



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014 m. gruodžio 16 d.
EMA/785229/2014

Europos vaistų agentūra užbaigė polimiksinų pagrindo vaistinių preparatų peržiūrą

Paskelbtos saugaus vartojimo rekomendacijos pacientams, sergantiems rimtomis standartiniams antibiotikams atspariomis infekcijomis

2014 m. spalio 23 d. Europos vaistų agentūra (EMA) užbaigė preparatų, kurių sudėtyje yra antibiotikų kolistino arba kolistimetato natrio druskos (vadinamų polimiksinais), saugumo ir veiksmingumo peržiūrą ir rekomendavo jų preparato informacinių dokumentų pakeitimus, kurie užtikrintų saugų šių preparatų vartojimą gydant rimtas infekcijas, kurios yra atsparios standartiniams antibiotikams.

Polimiksinų pagrindo preparatais prekiaujama nuo 7-ojo dešimtmečio, tačiau jų vartojimo mastai sparčiai sumažėjo atsiradus antibiotikams, kurie sukelia mažiau galimų šalutinių reiškinių. Iš dalies dėl tokio negausaus vartojimo kolistimetato natrio druska išliko veiksminga prieš keletą bakterijų, kurios tapo atsparios plačiai vartojamiems antibiotikams. Dėl šių priežasčių pastaraisiais metais polimiksinus vėl pradėta aktyviai naudoti gydant pacientus, kurie neturi daug kitų pasirinkimo galimybių. Tačiau, įvertinus šiuo metu sukauptą patirtį, sunerimta, ar nereikėtų atnaujinti esamų preparato informacinių dokumentų, visų pirma informacijos, susijusios su vaistų dozavimu ir su tuo, kas vyksta su vaistu, jam patekus į organizmą (jo farmakokinetika). Todėl Europos Komisija paprašė EMA peržiūrėti turimus duomenis ir pateikti rekomendacijas, ar nereikėtų pakeisti šių vaistų rinkodaros leidimų ir atitinkamai iš dalies pakeisti preparato informacinių dokumentų.

Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) peržiūrėjo turimus duomenis apie šių vaistų farmakokinetiką, veiksmingumą ir saugumą. Peržiūros metu buvo aptarti preparatai, kurie vartojami injekcijos būdu arba įkvepiami į plaučius skysčio forma (sisteminio poveikio preparatai) ir kurių sudėtyje yra kolistimetato natrio druskos, organizme pavirstančios į veikliąją medžiagą kolistiną. Per burną vartojami preparatai (kurių sudėtyje daugiausia yra kolistino ir kurie neįsisavinami organizme dideliais kiekiais, bet vietiškai veikia žarnyną) ir preparatai, kurie vartojami išoriškai, nebuvo įtraukti į šią peržiūrą.

CHMP priėjo prie išvados, kad kolistimetato natrio druskos injekcijos ar infuzijos (kai vaistas lašinamas į veną) turėtų būti atliekamos tik gydant šiems vaistams jautrių bakterijų sukeltas rimtas infekcijas, kai kitų gydymo būdų pasirinkimo galimybė yra suvaržyta. Esant galimybei, šį vaistą reikia vartoti kartu su kitu tinkamu antibiotiku. Komitetas rekomendavo vaisto dozes visada išreikšti tarptautiniais vienetais (TV), bet, kadangi kolistimetato natrio druskos dozes galima išreikšti skirtingais būdais, į preparato informacinius dokumentus rekomendavo įtraukti perskaičiavimo lentelę. Kritinės būklės pacientams reikia skirti didesnę pradinę (įsotinamąją) dozę, kad organizme greičiau susidarytų veiksminga



antibiotiko koncentracija. Nors duomenų buvo labai nedaug, komitetas rekomendavo dozes, kurias turėtų vartoti inkstų veiklos sutrikimų turintys pacientai ir vaikai, bei pateikė rekomendacijas dėl vaistų dozavimo suaugusiesiems, kai jie švirkščiami tiesiai į galvos ar stuburo smegenis supantį skystį (į povoratinklinę ertmę arba skilvelius).

