

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za ohranitev dovoljenj za promet z zdravilom ali spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, kot je ustrezno

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo polimiksine (glejte Prilogo A in Prilogo I)

Pojav proti več zdravilom odpornih gramnegativnih bakterij, ki povzročajo bolnišnične okužbe, je vedno večja svetovna težava. Omejene terapevtske možnosti so povzročile povečano klinično uporabo kolistina, polimiksinskega antibiotika, razvitega pred več kot 50 leti, ki je ohranil učinkovitost proti številnim patogenom, odpornim proti več zdravilom. To je morebitna posledica njegove omejene parenteralne uporabe zaradi varnejših, manj nevrotoksičnih in nefrotoksičnih terapevtskih možnosti. Posledično so obstoječi predklinični in klinični farmakokinetični (FK) ter farmakodinamični (FD) podatki omejeni, informacije o zdravilu se niso pomembno posodobile že leta in današnji režimi odmerjanja ne temeljijo na zanesljivih FK/FD podatkih. Nedavne klinične izkušnje in medicinska literatura kažejo na nujno potrebo po posodobitvi informacij o zdravilu, predvsem indikacij, priporočil za odmerjanje in FK/FD podatkov, kar so izpostavili v nedavnih poročilih o suboptimalni učinkovitosti in pojavu odpornosti proti kolistinu, zlasti kadar se uporablja kot monoterapija. Poleg tega lahko globalne razlike v izražanju jakosti in odmerka zdravil, ki vsebujejo kolistin, povzročijo napake pri uporabi zdravila in bolnika izpostavijo tveganju.

Polimiksini so trenutno razvrščeni kot kritično pomembna protimikrobna zdravila. Zaradi pomembnosti zagotavljanja razpoložljivosti učinkovitih in varnih antibiotikov, ki omogočajo učinkovit odziv na grožnjo, ki jo predstavlja širjenje odpornosti proti antibiotikom, je Evropska komisija 16. septembra 2013 začela postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, v katerem odbor CHMP poziva, naj poda svoje mnenje glede razmerja med tveganji in koristmi zdravil na osnovi polimiksinov ter potrebe po regulativnih ukrepih.

Odbor CHMP je odločil, da je medicinska potreba največja pri visokoodmernih zdravilih za parenteralno ter inhalacijsko uporabo in da je treba obseg pregleda omejiti na ta zdravila. Obseg postopka vključuje nacionalno odobrena zdravila in zdravilo Colobreathe (suh prašek za inhaliranje), odobreno po centraliziranem postopku februarja 2012. Pri svoji oceni je odbor CHMP pregledal vse razpoložljive podatke, vključno z dokumenti, ki so jih med postopkom predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in se posvetoval z delovno skupino za farmakokinetiko ter delovno skupino za infektivne bolezni.

Polimiksini so skupina naravno prisotnih antibiotikov, ki jih proizvaja bakterija *Paenibacillus polymyxa*. Za klinično uporabo v EU je odobren samo polimiksin E (imenovan kolistin). Klinično se uporabljata dve obliki kolistina: kolistinijev sulfat in njegovo mikrobiološko neaktivno predzdravilo, natrijev kolistimetat (NKM). Kolistin ima relativno visoko raven toksičnosti, povezane s parenteralno uporabo, zato so za parenteralno in inhalacijsko uporabo razvili NKM. NKM za parenteralno uporabo je indiciran za zdravljenje resnih okužb, ki jih povzročajo gramnegativni patogeni, NKM za inhalacijsko uporabo pa za zdravljenje kroničnih pljučnih okužb, ki jih povzroča *P. aeruginosa*, pri bolnikih s cistično fibrozo.

Ko je odbor CHMP pregledal vse razpoložljive podatke, je menil, da NKM in kolistin predstavljata ključno terapevtsko možnost, ki je na voljo predpisovalcem za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo multirezistentni gramnegativni patogeni. Odbor CHMP je pregledal številne FK/FD študije skupaj s podatki iz kliničnih izkušenj in menil, da so razpoložljivi podatki zadostni za podporo sprememb indikacije za zdravila za parenteralno ter inhalacijsko uporabo v skladu s kliničnimi izkušnjami in trenutnimi terapevtskimi smernicami. Soglašal je, da se lahko kolistin uporablja brez starostnih omejitev, vendar samo za zdravljenje resnih okužb. Pri tem je ključno, da se vzdržuje učinkovitost kolistina proti multirezistentnim patogenom in prepreči nastanek odpornosti zaradi monoterapije, zato je odbor CHMP pripravil priporočila za sočasno uporabo parenteralnega kolistina skupaj z drugimi antibiotiki. Da bi opredelili optimalne režime zdravljenja za doseganje koncentracij v plazmi, večjih od

kritičnih minimalnih inhibitornih koncentracij, so spremenili tudi celotni poglavji o odmerjanju in načinu uporabe za vse podskupine bolnikov. Odbor CHMP je predvsem izpostavil, da je treba uporabiti začetni odmerek, ki bo zagotovil, da bodo koncentracije v plazmi večje od minimalne inhibitorne koncentracije že od prve uporabe naprej. Vendar so podatki za nekatere skupine bolnikov zelo omejeni, zato ni bilo mogoče pripraviti prepričljivih priporočil za bolnike z okvaro ledvic, bolnike na ledvičnem nadomestnem zdravljenju ali tiste z okvaro jeter. Podatki so prav tako izjemno omejeni za pediatrične bolnike.

