

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy utrzymania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, stosownie do przypadku**

## Wnioski naukowe

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów zawierających polimyksyny (patrz aneks A i aneks I)

Pojawianie się wielolekoopornych bakterii Gram-ujemnych wywołujących zakażenia szpitalne stanowi coraz poważniejszy problem na całym świecie. Ograniczone opcje terapeutyczne doprowadziły do zwiększenia zastosowania klinicznego kolistyny, antybiotyku polimyksynowego opracowanego ponad 50 lat temu, który zachował swoją skuteczność przeciwko wielu wielolekoopornym patogenom. Stało się tak prawdopodobnie dzięki ograniczonemu stosowaniu tego leku pozajelitowo z uwagi na istnienie bezpieczniejszych, mniej neurotoksycznych i nefrotoksycznych opcji terapeutycznych. W związku z powyższym istnieje ograniczona ilość danych farmakokinetycznych (PK) i farmakodynamicznych (PD) z badań przedklinicznych i klinicznych. Na przestrzeni lat nie wprowadzono znaczących zmian do informacji o produkcie, a obecnie stosowane schematy dawkowania nie są oparte na niepodważalnych danych PK/PD. Ostatnio zgromadzone doświadczenie kliniczne i piśmiennictwo medyczne wskazują na pilną potrzebę aktualizacji informacji o produkcie, w szczególności wskazań, zaleceń dotyczących dawkowania i danych PK/PD. Wynika to z ostatnich zgłoszeń dotyczących niewystarczającej skuteczności i pojawienia się oporności na kolistynę, zwłaszcza w przypadku jej stosowania w monoterapii. Ponadto występujące na świecie różnice w wyrażeniu dawki i mocy dawki produktów zawierających kolistynę mogą prowadzić do błędów w leczeniu i narażać pacjentów na ryzyko.

Polimyksyny są obecnie wymieniane wśród środków przeciwdrobnoustrojowych o krytycznym znaczeniu. Wobec znaczenia, jakie ma dostępność skutecznych i bezpiecznych antybiotyków dla skutecznego reagowania na zagrożenia stwarzane przez rozprzestrzenianie się oporności na antybiotyki, w dniu 16 września 2013 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę ponownej oceny zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, zwracając się do CHMP z prośbą o wydanie opinii dotyczącej stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających polimyksyny oraz podjęcie działań nadzorczych.

CHMP uznał, że zapotrzebowanie na leczenie jest największe w przypadku produktów podawanych w wysokiej dawce, przeznaczonych do stosowania pozajelitowego i wziewnego, oraz że zakres oceny powinien być ograniczony do tych produktów leczniczych. Procedurą objęto produkty lecznicze dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych oraz produkt leczniczy Colobreathe (suchy proszek do inhalacji) dopuszczony do obrotu w drodze procedury centralnej w lutym 2012 r. W swojej ocenie CHMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych, w tym danych dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne w czasie trwania procedury, oraz przeprowadził konsultacje z grupą roboczą ds. farmakokinetyki i grupą roboczą ds. chorób zakaźnych.

Polimyksyny to grupa naturalnie występujących antybiotyków wytwarzanych przez bakterie *Paenibacillus polymyxa*. Polimyksyna E (określana jako kolistyna) jest jedynym produktem zatwierdzonym do zastosowania klinicznego w UE. W warunkach klinicznych stosuje się dwie postaci kolistyny: siarczan kolistyny i jego mikrobiologicznie nieczynny prolek — kolistymetat sodu (CMS). Kolistyna ma stosunkowo wysoki poziom toksyczności związany z podawaniem pozajelitowym, w związku z czym do stosowania pozajelitowego i wziewnego opracowano CMS. CMS do stosowania pozajelitowego jest wskazany w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez patogeny Gram-ujemne, natomiast CMS do inhalacji jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez bakterie *P. aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Po dokonaniu przeglądu wszystkich dostępnych danych CHMP uznał, że CMS i kolistyna stanowią kluczową opcję terapeutyczną z arsenału środków dostępnych dla lekarzy przepisujących lek w kontekście leczenia zakażeń wywołanych przez wielolekooporne patogeny Gram-ujemne. Ponownej ocenie poddano dużą liczbę badań PK/PD oraz dane pochodzące ze zgromadzonego doświadczenia

klinicznego. CHMP uznał dostępne dane za wystarczające do wprowadzenia poprawek dotyczących wskazań do stosowania pozajelitowego i wziewnego, zgodnie z doświadczeniem klinicznym i aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi. Uzgodniono, że kolistyna może być stosowana bez ograniczenia wieku, ale wyłącznie w leczeniu ciężkich zakażeń. Najważniejszym zadaniem jest utrzymanie skuteczności kolistyny przeciwko patogenom wielolekoopornym oraz unikanie ryzyka selekcji szczepów opornych w wyniku monoterapii. W związku z tym CHMP przyjął zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania kolistyny do stosowania pozajelitowego i innych antybiotyków. Punkt dotyczący dawkowania i sposobu podawania został zmieniony w całości dla wszystkich podgrup pacjentów w celu określenia optymalnego schematu leczenia, który pozwoli uzyskać stężenia w osoczu przekraczające minimalne stężenia hamujące. CHMP uznał, że w celu zapewnienia stężeń w osoczu przekraczających minimalne stężenie hamujące od pierwszego podania należy podawać dawkę nasycającą. Niemniej jednak ze względu na bardzo ograniczoną liczbę danych w pewnych populacjach pacjentów nie można było wydać ostatecznych zaleceń dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów poddanych terapii nerkozastępczej lub pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane były również bardzo ograniczone w przypadku dzieci.

CHMP dokonał przeglądu optymalnego sposobu wyrażenia dawki i mocy dawki produktów zawierających polimyksyny i był zdania, że biorąc pod uwagę ugruntowane stosowanie jednostek międzynarodowych (IU) w praktyce klinicznej w UE oraz w Farmakopei Europejskiej i Brytyjskiej, informacje o produkcie w przypadku produktów zawierających CMS powinny być nadal wyrażane w IU. Niemniej jednak CHMP wprowadził tabelę konwersji dawki pomiędzy dawką CMS wyrażoną w IU i mg oraz dawką CBA wyrażoną w mg w celu zwiększenia świadomości na temat różnych sposobów wyrażania dawki i mocy dawki oraz zapewnienia pomocy lekarzom przepisującym lek, którzy uzyskują dodatkowe informacje pochodzące z publikacji.

CHMP dokonał również przeglądu danych dotyczących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w przypadku kolistyny i przyznał, że podawanie kolistyny do stosowania pozajelitowego jest związane z ryzykiem wystąpienia nefrotoksyczności i neurotoksyczności. CHMP uznał, że ryzyko to należy rozważać w kontekście ryzyka występowania choroby współistniejącej i wysokiej śmiertelności leczonych chorób oraz że może ono być złagodzone w sposób zadowalający dzięki ostrzeżeniom i zaleceniom zawartym w ChPL. Ponadto wprowadzono rozległe poprawki w celu odzwierciedlenia aktualnych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w tym aktualizację wartości granicznych EUCAST i wykaz gatunków wrażliwych. Odpowiednie zmiany zostały wprowadzone do ulotek dla pacjenta.

Podsumowując, CHMP jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających polimyksyny objętych niniejszą procedurą pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia stosownych zmian do informacji o produkcie, przedstawionych w aneksie III do opinii. W odniesieniu do produktu Colobreathe dopuszczonego do obrotu w drodze procedury centralnej CHMP uznał, że informacja o produkcie jest aktualna i nie wymaga poprawek.

Dlatego też CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, o których mowa w aneksie I, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do opinii. W przypadku produktu Colobreathe, o którym mowa w aneksie A, CHMP zalecił utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bez zmiany jego warunków.

## **Podstawy do utrzymania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, stosownie do przypadku**

Zważywszy, że

- istniejące dane pochodzące z badań przedklinicznych i klinicznych oraz informacja o produkcie, w tym wskazania, zalecenia dotyczące dawkowania oraz dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, dotyczące produktów zawierających polimyksyny dostępnych w UE, są nieaktualne lub nie zostały oparte na niepodważalnych danych, jak wynika z ostatnich zgłoszeń dotyczących niewystarczającej skuteczności i pojawienia się oporności na kolistynę;
- CHMP przeprowadził ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających polimyksyny zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dokonując przeglądu wszystkich dostępnych danych, w tym odpowiedzi dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne w czasie trwania procedury oraz zaleceń grup roboczych ds. farmakokinetyki i chorób zakaźnych;
- CHMP uznał, że kolistymetat sodu i kolistyna stanowią kluczową opcję terapeutyczną w kontekście leczenia zakażeń wywołanych przez wielolekooporne patogeny Gram-ujemne;
- CHMP uznał, że dawka i moc dawki produktów zawierających polimyksyny powinny nadal być wyrażane w jednostkach międzynarodowych;
- CHMP uznał dostępne dane za wystarczające do wprowadzenia poprawek dotyczących wskazań do stosowania pozajelitowego i wziewnego, zgodnie z doświadczeniem klinicznym i aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi;
- CHMP uznał, że ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności i neurotoksyczności obserwowane w przypadku podawania kolistyny do stosowania pozajelitowego należy rozważyć w kontekście ryzyka występowania choroby współistniejącej i wysokiej śmiertelności leczonych chorób oraz że może ono być złagodzone w sposób zadowalający dzięki ostrzeżeniom i zaleceniom zawartym w ChPL;
- CHMP wprowadził obszerne poprawki do ChPL w celu odzwierciedlenia aktualnych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w tym aktualizację wartości granicznych EUCAST i wykazu gatunków wrażliwych,

w rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających polimyksyny objętych niniejszą procedurą pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.