö on vakiintunutta EU:n kliinisessä käytännössä sekä Euroopan farmakopeassa ja Ison-Britannian farmakopeassa, EU:n kolistimetaattinatriumvalmisteiden valmistetiedoissa on jatkettava kansainvälisten yksiköiden käyttöä. Lääkevalmistekomitea laati kuitenkin annoksen pitoisuuden muuntotaulukon, joka koskee kansainvälisinä yksiköinä ja milligrammoina ilmoitettua kolistimetaattinatriumia sekä milligrammoina ilmoitettua CBA:ta. Taulukon avulla halutaan tiedottaa, että on eri tapoja ilmoittaa vahvuus ja annos, ja se on tarkoitettu myös avuksi lääkkeen määrääjille, jotka hankkivat lisätietoa kirjallisuudesta.

Lisäksi lääkevalmistekomitea arvioi tiedot kolistiinin käytön yhteydessä havaituista haittatapahtumista ja totesi, että parenteraalisesti käytettävään kolistiiniin liittyy munuaistoksisuutta ja neurotoksisuutta, mutta katsoi, että näitä riskejä on puntaroitava hoidettavaan sairauteen sekä hoidettuihin tauteihin liittyvän suuren kuolleisuuden riskeihin nähden ja että näitä riskejä voidaan pienentää riittävästi valmisteyhteenvetoon sisältyvin lausekkein. Myös nykyisiin farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin tietoihin tehtiin isoja muutoksia; niihin esimerkiksi lisättiin EUCASTin raja-arvoja koskeva päivitys ja luettelo herkistä lajeista. Vastaavat muutokset tehtiin myös pakkausselosteisiin.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että tämän menettelyn laajuuteen sisältyneiden polymyksiinipohjaisten valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan niiden valmistetietoihin tehdään tarvittaessa muutokset, jotka on esitetty tämän lausunnon liitteessä III. Keskitetysti hyväksytyyn Colobreathe-valmisteen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että valmistetiedot ovat ajan tasalla, eikä niitä tarvitse tarkistaa.

Liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden osalta lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan ehtojen muuttamista. Näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen oleelliset kohdat on esitetty tämän lausunnon liitteessä III. Liitteessä A tarkoitettujen Colobreathen osalta lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan säilyttämistä; myyntiluvan ehtoihin ei tarvitse tehdä muutoksia.

### **Perusteet myyntiluvan säilyttämiselle tai myyntiluvan ehtojen muuttamiselle**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Polymyksiinipohjaisia valmisteita koskevat nykyiset prekliiniset ja kliiniset tiedot sekä valmistetiedot, mukaan luettuina käyttöaiheet, annostussuositukset ja farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot, eivät ole ajan tasalla tai perustu vankkoihin tietoihin. Tämä on todettu hiljattain julkaistuissa raporteissa, jotka koskevat suboptimaalista tehoa ja kolistiiniresistenssin kehittymistä.
- Lääkevalmistekomitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen polymyksiinipohjaisten valmisteiden hyöty-riskisuhteen arvioinnin, jossa se tarkasti kaikki

saatavilla olevat tiedot sekä myyntiluvan hakijan menettelyn aikana toimittamat vastaukset ja farmakokineettisen ja infektio- ja tautien työryhmien suositukset.

- Lääkevalmistekomitea katsoi, että kolistimetaattinatrium ja kolistiini ovat erittäin tärkeä hoitovaihtoehto monilääkeresistenssien gramnegatiivisten patogeenien aiheuttamien infektioiden hoidossa.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että polymyksiinipohjaisten valmisteiden annos ja vahvuus on edelleen ilmoitettava kansainvälisinä yksiköinä.
- Lääkevalmistekomitea piti saatavilla olevia tietoja riittävinä tukemaan sekä parenteraaliseen käyttöön että inhalaatiokäyttöön tarkoitettujen lääkevalmisteiden käyttöaiheiden tarkistamista kliinisen kokemuksen ja nykyisten hoito-ohjeiden mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että parenteraaliseen käyttöön tarkoitettuun kolistiiniin liittyviä munuaistoksisuuden ja neurotoksisuuden riskejä on puntaroitava hoidettavaan sairauteen ja hoidettuihin tauteihin liittyvän suuren kuolleisuuden riskeihin nähden ja että niitä voidaan pienentää riittävästi valmisteyhteenvedossa olevilla varoituksilla ja suosituksilla.
- Lääkevalmistekomitea teki isoja muutoksia myös nykyisiin farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin tietoihin; niihin esimerkiksi lisättiin EUCASTin raja-arvoja koskeva päivitys ja luettelo herkistä lajeista.

Näin ollen komitea päätti, että tämän menettelyn laajuuteen sisältyneiden polymyksiinipohjaisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään tarvittaessa sovitut muutokset.