

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu
nodrošināšanas pamatojums attiecīgajos gadījumos**

Zinātniskie secinājumi

Polimiksīna zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt A pielikumu un I pielikumu)

Visā pasaulē pieaugoša problēma ir multirezistentu gramnegatīvu baktēriju rašanās, kas izraisa hospitālās infekcijas. Ierobežotu terapijas iespēju dēļ kolistīna klīniskā lietošana ir pieaugusi, tā ir polimiksīnu grupas antibiotika, kas izstrādāta pirms vairāk nekā 50 gadiem un ir saglabājusi iedarbību pret vairākiem multirezistentiem patogēniem. Tas ir iespējams, jo šo zāļu lietošana parenterāli ir ierobežota, tādēļ ka pastāv drošākas, mazāk neirotoksiskas un nefrotoksiskas terapijas iespējas. Tā rezultātā pašreizējā preklīniskā un klīniskā farmakokinētiskā (FK) un farmakodinamiskā (FD) informācija ir ierobežota, gadu gaitā zāļu informācija nav būtiski atjaunināta un šodien izmantojamās lietošanas shēmas nav pamatotas ar stabiliem FK/FD datiem. Patiešām informācija jaunākajā klīniskajā pieredzē un medicīniskajā literatūrā norāda, ka steidzami nepieciešams atjaunināt zāļu informāciju, īpaši indikācijas, ieteikumus par devām un FK/FD informāciju, kā atzīmēts nesenajos pārskatos par nepietiekamu efektīviāti un kolistīna rezistences rašanos, īpaši, kad tas tiek izmantots monoterapijā. Turklāt kolistīna zālēm visā pasaulē atšķirīgi norāda stiprumu un devu, kas var radīt kļūdas zāļu lietošanā un apdraudēt pacientus.

Polimiksīni pašlaik tiek ierindoti kā vieni no ārkārtīgi svarīgākajiem antibakteriālajiem līdzekļiem, un, ņemot vērā ka, lai efektīvi atbildētu uz antibakteriālās rezistences izplatības draudu, ļoti nozīmīgi ir nodrošināt efektīvu un drošu antibiotiku pieejamību, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu 2013. gada 16. septembrī Eiropas Komisija uzsāka procedūru, lai izteiktu savu viedokli par polimiksīna zāļu ieguvumu un risku attiecību un nepieciešamību izstrādāt uzraudzības mērus.

CHMP izlēma, ka vislielākā medicīniskā nepieciešamība ir pēc parenterāli un inhalācijās lietojamām lielas devas zālēm un ka pārskata fokuss ir jāierobežo un jāapskata šīs zāles. Procedūras fokusā ir nacionāli reģistrētas zāles un centrāli reģistrētas zāles *Colobreathe* (sauss pulveris inhalācijām), kas apstiprināts 2012. gada februārī. Izvērtējumā CHMP pārskatīja visus pieejamos datus, tostarp procedūras laikā reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegumus, un konsultējās ar Farmakokinētikas darba grupu un Infekcijas slimību darba grupu.

Polimiksīni ir dabiski radušās antibiotikas, ko ražo baktērija *Paenibacillus polymyxa*. Klīniskai lietošanai ES ir apstiprināts tikai polimiksīns E (vēl tiek dēvēts par kolistīnu). Klīniski tiek izmantotas divas kolistīna formas: kolistīna sulfāts un tā mikrobioloģiski neaktīvās priekšzāles nātrija kolistimetāts (CMS). Kolistīnam ir relatīvi augsts toksiskuma līmenis, kas saistīts ar parenterālu ievadīšanu, tādēļ parenterālai lietošanai un inhalācijām tika izstrādāts CMS. Parenterālai lietošanai CMS ir indicēts gramnegatīvu patogēnu izraisītu smagu infekciju ārstēšanai; lietošanai inhalācijās CMS ir indicēts lietošanai pacientiem ar cistisko fibrozi *P. aeruginosa* izraisītu hronisku plaušu infekciju ārstēšanai.

Pārskatot visus pieejamos datus, CHMP atzina, ka multirezistentu gramnegatīvu patogēnu izraisītu infekciju ārstēšanas kontekstā CMS un kolistīns ir ļoti svarīga terapeitiska izvēle zāļu izrakstītājiem pieejamā ārstēšanas līdzekļu spektrā. Kopā ar klīniskās pieredzes datiem tika pārskatīts liels skaits FK/FD pētījumu, un CHMP atzina, ka pieejamie dati ir pietiekami, lai atbalstītu zāļu indikāciju pārskatīšanu gan parenterālai lietošanai, gan inhalācijām, lai tās būtu saskaņā ar klīnisko pieredzi un jaunākajām terapeitiskajām vadlīnijām. Pieņēma vienošanos, ka kolistīnu var izmantot bez vecuma ierobežojuma, bet tikai nopietnu infekciju ārstēšanai. Galvenais uzdevums ir saglabāt kolistīna efektivitāti pret multirezistentiem patogēniem un izvairīties no monoterapijas rezultātā radušās rezistences, tādēļ CHMP piekrita rekomendācijām kolistīnu ievadīt parenterāli vienlaicīgi ar citām antibiotikām. Vēl visām pacientu apakšgrupām pilnīgi tika pārskatīti devu un ievadīšanas veidu apakšpunkti, lai definētu optimālos ārstēšanas režīmus koncentrācijas sasniegšanai plazmā, kas ir lielāka par kritisko minimālo inhibīcijas koncentrāciju. CHMP īpaši uzsvēra, ka, lai nodrošinātu

koncentrāciju plazmā, kas ir lielāka par kritisko minimālo inhibīcijas koncentrāciju, sākot jau ar pirmo ievadīšanas reizi ir jāievada piesātinošā deva. Tomēr noteiktās pacientu populācijās dati bija ļoti ierobežoti, tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nieru aizstājējterapiju vai aknu darbības traucējumiem nav iespējams izteikt stingrus ieteikumus. Arī dati par pediatrikajiem pacientiem bija ļoti ierobežoti.

