



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 16. december 2014
EMA/785229/2014

Det Europæiske Lægemiddelagentur har gennemgået polymyxinbaserede lægemidler

Agenturet har fremsat anbefalinger for sikker anvendelse hos patienter med alvorlige infektioner, der er resistente mod sædvanlige antibiotika

Den 23. oktober 2014 afsluttede Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) en gennemgang af sikkerheden og virkningen af lægemidler, der indeholder antibiotikaene colistin eller colistimethatnatrium (også kaldet polymyxiner). EMA anbefalede ændringer af produktinformationen af hensyn til sikkerheden ved behandling af alvorlige infektioner, der er resistente mod sædvanlige antibiotika.

Polymyxinbaserede lægemidler har været på markedet siden 1960'erne, men deres anvendelse faldt hurtigt, da der fandtes antibiotika med færre potentielle bivirkninger. Delvis som følge af den begrænsede brug har colistimethatnatrium bevaret sin virkning mod en række bakterier, der er blevet resistente over for sædvanlige antibiotika. I de senere år har dette ført til en fornyet stigning i brugen af polymyxiner hos patienter, som kun har få andre behandlingsmuligheder. De nuværende erfaringer peger imidlertid på, at der kan være behov for at ajourføre den eksisterende produktinformation, navnlig vedrørende doseringen og hvordan lægemidlets håndteres af kroppen (farmakokinetikken). Europa-Kommissionen anmodede derfor EMA om at gennemgå de foreliggende data og fremsætte anbefalinger for, hvorvidt markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler burde ændres og tilsvarende ændringer foretages i produktinformationen.

Agenturets Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) gennemgik de foreliggende data om disse lægemidlers farmakokinetik, virkning og sikkerhed. Gennemgangen omfattede produkter, der gives ved injektion eller inhalation i væskeform (systemisk anvendelse), og som indeholder colistimethatnatrium, der i kroppen omdannes til det aktive stof colistin. Gennemgangen omfattede ikke præparater til indtagelse gennem munden (disse indeholder hovedsagelig colistin og optages ikke i nævneværdige mængder i kroppen, men virker lokalt i tarmen). Heller ikke produkter til ekstern brug var omfattet.

CHMP konkluderede, at colistimethatnatrium til injektion eller infusion (drop) bør være forbeholdt alvorlige infektioner med følsomme bakterier hos patienter med få andre behandlingsmuligheder. Lægemidlet bør om muligt gives sammen med et andet velegnet antibiotikum. Udvalget anbefalede, at doserne altid angives i internationale enheder (IE), men at der indsættes en omregningstabel i produktinformationen, da dosis af colistimethatnatrium kan angives på forskellige måder. Til kritisk syge patienter bør der anvendes en højere startdosis (støddosis) for hurtigere at opnå en effektiv



koncentration af antibiotikummet. Skønt der kun forelå meget begrænsede data, fremsatte udvalget dosisbefalinger for patienter med nyreproblemer og for børn samt vejledning om doseringen hos voksne ved direkte indgift i den væske, der omgiver hjernen eller rygmarven (intratekal eller intraventrikulær injektion).

CHMP konkluderede, at colistimethatnatrium ved cystisk fibrose også kan gives ved inhalation eller med nebulisator til patienter med vedvarende (kroniske) infektioner med bakterien *Pseudomonas aeruginosa*. (Produkter til inhalation som tørt pulver har en anderledes dosering og fordeling i kroppen og var ikke omfattet af konklusionerne af gennemgangen).

CHMP's udtalelse blev forelagt Europa-Kommissionen, som den 16. december 2014 traf en endelig afgørelse med gyldighed i hele EU.

Information til patienter

- Colistin og colistimethatnatrium er ældre antibiotika i klassen polymyxiner, der undertiden bruges mod infektioner, som er resistente mod nyere lægemidler. Colistimethatnatrium gives ved injektion eller inhalation og omdannes i kroppen til colistin.
- Der er foretaget en gennemgang af de foreliggende oplysninger om colistimethatnatrium, og der er fremsat anbefalinger om sikker brug og passende dosering.
- Injektion eller infusion (drop) af colistimethatnatrium bør kun anvendes ved alvorlige infektioner, hvor der er få andre behandlingsmuligheder, og normalt i kombination med et andet antibiotikum. Hos patienter med cystisk fibrose kan colistimethatnatrium desuden anvendes som inhalationsdamp til behandling af lungeinfektioner.
- Produktoplysningerne for lægemidler indeholdende colistimethatnatrium vil blive ajourført i overensstemmelse med disse anbefalinger.
- Patienter, der har spørgsmål til deres behandling, bør kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Information til sundhedspersoner

Agenturets anbefalinger bygger på en gennemgang af de foreliggende kliniske, farmakologiske og farmakokinetiske data, men der er betydelige datamangler, navnlig i farmakokinetikken hos særlige populationer såsom børn og patienter med nedsat nyrefunktion. Den igangværende forskning kan tænkes at tilføre yderligere viden om farmakodynamikken og farmakokinetikken af disse lægemidler. Dette vil give et bedre videngrundlag alle dosisbefalinger. Det blev imidlertid anset for nødvendigt i mellemtiden at ajourføre produktinformationen i hele EU, så den afspejler den nuværende viden.