Odbor CHMP je preveril optimalni način izražanja jakosti ter odmerka zdravil, ki vsebujejo polimiksine, in menil, da morajo biti glede na uveljavljeno uporabo mednarodnih enot (i.e.) v klinični praksi EU in evropski ter britanski farmakopeji informacije o zdravilu v EU še naprej izražene v i.e. Vendar je uvedel preglednico za pretvorbo odmerka med NKM, izraženim v i.e., NKM, izraženim v mg, in aktivnostjo kolistinske baze (CBA), izraženo v mg, da bi povečal pozornost glede različnih načinov izražanja jakosti ter odmerka in pomagal predpisovalcem, ki pridobivajo dodatne informacije iz literature.

Odbor CHMP je pregledal tudi podatke o neželenih dogodkih, opaženih pri uporabi kolistina, in soglašal, da je parenteralna uporaba kolistina povezana z nefrotoksičnostjo ter nevrotoksičnostjo, vendar je menil, da je treba ta tveganja pretehtati glede na tveganje osnovne bolezni in veliko umrljivost zaradi zdravljenih stanj ter da jih je mogoče zadovoljivo zmanjšati z navedbami v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Na koncu so uvedli obsežne spremembe, ki odražajo trenutne farmakokinetične in farmakodinamične podatke, vključno s posodobitvijo mejnih vrednosti po EUCAST in seznamom občutljivih vrst. Navodila za uporabo so bila ustrezno spremenjena.

V svojem sklepu je odbor CHMP menil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo polimiksine in so vključena v ta postopek, ostaja pozitivno, če se v informacije o zdravilu vnesejo spremembe, navedene v Prilogi III k temu mnenju, kot je primerno. Pri zdravilu Colobreathe, odobrenem po centraliziranem postopku, je odbor CHMP menil, da so informacije o zdravilu že posodobljene in jih ni treba spreminjati.

Zato je odbor CHMP za zdravila iz Priloge I priporočil spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, za katera so ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo navedena v Prilogi III k temu mnenju. Za zdravilo Colobreathe iz Priloge A je odbor CHMP priporočil ohranitev dovoljenja za promet z zdravilom brez sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.

Podlaga za ohranitev in spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, kot je ustrezno

Ob upoštevanju naslednjega:

- obstoječi predklinični ter klinični podatki in informacije o zdravilu, vključno z indikacijami, priporočili za odmerjanje ter farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi podatki, za zdravila na osnovi polimiksinov v EU niso posodobljeni ali ne temeljijo na zanesljivih podatkih, kot so izpostavila nedavna poročila o suboptimalni učinkovitosti in pojavu odpornosti proti kolistinu;
- odbor CHMP je izvedel oceno razmerja med tveganji in koristmi zdravil na osnovi polimiksinov v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, pri čemer je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno z odgovori, ki so jih med postopkom predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in priporočili delovnih skupin za farmakokinetiko ter infekcijske bolezni;
- odbor CHMP je menil, da natrijev kolistimetat in kolistin predstavljata ključno terapevtsko možnost za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo multirezistentni gramnegativni patogeni;
- odbor CHMP je menil, da morata biti odmerek in jakost zdravil na osnovi polimiksinov še naprej izražena v mednarodnih enotah;

- odbor CHMP je menil, da so razpoložljivi podatki zadostni za podporo sprememb indikacije za zdravila za parenteralno ter inhalacijsko uporabo v skladu s kliničnimi izkušnjami in trenutnimi terapevtskimi smernicami;
- odbor CHMP je menil, da je treba tveganja nefrotoksičnosti in nevrotoksičnosti, ki so jih opazili pri kolistinu za parenteralno uporabo, pretehtati glede na tveganje osnovne bolezni in veliko umrljivost zaradi zdravljenih stanj ter da jih je mogoče zadovoljivo zmanjšati z opozorili in priporočili v povzetku glavnih značilnosti zdravila;
- odbor CHMP je temeljito pregledal in popravil povzetke glavnih značilnosti zdravila, da odražajo trenutne farmakokinetične in farmakodinamične podatke, vključno s posodobitvijo mejnih vrednosti po EUCAST in seznamom občutljivih vrst;

odbor je posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil na osnovi polimiksinov, vključenih v sklop tega postopka, še naprej pozitivno pri normalnih pogojih uporabe, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu, kot je ustrezno.