CHMP pārskatīja optimālo veidu kā polimiksinu saturošām zālēm izteikt stiprumu un devu un puda viedokli, ka, ņemot vērā ES klīniskajā praksē, Eiropas un Britu farmakopejās izmantoto mērvienību Starptautiskās vienības (SV), ES zāļu informācijā CMS arī turpmāk ir jānorāda SV. Tomēr *CHMP* ieviesa devas satura pārrēķina tabulu, kurā norādītas CMS izteiktas SC, CMS izteiktas mg un CBA izteiktas mg; tas nepieciešams, lai veicinātu izpratni par dažādiem stipruma un devas izteikšanas veidiem un lai palīdzētu zāļu izrakstītājiem, kuri no literatūras iegūst papildu informāciju.

CHMP vēl pārskatīja ar kolistīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību datus un piekrita, ka kolistīna lietošana parenterāli ir saistīta ar nefrotoksicitāti un neirotoksicitāti, bet atzina, ka šie riski ir jāsamēro ar pamatslimības risku un ārstētās saslimšanas augsto mirstību un ka, izmantojot paziņojumus zāļu aprakstā, tos var apmierinoši mazināt. Visbeidzot tika veikti plaši grozījumi, lai attēlotu jaunākos farmakokinētikas un farmakodinamikas datus, tostarp *EUCAST* kontrolpunktu atjauninājums un jutīgo sugu sarakstu. Lietošanas instrukcijās tika veiktas atbilstošas izmaiņas.

Kopumā *CHMP* uzskata, ka šīs procedūras fokusā iekļauto polimiksīna zāļu ieguvumu un risku attiecība ir pozitīva, ar nosacījumu, ka III pielikumā aprakstītās izmaiņas tiek piemērotas attiecīgo zāļu informācijai. *CHMP* uzskatīja, ka centrāli apstiprinātajām zālēm *Colobreathe* zāļu informācija ir atbilstoša un to nav nepieciešams pārskatīt.

Tādēļ I pielikumā norādītajām zālēm *CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas apliecības nosacījumus, III pielikumā ir aprakstīti attiecīgie zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunkti. A pielikumā minētajam *Colobreathe* *CHMP* iesaka saglabāt reģistrācijas apliecību un nemainīt reģistrācijas apliecības nosacījumus.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu saglabāšanas un izmaiņu pamatojums, pēc vajadzības

Tā kā:

- kā atzīmēts jaunākajos pārskatos par nepietiekamu efektivitāti un kolistīna rezistences rašanos, ES polimiksīna zālēm pašreizējie preklīniskie un klīniskie dati un zāļu informācija, tostarp indikācijas, devu ieteikumi un farmakokinētikas un farmakodinamiskā informācija, nav mūsdienīga un pamatota ar stabiliem datiem;
- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu *CHMP* veica ieguvumu un riska izvērtēšanu, pārskatot visus pieejamos datus, tostarp procedūras laikā reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus un Farmakokinētikas un Infekcijas slimību darba grupu rekomendācijas;
- *CHMP* atzina, ka multirezistentu gramnegatīvu patogēnu izraisītu infekciju ārstēšanas kontekstā nātrija kolistimetāts un kolistīns ir ļoti svarīga terapeitiska izvēle;
- *CHMP* atzina, ka polimiksīna zālēm deva un stiprums arī turpmāk ir jāizsaka starptautiskajās vienībās;
- *CHMP* atzina, ka pieejamie dati ir pietiekami, lai atbalstītu zāļu indikāciju pārskatīšanu gan parenterālai lietošanai, gan inhalācijām, lai tās būtu saskaņā ar klīnisko pieredzi un jaunākajām terapeitiskajām vadlīnijām;

- *CHMP* atzina, ka, kolistīnu lietojot parenterāli, novērotie nefrotoksicitātes un neirotoksicitātes riski ir jāsamēro ar pamatslimības risku un ārstētās saslimšanas augsto mirstību un ka, izmantojot paziņojumus zāļu aprakstā, tos var apmierinoši mazināt;
- *CHMP* veica plašus zāļu apraksta grozījumus, lai attēlotu jaunākos farmakokinētikas un farmakodinamikas datus, tostarp *EUCAST* kontrolpunktu atjauninājums un jutīgo sugu sarakstu.

Visbeidzot Komiteja secināja, ka parastos lietošanas apstākļos šīs procedūras fokusā iekļauto polimiksīna zāļu ieguvumu un risku attiecība ir pozitīva ar nosacījumu, ka izmaiņas, par kurām panāca vienošanos, tiek piemērotas attiecīgajai zāļu informācijai.