



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. december 16.
EMA/785229/2014

Az Európai Gyógyszerügynökség befejezi a polimixin alapú gyógyszerek felülvizsgálatát

A standard antibiotikumokra rezisztens, súlyos fertőzésekben szenvedő betegeknel történő biztonságos alkalmazásra vonatkozóan kiadott ajánlások

2014. október 23-án az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) elvégezte a kolisztint vagy kolisztimetát-nátriumot tartalmazó (polimixineként ismert) készítmények biztonságosságának és hatékonyságának felülvizsgálatát, és a terméktájékoztatóik módosításait javasolta a biztonságos alkalmazás érdekében olyan súlyos fertőzések kezelése során, amelyek rezisztensek a standard antibiotikumokra.

A polimixin alapú készítmények az 1960-as évek óta vannak forgalomban, de az alkalmazásuk gyorsan lecsökkent annak köszönhetően, hogy kevesebb potenciális mellékhatással rendelkező antibiotikumok kerültek forgalomba. Részben ennek a korlátozott használatnak köszönhetően a kolisztimetát-nátrium megtartotta aktivitását számos olyan baktériummal szemben, amelyek rezisztenssé váltak az általánosan alkalmazott antibiotikumokkal szemben. Ez az utóbbi években a polimixinek alkalmazásának újjáéledéséhez vezetett azoknál a betegeknel, akiknek kevés más választási lehetőségük van. A jelenlegi tapasztalat azonban aggályokat vetett fel a meglévő terméktájékoztató frissítésének esetleges szükségességét illetően, különösen az adagolásra és arra vonatkozóan, hogyan kezeli a szervezet a gyógyszert (farmakokinetika). Ezért az Európai Bizottság felkérte az EMA-t, hogy vizsgálja felül a rendelkezésre álló adatokat, és tegyen ajánlásokat arra vonatkozóan, hogy kell-e ennek megfelelően módosítani ezeknek a gyógyszereknek a forgalomba hozatali engedélyeit és terméktájékoztatóit.

Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) felülvizsgálta az e gyógyszerek farmakokinetikájára, hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat. A felülvizsgálat az injekcióban adott vagy folyadékként a tüdőbe belélegzett (szisztémás alkalmazású), kolisztimetát-nátrium tartalmú készítményekre terjedt ki, amelyek a szervezetben kolisztin hatóanyaggá alakulnak át. A szájon át szedett készítmények (amelyek főként kolisztint tartalmaznak, és nem szívódnak fel jelentős mennyiségben a szervezetben, hanem lokálisan hatnak a bélben), valamint a külsőleg alkalmazottak, nem szerepeltek a jelen felülvizsgálatban.

A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a kolisztimetát-nátrium injekciót vagy infúziót az érzékeny baktériumok által okozott súlyos fertőzések kezelésére kell fenntartani olyan betegeknel, akiknel az egyéb kezelési lehetőségek korlátozottak. Ahol lehetőség van rá, a gyógyszert egy másik megfelelő antibiotikummal együtt kell adni. A bizottság azt javasolta, hogy az adagokat mindig nemzetközi



egységekben (NE) adják meg, de mivel a kolisztimetát-nátrium adagjait más módokon is ki lehet fejezni, a terméktájékoztatóba bele kell foglalni egy átváltási táblázatot is. A kritikus állapotú betegeknek magasabb kezdő adagot (telítő dózist) kell adni annak érdekében, hogy az antibiotikum hatékony szintjét gyorsabban biztosítani lehessen a szervezetben. Bár igen korlátozott mértékben álltak rendelkezésre adatok, a bizottság dóziszokat ajánlott a vesebetegségben szenvedő betegeknél és a gyerekeknél történő alkalmazásra, továbbá a felnőtteknél történő adagolásra vonatkozó útmutatót biztosított arra az esetre, amikor közvetlenül az agyat vagy a gerincvelőt körülvevő folyadékba juttatják a gyógyszert (intratekális vagy intraventrális injekció).

A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a kolisztimetát-nátrium inhaláció útján, vagy pedig porlasztó segítségével is beadható a fennálló (krónikus), *Pseudomonas aeruginosa* baktérium által okozott fertőzések kezelésére, cisztikus fibrózisban szenvedő betegeknél. (A száraz por formájú inhalációs készítmények adagolása és eloszlása a szervezetben ettől eltérő, és a felülvizsgálat következtetései ezeket nem érintették.)