- Doser bør altid angives i IE colistimethatnatrium. I produktinformationen indsættes følgende tabel for at imødegå forskellene i styrkeangivelse for colistimethatnatrium og colistin mellem EU og andre regioner såsom USA og Australien, da dette har givet anledning til ukorrekte angivelser i den medicinske litteratur og kan tænkes at medføre alvorlige medicineringsfejl:

Colistimethatnatrium (IE)	Colistimethatnatrium (mg)	Colistinbase-aktivitet (CBA) (mg) ¹
12 500	1	0,4
150 000	12	5
1 000 000	80	34

¹ Lægemiddelstoffets nominelle styrke = 12 500 IE/mg.

4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

- **Intravenøst** colistimethatnatrium er indiceret hos voksne og børn, herunder nyfødte, til behandling af alvorlige infektioner forårsaget af aerobe gramnegative patogener hos patienter med få andre behandlingsmuligheder. Koadministration med et andet antibiotikum bør altid overvejes, når det er muligt.
- Doseringen bør svare til relevante behandlingsvejledninger. På grundlag af den begrænsede foreliggende evidens er den anbefalede dosis til voksne 9 millioner IE dagligt ved langsom intravenøs infusion fordelt på to eller tre doser; til kritisk syge patienter gives en støddosis på 9 millioner IE. Hos patienter med nyrefunktionsnedsættelse bør dosis nedsættes i henhold til kreatininclearance.
- Hos børn er den anbefalede dosis 75 000 til 150 000 IE/kg dagligt, fordelt på 3 doser.
- Intravenøst colistimethatnatrium passerer ikke blod-hjernebarrieren i nævneværdigt omfang. Når det er hensigtsmæssigt, anbefales til voksne en dosis på 125 000 IE intraventrikulært og højst denne dosis intratekalt.
- Der bør udvises stor forsigtighed ved intravenøs indgift af colistimethatnatrium sammen med andre potentielt nefrotoksiske eller neurotoksiske lægemidler.
- Ved cystisk fibrose hos voksne og børn kan colistimethatnatrium gives **ved inhalation** til behandling af kroniske lungeinfektioner med *Pseudomonas aeruginosa*. Den anbefalede dosis til voksne er 1-2 millioner IE dagligt fordelt på 2-3 doser, og til børn 0,5-1 millioner IE to gange dagligt, tilpasset efter sygdommens sværhed og patientens respons.

Sideløbende pågår en gennemgang, der ser nærmere på præparaternes kvalitet og den anvendte metode til måling og testning af colistimethatnatriums styrke. Når denne gennemgang er afsluttet, kan den føre til yderligere ændringer af produktinformationen.

Mere om lægemidlet

Polymyxiner er en gruppe antibiotika, der dels omfatter colistin, dels colistimethatnatrium, som er et lægemiddelforstadium ("prodrug"), der i kroppen omdannes til colistin. Disse lægemidler har været på markedet i EU siden 1960'erne til behandling af følsomme infektioner. Produkter indeholdende colistimethatnatrium til injektion eller inhalation som opløsning eller aerosol er godkendt under forskellige handelsnavne i Østrig, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tjekkiet, Danmark, Estland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Spanien, Sverige og Det Forenede Kongerige. Derudover er colistimethatnatrium i EU godkendt til inhalation som tørt pulver under handelsnavnet Colobreathe.

Mere om proceduren

Gennemgangen af polymyxinbaserede lægemidler blev indledt den 16. september 2013 på anmodning af Europa-Kommissionen i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. Colistin og dets prodrug colistimethatnatrium er de eneste polymyxiner, der er godkendt til klinisk brug i EU, og gennemgangen blev begrænset til produkter til injektion eller inhalation (alle formuleret som colistimethatnatrium).

Produkter indeholdende colistin fås til indtagelse gennem munden eller til udvendig brug, men er ikke omfattet af denne gennemgang, da de ikke menes at frembringe nævneværdige mængder af det aktive stof i kroppen.

Gennemgangen af disse data blev foretaget af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som har ansvar for spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets endelige udtalelse. CHMP's udtalelse blev forelagt Europa-Kommissionen, som den 16. december 2014 traf en endelig afgørelse med gyldighed i hele EU.

I henhold til artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 foregår der en sideløbende gennemgang, der ser nærmere på præparaternes kvalitet og den anvendte metode til måling og testning af colistimethatnatriums styrke. Når denne gennemgang er afsluttet, kan den resultere i yderligere ændringer af produktinformationen.

Kontakt vores pressesekretær

Monika Benstetter

Tlf. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu