



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. prosince 2014  
EMA/785229/2014

## Evropská agentura pro léčivé přípravky dokončila přezkoumání léčivých přípravků na bázi polymyxinů

Doporučení vydaná pro bezpečné použití u pacientů se závažnými infekcemi rezistentními vůči standardním antibiotikům

Dne 23. října 2014 dokončila Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) přezkoumání bezpečnosti a účinnosti přípravků obsahujících antibiotika kolistin a sodnou sůl kolistimethátu (známá jako polymyxiny) a doporučila změny v informacích o přípravku s cílem zajistit bezpečné použití při léčbě závažných infekcí, které jsou rezistentní na standardní antibiotika.

Přípravky na bázi polymyxinů jsou dostupné od 60. let 20. století, jejich použití však bylo rychle omezeno z důvodu dostupnosti antibiotik, která mají méně potenciálních nežádoucích účinků. Částečně v důsledku tohoto omezeného použití si sodná sůl kolistimethátu udržela účinnost proti řadě bakterií, které se staly rezistentními vůči běžně používaným antibiotikům. To v posledních letech vedlo k obnovenému užívání polymyxinů u pacientů, u nichž existuje jen málo jiných možností. Současné zkušenosti však vyvolaly obavy, zda není nutná aktualizace stávajících informací o přípravku, zejména vzhledem k dávkování a způsobu, jakým je léčivý přípravek zpracováván v těle (farmakokinetice). Evropská komise proto požádala agenturu EMA o přezkoumání dostupných údajů a vydání doporučení ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci těchto léčivých přípravků pozměněna a zda mají být příslušným způsobem upraveny informace o přípravku.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury přezkoumal dostupné údaje týkající se farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti těchto léčivých přípravků. Výbor bral v úvahu přípravky podávané injekčně nebo inhalované do plic ve formě kapaliny (systémové použití), které obsahují sodnou sůl kolistimethátu, přeměňovanou v těle na léčivou látku kolistin. Přípravky užívané perorálně (které obsahují hlavně kolistin a nevstřebávají se ve významném množství do těla, ale působí lokálně v zažívací trubici) a přípravky pro vnější použití předmětem tohoto přezkoumání nebyly.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že injekce nebo infuze (kapání) se sodnou solí kolistimethátu by měly být vyhrazeny k léčbě závažných infekcí způsobených citlivými bakteriemi u pacientů, u kterých jsou jiné léčebné možnosti omezené. Všude tam, kde je to možné, by se léčivý přípravek měl podávat spolu s dalším vhodným antibiotikem. Výbor doporučil, aby se dávka vždy vyjadřovala v mezinárodních jednotkách (IU), ale protože dávky sodné soli kolistimethátu se mohou vyjadřovat různým způsobem, měla by být do informací o přípravku zařazena převodní tabulka. Kriticky nemocným pacientům by se měla podávat vyšší výchozí dávka (nárazová počáteční dávka) kvůli rychlejšímu zajištění účinné hladiny antibiotika v těle. Ačkoli údaje byly velmi omezené, doporučil výbor dávky pro použití



u pacientů s problémy s ledvinami a u dětí a poskytl pokyny ohledně dávkování u dospělých při podávání přímo do tekutiny obklopující mozek nebo míchu (pro intratekální nebo intraventrikulární injekce).

Výbor CHMP dospěl k závěru, že sodná sůl kolistimethátu se může podávat také inhalačně nebo v rozprašovači k léčbě přetrvávajících (chronických) infekcí bakterií *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou. (Přípravky k inhalaci ve formě suchého prášku mají odlišné dávkování a distribuci v těle a závěry tohoto přezkoumání se na ně nevztahují).

Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která dne 16. prosince 2014 vydala konečné rozhodnutí platné pro celou EU.

### **Informace pro pacienty**

- Kolistin a sodná sůl kolistimethátu jsou starší antibiotika (náležející do třídy zvané polymyxiny), někdy používaná k léčbě infekcí, které se staly rezistentními vůči novější léčbě. Sodná sůl kolistimethátu se podává injekčně nebo inhalačně a v těle se z ní stává kolistin.
- Dostupné informace o sodné soli kolistimethátu byly přezkoumány a byla vydána doporučení ohledně jejího bezpečného použití a vhodného dávkování.
- Injekce nebo infuze (kapání) se sodnou solí kolistimethátu by se měly používat pouze k léčbě závažných infekcí u pacientů, u nichž existuje jen málo jiných léčebných možností, obvykle v kombinaci s dalším antibiotikem. Sodná sůl kolistimethátu může být také inhalována ve formě výparů kapaliny při léčbě plicních infekcí u pacientů s cystickou fibrózou.
- Informace o přípravku u léčivých přípravků obsahujících sodnou sůl kolistimethátu budou podle potřeby aktualizovány tak, aby byla tato doporučení zohledněna.
- Pacienti, kteří mají ohledně léčby jakékoli otázky, by se měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

### **Informace pro zdravotnické pracovníky**

Doporučení agentury jsou založena na přezkoumání dostupných klinických, farmakologických a farmakokinetických údajů, ačkoliv na úrovni těchto údajů stále existují významné mezery, zejména s ohledem na farmakokinetiku u zvláštních populací, např. dětí a pacientů s poškozením ledvin. V současnosti prováděný výzkum může o farmakodynamice a farmakokinetice těchto léčivých přípravků poskytnout další informace pro zlepšení kvality důkazů na podporu jakéhokoli doporučení ohledně dávkování. Výbor nicméně usoudil, že v překlenovacím období by měly být informace o přípravku v EU aktualizovány tak, aby odrážely aktuální stav vědomostí.