A CHMP véleménye továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 2014. december 16-án az Európai Unió egész területére érvényes, végleges határozatot adott ki.

Tájékoztató a betegek részére

- A kolisztin és a kolisztimetát-nátrium régebbi (a polimixineknek nevezett osztályba tartozó) antibiotikumok, amelyeket esetenként olyan fertőzések kezelésére alkalmaznak, amelyek rezisztenssé váltak az újabb kezelésekre. A kolisztimetát-nátriumot injekcióban vagy inhaláció útján adják be, és a szervezetben kolisztinné alakul át.
- Felülvizsgálták a kolisztimetát-nátriumról rendelkezésre álló információkat, és ajánlásokat tettek biztonságos alkalmazására és a megfelelő adagolásra vonatkozóan.
- A kolisztimetát-nátrium injekció vagy infúzió csak súlyos fertőzések kezelésére alkalmazható olyan betegeknél, akiknél kevés egyéb kezelési lehetőség áll rendelkezésre, és általában egy másik antibiotikummal együtt adható. A kolisztimetát-nátrium folyadék gőzeként is belélegezhető tüdőfertőzések kezelésére, cisztikus fibrózisban szenvedő betegeknél.
- A kolisztimetát-nátrium tartalmú gyógyszerek terméktájékoztatója szükség szerint frissítve lesz ezeknek az ajánlásoknak a figyelembevételével.
- Amennyiben a betegeknek kérdéseik merülnének fel a kezelésükkel kapcsolatban, forduljanak orvosukhoz vagy gyógyszerészükhöz.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

Az Ügynökség ajánlásai a rendelkezésre álló klinikai, farmakológiai és farmakokinetikai adatok felülvizsgálatán alapulnak, bár még mindig vannak jelentős hiányosságok is, különösen a farmakokinetikát illetően az olyan speciális csoportokban, mint a gyermekek és a veseelégtelenségben szenvedő betegek. A jelenleg folyó kutatás további információkat nyújthat ezeknek a gyógyszereknek a farmakodinamikájáról és farmakokinetikájáról az adagolásra vonatkozó ajánlások mögötti bizonyíték-alap fejlesztése érdekében. Ugyanakkor arra a véleményre jutottak, hogy ez alatt az idő alatt a terméktájékoztatót frissíteni kell az Európai Unió egész területén annak érdekében, hogy az tükrözze az aktuális ismereteket.

- Az adagokat mindig a kolisztimetát-nátrium nemzetközi egységeiben kell kifejezni. Annak érdekében, hogy kezelni lehessen a különbségeket annak módjában, ahogy a kolisztimetát-nátrium és a kolisztin hatáserőssége kifejezésre kerül az Európai Unióban és más régiókban, például az Amerikai Egyesült Államokban és Ausztráliában – ami az orvosi szakirodalomban jelentési hibákhoz

vezetett, és potenciálisan súlyos gyógykezelési hibákhoz vezethet –, az alábbi táblázat lesz belefoglalva a terméktájékoztatóba:

| Kolisztimetát-nátrium (NE) | Kolisztimetát-nátrium (mg) | Kolisztin-bázis aktivitás (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 |

- **Intravénásan** a kolisztimetát-nátrium felnőtteknél és gyermekeknél (beleértve az újszülötteket is) súlyos, aerob Gram-negatív kórokozók által kiváltott fertőzések kezelésére szolgál olyan betegeknek, akik korlátozott kezelési lehetőségekkel rendelkeznek. Fontolóra kell venni az együttes alkalmazást egy másik antibakteriális szerrel, amikor az csak lehetséges.
- Az adagolásnak összhangban kell lennie a kezelésre vonatkozó lényeges irányelvekkel. A korlátozottan rendelkezésre álló bizonyítékok alapján az ajánlott adag felnőtteknél naponta 9 millió NE két vagy három adagra elosztva, lassú intravénás infúzióban beadva; kritikus állapotú betegeknek 9 millió NE-s telítő dózist kell alkalmazni. Vesekárosodásban szenvedő betegeknek az adagokat a kreatinin-clearance-nek megfelelően csökkenteni kell.
- Gyermekeknél az ajánlott adag napi 75 000–150 000 NE/kg, három adagra elosztva.
- Az intravénásan beadott kolisztimetát-nátrium nem lép át jelentős mértékben a vér-agy gáton. Adott esetben 125 000 NE-nyi felnőtt adagok ajánlottak intraventrikuláris, és ennél nem több – intratekális alkalmazás esetén.
- Az intravénás kolisztimetát-nátrium együttes alkalmazása más, potenciálisan nefro- vagy neurotoxikus hatású gyógyszerekkel, nagy óvatosságot igényel.
- **Inhaláció útján** történő alkalmazásakor a kolisztimetát-nátrium oldatai alkalmazhatók a *Pseudomonas aeruginosa* által kiváltott krónikus tüdőfertőzések kezelésére, cisztikus fibrózisban szenvedő felnőtteknél és gyermekeknél. Felnőtteknél az ajánlott adag naponta kétszer vagy háromszor 1–2 millió NE, gyermekeknél pedig naponta kétszer 0,5–1 millió NE, a dózisnak az állapot súlyosságától és a választól függő beállításával.

Jelenleg egy párhuzamos felülvizsgálat is folyamatban van, amely a készítmények minőségével, valamint annak módjával foglalkozik, ahogyan a kolisztimetát-nátrium hatáserősségét mérik és vizsgálják, és amely befejezésekor a terméktájékoztató további módosításait eredményezheti.

További információk a gyógyszerről

A polimixinek az antibiotikumok egy olyan csoportját jelentik, amely magában foglalja a kolisztimetát-nátriumot (egy olyan „előanyagot”, amely a szervezetben kolisztimetáttá alakul át), és amely az 1960-as évek óta van forgalomban az Európai Unióban, a készítményre érzékeny fertőzések kezelésére. Jelenleg a kolisztimetát-nátrium tartalmú készítmények injekcióban vagy inhaláció útján (oldatként vagy ködként [porlasztva]) történő alkalmazás céljára különböző kereskedelmi elnevezésekkel vannak jóváhagyva a következő országokban: Ausztria, Belgium, Bulgária, Cseh

¹ A hatóanyag névleges hatáserőssége 12 500 NE/mg

Köztársaság, Dánia, az Egyesült Királyság, Észtország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Horvátország, Írország, Lengyelország, Luxemburg, Magyarország, Málta, Németország, Olaszország, Portugália, Románia, Spanyolország, Svédország és Szlovákia. Ezenkívül jóváhagyták a kolisztimetát-nátrium száraz por formájú inhaláció céljára történő alkalmazását az EU-ban, Colobreathe kereskedelmi néven.

További információk az eljárásról

A polimixin alapú gyógyszerek felülvizsgálata az Európai Bizottság kérelme alapján 2013. szeptember 16-án kezdődött a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján. A kolisztin és előanyaga, a kolisztimetát-nátrium az EU-ban klinikai alkalmazásra engedélyezett egyedüli polimixinek, és a felülvizsgálat azokra a készítményekre korlátozódott, amelyeket injekcióban vagy inhaláció útján alkalmaznak (mindegyik kolisztimetát-nátrium képletű).

Forgalomban vannak kolisztint tartalmazó, szájon át adagolható vagy külsőleg alkalmazható készítmények is, de ezekkel ez a felülvizsgálat nem foglalkozik, mert nem tartják úgy, hogy ezek jelentős mennyiségű hatóanyagot termelnek a szervezetben.

Ezen adatok felülvizsgálatát az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) végezte, amely felelős az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben, és amely megfontolta ezeket, és megfogalmazta az Ügynökség végleges véleményét. A CHMP véleménye továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 2014. december 16-án az Európai Unió egész területére érvényes, végleges határozatot adott ki.

Jelenleg egy párhuzamos felülvizsgálat is folyamatban van a 2004/726/EK rendelet 5. cikkének (3) bekezdése szerint, amely a készítmények minőségével, valamint annak módjával foglalkozik, ahogy a kolisztimetát-nátrium hatáserősségét mérik és vizsgálják, és amely befejezésekor a terméktájékoztató további módosításait eredményezheti.

Kapcsolatfelvétel sajtóreferensünkkel

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu