



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. joulukuuta 2014
EMA/785229/2014

Euroopan lääkevirasto sai polymyksiinipohjaisten lääkkeiden arvioinnin päätökseen

Suosituksia annettu niiden turvallisesta käytöstä potilailla, joilla on tavanomaisille antibiooteille vastustuskykyisiä vakavia infektioita

Euroopan lääkevirasto (EMA) sai 23. lokakuuta 2014 päätökseen kolistiini- tai kolistimetaattinatrium-antibiootteja (tunnetaan myös nimellä polymyksiinit) sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuutta ja tehoa koskevan arvioinnin ja suositteli muutosten tekemistä niiden valmistetietoihin, jotta voitaisiin varmistaa niiden turvallinen käyttö hoidettaessa vakavia tavanomaisille antibiooteille vastustuskykyisiä infektioita.

Polymyksiinipohjaisia valmisteita on ollut saatavissa 1960-luvulta lähtien, mutta niiden käyttö väheni nopeasti, kun saataville tuli antibiootteja, joilla oli vähemmän mahdollisia haittavaikutuksia. Vähäisen käytön vuoksi kolistimetaattinatrium on säilyttänyt tehonsa useita sellaisia bakteereja vastaan, jotka ovat tulleet vastustuskykyisiksi yleisimmin käytetyille antibiooteille. Tämän vuoksi polymyksiinejä on alettu taas antaa viime vuosina niille potilaille, joiden hoidossa muita vaihtoehtoja on vähän. Kertyneen kokemuksen myötä on kuitenkin käynyt ilmi, että nykyisiä tuotetietoja, etenkin tietoja annostuksesta ja lääkkeen vaikutustavasta elimistössä, olisi syytä päivittää. Niinpä Euroopan komissio pyysi Euroopan lääkevirastoa arvioimaan saatavilla olevat tiedot ja antamaan suosituksia siitä, tulisiko näiden lääkevalmisteiden myyntilupia ja tuotetietoja muuttaa.

Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) arvioi saatavissa olevat tiedot näiden lääkkeiden farmakokinetiikasta, tehosta ja turvallisuudesta. Arviointi koski valmisteita, jotka injektoidaan tai inhaloidaan nesteinä keuhkoihin (systeminen käyttö) ja jotka sisältävät kolistimetaattinatriumia, joka muuttuu elimistössä kolistiini-nimiseksi vaikuttavaksi aineeksi. Tässä arvioinnissa ei käsitelty suun kautta otettavia valmisteita (nämä pääasiassa kolistiinia sisältävät valmisteet eivät imeydy elimistöön huomattavina määrinä vaan vaikuttavat paikallisesti suolessa) eikä ulkoisesti käytettäviä valmisteita.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että kolistimetaattinatriumin injektointi tai infusointi (tiputus) tulee varata sille herkkien bakteerien aiheuttamien vakavien infektioiden hoitoon potilailla, joilla on vain vähän muita hoitovaihtoehtoja. Lääke tulisi antaa toisen sopivan antibiootin kanssa, jos mahdollista. Komitea suositteli, että annokset ilmoitettaisiin aina kansainvälisinä yksikköinä (IU), mutta koska kolistimetaattinatriumannokset voidaan ilmoittaa eri tavoin, tuotetietoihin on sisällytettävä muuntotaulukko. Potilaille, joiden tila on kriittinen, tulee antaa suurempi aloitusannos (latausannos), jotta elimistöön syntyisi vaikuttava antibioottipitoisuus tavallista nopeammin. Vaikka tietoja lääkkeen käytöstä munuaisongelmista kärsivillä potilailla ja lapsilla on hyvin vähän, komitea antoi suosituksia



näiden potilasryhmien annoksista sekä ohjeita annostuksesta aikuisille, kun lääkettä annetaan suoraan aivoja tai selkäydintä ympäröivään nesteeseen (intratekaalinen tai intraventrikulaarinen injektio).

Lääkevalmistekomitea katsoi, että kolistimetaattinatriumia voidaan antaa myös inhalaationa tai sumuttimessa kystistä fibroosia sairastavien potilaiden kroonisten infektioiden hoidossa, kun niiden aiheuttajana on *Pseudomonas aeruginosa* -bakteeri. (Inhaloitavien jauheiden annostus on erilainen ja ne jakaantuvat elimistössä eri tavalla, joten tämän arvioinnin päätelmät eivät koske niitä.)

Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle, joka teki lopullisen, kaikkialla EU:ssa voimassa olevan päätöksen 16. joulukuuta 2014.

Tietoa potilaille

- Kolistiini ja kolistimetaattinatrium ovat vanhempia antibiootteja (jotka kuuluvat polymyksiinien luokkaan), joita käytetään toisinaan sellaisten infektioiden hoidossa, jotka ovat muuttuneet vastustuskykyisiksi uudemmille lääkkeille. Kolistimetaattinatriumia annetaan injektiona tai otetaan inhaloimalla, ja se muuttuu elimistössä kolistiiniksi.
- Kolistimetaattinatriumista saatavissa olevat tiedot on arvioitu, ja sen turvallisesta käytöstä ja asianmukaisesta annostuksesta on annettu suosituksia.
- Kolistimetaattinatriumia tulee injektoida tai infusoida vain, kun hoidetaan sellaisten potilaiden vakavia infektiota, joilla on vain vähän muita hoitovaihtoehtoja, yleensä toiseen antibioottiin yhdistettynä. Kolistimetaattinatriumia voi myös inhaloida nestemäisenä höyrynä hoidettaessa kystistä fibroosia sairastavien potilaiden keuhkoinfektiota.
- Kolistimetaattinatriumia sisältävien lääkkeiden tuotetiedot päivitetään tarvittaessa näiden suositusten ottamiseksi niissä huomioon.
- Jos potilaalla on kysyttävää hoidostaan, hänen tulee ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekin henkilökuntaan.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Viraston suositukset perustuvat saatavissa olevien kliinisten, farmakologisten ja farmakokineettisten tietojen arviointiin. Tiedoissa on kuitenkin edelleen puutteita etenkin sellaisten erityispotilasryhmien kuin lasten ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden farmakokinetiikan osalta. Tällä hetkellä meneillään olevasta tutkimuksesta saatetaan saada lisää tietoa näiden lääkkeiden farmakodynamiikasta ja farmakokinetiikasta, mikä vahvistaisi annossuositusten näyttöperustaa. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että tuotetietoja tulisi sillä välin päivittää kaikkialla EU:ssa sen perusteella, mitä tällä hetkellä tiedetään.

- Kolistimetaattinatriumin annokset on ilmoitettava aina kansainvälisinä yksikköinä (IU). Koska kolistimetaattinatriumin ja kolistiinin vahvuuden ilmoittamistavassa on eroja EU:n ja muiden alueiden kuten Yhdysvaltojen ja Australian välillä, mikä on aiheuttanut raportointivirheitä lääketieteellisessä kirjallisuudessa ja voi johtaa vakaviin lääkitysvirheisiin, tuotetietoihin lisätään seuraava taulukko:

Kolistimetaattinatrium (IU)	Kolistimetaattinatrium (mg)	Kolistiiniemäs (CBA) (mg) ¹
12 500	1	0,4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

- **Laskimoon** annettava kolistimetaattinatrium on tarkoitettu aikuisten ja lasten, myös vastasyntyneiden, vakavien infektioiden hoitoon, kun niiden aiheuttajia ovat aerobiset gramnegatiiviset patogeenit ja kun potilailla on vain vähän muita hoitovaihtoehtoja. Aina kun mahdollista on syytä harkita jonkin toisen bakteerilääkkeen käyttöä samanaikaisesti.
- Annostuksessa on noudatettava asianmukaisia hoito-ohjeita. Saatavissa olevan vähäisen näytön perusteella aikuisten suositeltu annos on 9 miljoonaa IU:ta päivässä kahteen tai kolmeen annokseen jaettuna hitaana infuusiona laskimoon; vakavasti sairaille potilaille tulee antaa latausannos, jonka suuruus on 9 miljoonaa IU:ta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettava pienempiä annoksia sen mukaan, mikä on heidän kreatiniinipuhdistumansa.
- Lasten suositeltu annos on 75 000–150 000 IU:ta painokiloa kohti päivässä kolmeen annokseen jaettuna.
- Laskimoon annettu kolistimetaattinatrium ei ylitä veri-aivoestettä merkittävässä määrin. Jos tarpeen, aikuisten suositeltu annos intraventrikulaarisessa annossa on 125 000 IU:ta ja intratekaalisessa annossa enintään tämä annos.
- Laskimoon annettavan kolistimetaattinatriumin ja muiden, mahdollisesti munuaisille tai hermostolle myrkyllisten lääkkeiden käytössä on oltava hyvin varovainen.
- **Inhalaationa** kolistimetaattinatriumliuoksia voidaan käyttää kystistä fibroosia sairastavien aikuis- ja lapsipotilaiden kroonisten keuhkoinfektioiden hoidossa, kun niiden aiheuttaja on *Pseudomonas aeruginosa*. Aikuisten suositeltu annos on 1–2 miljoonaa IU:ta 2–3 kertaa päivässä annettuna, ja lasten suositeltu annos on 0,5–1 miljoonaa IU:ta kahdesti päivässä hoidettavan sairauden vakavuuden ja hoitovasteen mukaan.