CHMP priėjo prie išvados, kad kolistimetato natrio druską taip pat galima vartoti inhaliacijos būdu arba naudojant pulverizatorių bakterijos *Pseudomonas aeruginosa* sukeltoms cistine fibroze sergančių pacientų nuolatinėms (lėtinėms) infekcijoms gydyti. (Inhaliacinių sausų miltelių formos preparatų dozavimas ir pasiskirstymas organizme yra kitoks, ir šios peržiūros išvados neturėjo įtakos šiems preparatams.)

CHMP nuomonė buvo persiųsta Europos Komisijai, kuri 2014 m. gruodžio 16 d. paskelbė visoje ES galiojantį galutinį sprendimą.

Informacija pacientams

- Kolistinas ir kolistimetato natrio druska yra senesni antibiotikai (priskiriami prie antibiotikų grupės, vadinamos polimiksinais), kurie kartais vartojami gydant infekcijas, kurios tapo atsparios naujesnėms gydymo priemonėms. Kolistimetato natrio druska vartojama injekcijos arba inhaliacijos būdu, o patekusi į organizmą, pavirsta kolistinu.
- Buvo peržiūrėta turima informacija apie kolistimetato natrio druską ir pateiktos rekomendacijos dėl saugaus jos vartojimo ir tinkamo dozavimo.
- Gydymą kolistimetato natrio druskos injekcijomis arba infuzijomis (kai vaistas lašinamas į veną) galima taikyti tik gydant rimtas infekcijas, kai yra nedaug kitų galimų gydymo būdų, ir paprastai šis vaistas vartojamas kartu su kitu antibiotiku. Kolistimetato natrio druską taip pat galima vartoti skysčio garų forma gydant cistine fibroze sergančių plaučių infekcijas.
- Vaistų, kurių sudėtyje yra kolistimetato natrio druskos, preparato informaciniai dokumentai prireikus bus atnaujinti, kad būtų atsižvelgta į šias rekomendacijas.
- Iškilus klausimų dėl jiems taikomo gydymo, pacientai turėtų pasitarti su savo gydytoju arba vaistininku.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

Agentūros rekomendacijos pagrįstos turimų klinikinių, farmakologinių ir farmakokinetinių tyrimų duomenimis, nors tebėra didelių spragų, susijusių su vaistų farmakokinetika gydant ypatingas populiacijas, kaip antai vaikus ir pacientus, turinčius inkstų veiklos sutrikimų. Šiuo metu vykdomi moksliniai tyrimai gali suteikti papildomos informacijos apie šių vaistų farmakodinamiką ir farmakokinetiką, kuria bus galima papildyti įrodymus, kuriais grindžiamos rekomendacijos dėl šių vaistų dozavimo. Vis dėlto, laikytasi nuomonės, kad pereinamuoju laikotarpiu visoje ES reikėtų atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad juose būtų pateikta šiuo metu žinoma informacija.

- Dozės visada turėtų būti išreikštos kolistimetato natrio druskos tarptautiniais vienetais. Siekiant pašalinti skirtumus, susijusius su tuo, kaip kolistimetato natrio druskos ir kolistino stiprumas išreiškiamas ES ir kituose regionuose, kaip antai JAV ir Australijoje, dėl kurių buvo padaryta klaidų pateikiant informaciją medicininėje literatūroje ir galima padaryti rimtų gydymo klaidų, į preparato informacinius dokumentus bus įtraukta ši lentelė:

Kolistimetato natrio druska (TV)	Kolistimetato natrio druska (mg)	Kolistino bazės aktyvumas (KBA) (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

- **Į veną vartojama** kolistimetato natrio druska skirta gydyti suaugusiuosius ir vaikus, įskaitant naujagimius, sergančius aerobinių gramneigiamų bakterijų sukeltomis rimtomis infekcijomis, kai gydymo priemonių pasirinkimo galimybė yra suvaržyta. Jei įmanoma, reikėtų įvertinti galimybę šį vaistą vartoti kartu su kitu antibakteriniu vaistu.
- Vaistą reikėtų dozuoti vadovaujantis atitinkamomis gydymo gairėmis. Remiantis negausiais turimais duomenimis, suaugusiesiems rekomenduojama vartoti po 9 mln. TV per parą, dozę padalijus į 2 ar 3 dalis ir vaistą lėtai sulašinant į veną; kritinės būklės pacientams reikėtų skirti 9 mln. TV įsotinamąją dozę. Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, vaisto dozę reikėtų sumažinti atsižvelgiant į kreatinino klirensą.
- Vaikams siūloma skirti po 75 000–150 000 TV/kg per parą, dozę padalijus į 3 dalis.
- Į veną vartojama kolistimetato natrio druska reikšmingai neperžengia kraujo-galvos smegenų barjero. Kai tinka, suaugusiesiems į skilvelius rekomenduojama švirkšti 125 000 TV vaisto ir vaistą švirkščiant į povoratinklinę ertmę, neviršyti šios dozės.
- Kolistimetato natrio druską švirkščiant į veną kartu su kitais vaistais, kurie gali būti nefrotoksiški arba neurotoksiški, reikia būti labai atsargiems.
- **Inhaliacijos** būdu vartojamais kolistimetato natrio druskos tirpalais galima gydyti *Pseudomonas aeruginosa* sukeltas suaugusiųjų ir vaikų, sergančių cistine fibroze, lėtines plaučius infekcijas. Suaugusiesiems rekomenduojama vartoti 1–2 mln. TV 2–3 kartus per parą, o vaikams 0,5–1 mln. TV du kartus per parą, dozę koreguojant pagal ligos sunkumą ir atsaką į gydymą.

Šiuo metu atliekama panaši peržiūra, kurios metu vertinama preparatų kokybė ir tai, kaip kolistimetato natrio druskos stiprumas matuojamas ir tikrinamas; ją užbaigus gali būti pasiūlyti papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Daugiau informacijos apie vaistą

Polimiksinai – tai antibiotikų grupė, prie kurios priskiriami kolistinas ir kolistimetato natrio druska (provaistas, kuris patekęs į organizmą pavirsta kolistinu); ES jie įregistruoti nuo 7-ojo dešimtmečio pagal šiems vaistams jautrių infekcijų gydymo indikaciją. Šiuo metu injekcijos arba inhaliacijos būdu, tirpalo arba pulverizuota forma vartojami preparatai, kurių sudėtyje yra kolistimetato natrio druskos patvirtinti įvairiais prekiniais pavadinimais Austrijoje, Belgijoje, Bulgarijoje, Kroatijoje, Čekijoje, Danijoje, Estijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Airijoje, Italijoje, Liuksemburge, Maltoje, Nyderlanduose, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovakijoje, Ispanijoje, Švedijoje ir Jungtinėje Karalystėje. Be to, ES kolistimetato natrio druska patvirtinta inhaliacijos būdu, sausų miltelių forma vartojamo Colobreathe prekinio pavadinimu.

¹ Nominalus vaistinės medžiagos stiprumas = 12 500 TV/mg

Daugiau informacijos apie procedūrą

Polimiksinų pagrindo vaistinių preparatų peržiūra pradėta 2013 m. rugsėjo 16 d., Europos Komisijos prašymu, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu. Kolistinas ir jo provaistas kolistimetato natrio druska yra vieninteliai vartojimui ES klinikinėje praktikoje patvirtinti polimiksinai, o į peržiūrą buvo įtraukti tik tie preparatai, kurie vartojami injekcijos arba inhaliacijos būdu (visi kolistimetato natrio druskos preparatų formos).

Preparatai, kurių sudėtyje yra kolistino, tiekiami per burną arba išoriškai vartojamų preparatų forma, bet neįtraukti į šią peržiūrą, nes manoma, kad juos vartojant, organizmas neįsisavina didelio veikliosios medžiagos kiekio.

Šių duomenų peržiūrą atliko Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), kuris yra atsakingas už su žmonėms skirtais vaistais susijusius klausimus; jis apsvarstė šiuos duomenis ir parengė agentūros galutinę nuomonę. CHMP nuomonė buvo persiųsta Europos Komisijai, kuri 2014 m. gruodžio 16 d. paskelbė visoje ES galiojantį galutinį sprendimą.

Taip pat šiuo metu atliekama panaši peržiūra pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5 straipsnio 3 dalį, kurios metu vertinama preparatų kokybė ir tai, kaip kolistimetato natrio druskos stiprumas matuojamas ir tikrinamas; ją užbaigus gali būti pasiūlyti papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Kreipkitės į mūsų atstovę spaudai

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

El. paštas press@ema.europa.eu