

Anexa II

Concluzii științifice și motivele menținerii autorizațiilor de introducere pe piață sau, după caz, ale modificării condițiilor pentru autorizațiile de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele pe bază de polimixină (vezi Anexa A și Anexa I)

Apariția bacteriilor gram-negative multirezistente care cauzează infecții nosocomiale reprezintă o problemă din ce în ce mai mare la nivel mondial. Opțiunile terapeutice limitate au condus la o utilizare clinică sporită a colistinei, un antibiotic din grupa polimixinelor dezvoltat în urmă cu peste 50 de ani și care și-a menținut activitatea împotriva unui număr de agenți patogeni multirezistenți. Aceasta se datorează probabil utilizării parenterale limitate a medicamentului, datorită existenței unor opțiuni terapeutice mai sigure și mai puțin neurotoxice și nefrotoxice. În consecință, există informații limitate farmacocinetice și farmacodinamice, preclinice și clinice, informațiile referitoare la produs nu au fost actualizate în mod semnificativ de-a lungul anilor, iar schemele de dozare utilizate în prezent nu au la bază date farmacocinetice/farmacodinamice robuste. Într-adevăr, experiența clinică și literatura medicală recente indică necesitatea actualizării urgente a informațiilor referitoare la produs, în special în ceea ce privește indicațiile, recomandările privind dozarea și informațiile farmacocinetice/farmacodinamice, astfel cum au fost evidențiate de rapoartele recente privind eficacitatea suboptimă și apariția rezistenței la colistină, în special când este utilizată în monoterapie. În plus, diferențele la nivel mondial în exprimarea concentrației și dozei produselor pe bază de colistină pot determina erori de medicație și pot prezenta un risc pentru pacienți.

În prezent, polimixinele sunt enumerate printre antimicrobienele cu importanță majoră și, având în vedere importanța asigurării disponibilității unor antibiotice eficiente și sigure pentru a răspunde cu eficiență la amenințarea reprezentată de răspândirea rezistenței la antimicrobiene, la 16 septembrie 2013, Comisia Europeană a inițiat o procedură în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, solicitând CHMP să emită un aviz privind raportul beneficiu-risc pentru produsele pe bază de polimixine și necesitatea unor măsuri de reglementare.

CHMP a hotărât că necesitatea medicală este mai mare pentru produsele cu doză mare pentru uz parenteral și inhalator și că obiectul evaluării trebuie limitat la aceste medicamente. Obiectul procedurii include medicamente autorizate la nivel național și medicamentul autorizat la nivel central, Colobreathe (pulbere inhalatorie uscată), autorizat în februarie 2012. În cadrul evaluării sale, CHMP a analizat toate datele disponibile, inclusiv informațiile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață în cursul procedurii, și a consultat grupul de lucru pentru farmacocinetică și grupul de lucru pentru boli infecțioase.

Polimixinele reprezintă o grupă de antibiotice naturale produse de bacteria *Paenibacillus polymyxa*. Numai polimixina E (numită colistină) este autorizată pentru uz clinic în UE. În practica clinică se utilizează două forme de colistină: sulfatul de colistină și promedicamentul său inactiv din punct de vedere microbiologic, colistimetatul de sodiu (CMS). Colistina are un nivel de toxicitate relativ ridicat asociat cu administrarea parenterală și, prin urmare, CMS a fost dezvoltat pentru uz parenteral și inhalator. CMS pentru uz parenteral este indicat pentru tratamentul infecțiilor grave cauzate de agenții patogeni gram-negativi, iar CMS pentru uz inhalator este indicat pentru abordarea clinică a infecțiilor pulmonare cronice produse de *P. aeruginosa* la pacienții cu fibroză cistică.

În urma reexaminării tuturor datelor disponibile, CHMP a considerat că, în contextul tratamentului infecțiilor cauzate de agenții patogeni gram-negativi multirezistenți, CMS și colistina reprezintă o opțiune terapeutică crucială în arsenalul terapeutic aflat la dispoziția medicilor care prescriu medicamente. A fost evaluat un număr mare de studii farmacocinetice/farmacodinamice împreună cu datele obținute din experiența clinică, iar CHMP a considerat datele disponibile ca fiind suficiente pentru a susține revizuirea indicațiilor atât pentru produsele de uz parenteral, cât și pentru cele de uz inhalator, în conformitate cu experiența clinică și ghidurile terapeutice actuale. S-a convenit asupra

posibilității utilizării colistinei fără restricții de vârstă, însă numai pentru tratamentul infecțiilor grave. Un motiv de îngrijorare major este menținerea eficacității colistinei împotriva agenților patogeni multirezistenți și prevenirea selecției rezistenței rezultate în urma monoterapiei și, prin urmare, CHMP a aprobat recomandări pentru administrarea concomitentă a colistinei de uz parenteral în asociere cu alte antibiotice. De asemenea, punctul „Doze și mod de administrare” a fost revizuit în totalitate, pentru toate subgrupele de pacienți, în scopul stabilirii schemelor optime de tratament pentru obținerea concentrațiilor plasmatice peste nivelurile concentrației minime inhibitorii critice. CHMP a considerat, în special, că trebuie administrată o doză de încărcare pentru a se asigura concentrații plasmatice peste nivelul concentrației minime inhibitorii de la prima administrare. Totuși, datele au fost extrem de limitate la anumite subpopulații de pacienți și, prin urmare, nu au putut fi făcute recomandări ferme pentru pacienții cu insuficiență renală aflați în terapie de substituție renală sau cu insuficiență hepatică. De asemenea, datele au fost foarte limitate pentru pacienții copii și adolescenți.

CHMP a evaluat modul optim de exprimare a concentrației și dozei pentru produsele care conțin polimixină și a considerat că, dată fiind utilizarea bine stabilită a unităților internaționale (UI) în practica clinică din UE și în Farmacopeea europeană și britanică, informațiile referitoare la produs din UE pentru CMS trebuie exprimate în continuare în UI. Totuși, CHMP a introdus un tabel de conversie a conținutului dozei între CMS exprimat în UI, CMS exprimat în mg și CBA (activitatea colistinei bază) exprimată în mg, pentru a crește gradul de conștientizare cu privire la diferitele moduri de exprimare a concentrației și dozei și pentru a-i ajuta pe medicii care obțin informații suplimentare din literatura de specialitate.

De asemenea, CHMP a evaluat datele privind evenimentele adverse observate în asociere cu utilizarea colistinei și a fost de acord că utilizarea colistinei pentru uz parenteral este asociată cu nefrotoxicitate și neurotoxicitate, însă a considerat că aceste riscuri trebuie evaluate în raport cu riscul afecțiunii subiacente și cu mortalitatea ridicată a afecțiunilor tratate și că acestea pot fi reduse în mod satisfăcător prin formulările din RCP. În final, au fost realizate revizuri ample pentru a reflecta datele farmacocinetice și farmacodinamice actuale, inclusiv o actualizare a valorilor critice EUCAST și a listei speciilor sensibile. Au fost efectuate modificările corespunzătoare în prospecte.

În concluzie, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru produsele pe bază de polimixină care au făcut obiectul acestei proceduri rămâne pozitiv, cu condiția realizării modificărilor, după caz, în informațiile referitoare la produs ale acestora, astfel cum sunt stabilite în Anexa III la aviz. Referitor la produsul Colobreathe, autorizat la nivel central, CHMP a considerat că informațiile referitoare la produs sunt actualizate și nu trebuie revizuite.

Prin urmare, pentru medicamentele menționate în Anexa I, CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizației de introducere pe piață, pentru care punctele relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului sunt stabilite în Anexa III la aviz. Pentru Colobreathe, menționat în Anexa A, CHMP a recomandat menținerea autorizației de introducere pe piață fără nicio modificare a condițiilor acesteia.

Motivele menținerii și, după caz, ale modificării condițiilor autorizației de introducere pe piață

Întrucât

- datele preclinice și clinice existente și informațiile referitoare la produs, inclusiv indicațiile, recomandările privind dozarea și datele farmacocinetice și farmacodinamice, pentru produsele pe bază de polimixină din UE nu sunt actualizate sau nu au la bază date robuste, astfel cum a fost evidențiat în rapoartele recente privind eficacitatea suboptimă și apariția rezistenței la colistină;

- CHMP a realizat o evaluare a raportului beneficiu-risc pentru produsele pe bază de polimixină, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, în cursul căreia a analizat toate datele disponibile, inclusiv răspunsurile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață în cursul procedurii și recomandările grupurilor de lucru pentru farmacocinetică și pentru boli infecțioase;
- CHMP a considerat că, în contextul tratamentului infecțiilor cauzate de agenții patogeni gram-negativi multirezistenți, colistimetatul de sodiu și colistina reprezintă o opțiune terapeutică crucială;
- CHMP a considerat că doza și concentrația produselor pe bază de polimixină trebuie să fie exprimate în continuare în unități internaționale;
- CHMP a considerat că datele disponibile sunt suficiente pentru a susține revizuirea indicațiilor atât pentru medicamentele de uz parenteral, cât și pentru cele de uz inhalator, în conformitate cu experiența clinică și ghidurile terapeutice actuale;
- CHMP a considerat că riscurile de nefrotoxicitate și neurotoxicitate observate în asociere cu colistina pentru uz parenteral trebuie evaluate în raport cu riscul bolii subiacente și cu mortalitatea ridicată a afecțiunilor tratate și că acestea pot fi reduse în mod satisfăcător prin avertismente și recomandări incluse în RCP;
- CHMP a realizat revizuii ample ale RCP pentru a reflecta datele farmacocinetice și farmacodinamice actuale, inclusiv o actualizare a valorilor critice EUCAST și a listei speciilor sensibile;

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produsele pe bază de polimixină care au făcut obiectul acestei proceduri rămâne pozitiv în condiții normale de utilizare, ținând cont de modificările convenite aduse informațiilor referitoare la produs, după caz.