Lääkkeestä suoritetaan parhaillaan rinnakkaisarviointia, jossa tarkastellaan valmisteiden laatua ja tapaa, jolla kolistimetaattinatriumin väkevyyttä mitataan ja testataan. Arvioinnin tulosten perusteella tuotetietoja saatetaan muuttaa arvioinnin päätyttyä.

Lisätietoja lääkkeestä

Polymyksiinit ovat ryhmä antibiootteja, joihin kuuluvat myös kolistiini ja kolistimetaattinatrium (aihiolääke, joka muuttuu elimistössä kolistiiniksi). Niitä on ollut saatavissa EU:ssa 1960-luvulta lähtien niille herkkien bakteereiden aiheuttamien infektioiden hoitoon. Tällä hetkellä kolistimetaattinatriumia sisältäviä lääkkeitä injektoitavaksi tai inhaloitavaksi nesteinä tai sumutteina on hyväksytty eri kauppanimillä seuraavissa jäsenvaltioissa: Alankomaat, Belgia, Bulgaria, Espanja, Irlanti, Italia, Itävalta, Kreikka, Kroatia, Luxemburg, Malta, Portugali, Puola, Ranska, Romania, Ruotsi, Saksa,

¹ Farmaseuttisen aineen nimellistä väkevyyttä = 12,500 IU/mg

Slovakia, Tanska, Tšekki, Unkari, Viro ja Yhdistynyt kuningaskunta. Lisäksi kolistimetaattinatrium on hyväksytty EU:ssa inhalaatiojauheena kauppanimellä Colobreathe.

Lisätietoja menettelystä

Polymyksiinipohjaisten lääkkeiden arviointi aloitettiin 16. syyskuuta 2013 Euroopan komission pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti. Kolistiini ja sen aihiolääke kolistimetaattinatrium ovat ainoat kliiniseen käyttöön EU:ssa hyväksytyt polymyksiinit, ja arviointi rajattiin injektioimalla tai inhaloimalla käytettäviin valmisteisiin (kaikki valmistettu kolistimetaattinatriumina).

Saatavana on myös suun kautta tai ulkoisesti käytettäviä kolistiinia sisältäviä valmisteita, mutta ne eivät kuuluneet tähän arviointiin, koska niiden ei katsota tuottavan merkittäviä määriä vaikuttavaa ainetta elimistössä.

Arvioinnin teki lääkevalmistekomitea (CHMP), joka vastaa ihmisten käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä koskevista kysymyksistä. Komitea laati asiasta viraston lopullisen lausunnon. Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle, joka teki lopullisen, kaikkialla EU:ssa voimassa olevan päätöksen 16. joulukuuta 2014.

Lääkkeestä suoritetaan parhaillaan asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 3 kohdan mukaista rinnakkaisarviointia, jossa tarkastellaan valmisteiden laatua ja tapaa, jolla kolistimetaattinatriumin väkevyyttä mitataan ja testataan. Arvioinnin tulosten perusteella tuotetietoja saatetaan muuttaa arvioinnin päätyttyä.

Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter

Puhelin: +44 (0)20 3660 8427

Sähköpostiosoite: press@ema.europa.eu