- Dávka by měla být vždy vyjádřena v IU sodné soli kolistimethátu. Kvůli řešení rozdílů ve způsobu vyjadřování síly sodné soli kolistimethátu a kolistinu v EU a v dalších oblastech, např. USA a Austrálii, které vedly k chybám při hlášení v lékařské literatuře a potenciálně by mohly vést k závažným lékařským pochybením, bude do informací o přípravku zařazena následující tabulka:

Sodná sůl kolistimethátu (IU)	Sodná sůl kolistimethátu (mg)	Účinnost na bázi kolistinu (CBA) (mg) <sup>1</sup>
12 500	1	0,4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

- **Intravenózní** sodná sůl kolistimethátu je indikována u dospělých a dětí včetně novorozenců k léčbě závažných infekcí způsobených aerobními gramnegativními patogeny u pacientů s omezenými možnostmi léčby. Všude, kde je to možné, je nutné zvážit současné podání s dalším antibakteriálním přípravkem.
- Dávkování musí být v souladu s odpovídajícími léčebnými pokyny. Na základě omezených dostupných důkazů je doporučená dávka u dospělých 9 miliónů IU denně, rozdělená do dvou nebo tří dávek ve formě pomalé intravenózní infuze; u kriticky nemocných pacientů by měla být podána nárazová počáteční dávka 9 miliónů IU. U pacientů s poškozením ledvin by měla být dávka snížena podle clearance kreatininu.
- Navrhovaná dávka u dětí je 75 000 až 150 000 IU/kg denně, rozdělená do 3 dávek.
- Intravenózní sodná sůl kolistimethátu nepřechází ve významném rozsahu hematoencefalickou bariérou. Tam, kde je to nutné, se u dospělých doporučuje pro intraventrikulární podání dávka 125 000 IU a pro intratekální podání dávka nepřekračující tuto hodnotu.
- K intravenóznímu použití sodné soli kolistimethátu spolu s dalšími léčivými přípravky, které jsou potenciálně nefrotoxické či neurotoxické, je nutné přistupovat s velkou obezřetností.
- Při **inhalačním** podání mohou být roztoky se sodnou solí kolistimethátu používány k léčbě chronických plicních infekcí způsobených bakterií *Pseudomonas aeruginosa* u dospělých a dětí s cystickou fibrózou. Doporučená dávka u dospělých je 1 až 2 miliony IU, podávaná 2 až 3krát denně, a u dětí 0,5 až 1 milion IU dvakrát denně, přičemž dávka se upravuje podle závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta.

V současnosti probíhá paralelní přezkoumání zaměřené na kvalitu přípravků a způsob měření a testování síly sodné soli kolistimethátu, které po svém dokončení může vést k dalším změnám v informacích o přípravku.

## Další informace o léčivém přípravku

Polymyxiny jsou skupinou antibiotik zahrnující kolistin a sodnou sůl kolistimethátu („proléčivo“ přeměňované v těle na kolistin), která jsou v EU dostupná od 60. let 20. století k léčbě citlivých infekcí. V současnosti jsou přípravky obsahující sodnou sůl kolistimethátu k použití injekčně či inhalačně jako roztok nebo mlha (nebulizace) schváleny pod různými obchodními názvy v Belgii, Bulharsku, České republice, Dánsku, Estonsku, Francii, Chorvatsku, Irsku, Itálii, Lucembursku, Maďarsku, na Maltě, v Německu, Nizozemsku, Polsku, Portugalsku, Rakousku, Rumunsku, Řecku, na Slovensku, ve

<sup>1</sup> Jmenovitá síla léčivé látky = 12 500 IU/mg.

Spojeném království, Španělsku a Švédsku. Sodná sůl kolistimethátu byla navíc v EU schválena ve formě suchého prášku k inhalaci pod obchodním názvem Colobreathe.

### **Další informace o postupu**

Přezkoumání léčivých přípravků na bázi polymyxinů bylo zahájeno dne 16. září 2013 na žádost Evropské komise podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Kolistin a jeho prolečivo sodná sůl kolistimethátu jsou jediné polymyxiny schválené pro klinické použití v EU a přezkoumání bylo omezeno na přípravky používané injekčně či inhalačně (všechny v lékové formě se sodnou solí kolistimethátu).

Přípravky obsahující kolistin jsou dostupné pro perorální nebo vnější použití, ale nebyly do tohoto přezkoumání zařazeny, protože se předpokládá, že nenavozují významné množství léčivé látky v těle.

Přezkoumání těchto údajů provedl Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který má na starosti otázky týkající se humánních léčivých přípravků; výbor tyto otázky posoudil a formuloval v této věci konečné stanovisko agentury. Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která dne 16. prosince 2014 vydala konečné rozhodnutí platné pro celou EU.

V současnosti probíhá také paralelní přezkoumání podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 zaměřené na kvalitu přípravků a způsob měření a testování síly sodné soli kolistimethátu, které po svém dokončení může vést k dalším změnám v informacích o přípravku.

### **Kontakt na naši tiskovou mluvčí**

---

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)