



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 grudnia 2014 r.
EMA/785229/2014

Zakończenie przez Europejską Agencję Leków procedury ponownej oceny leków zawierających polimyksyny

Zalecenia dotyczące bezpiecznego stosowania u pacjentów z ciężkimi zakażeniami opornymi na standardowe antybiotyki

W dniu 23 października 2014 r. Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła procedurę ponownej oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktów zawierających antybiotyki znane jako kolistyna oraz kolistymetat sodu (tzw. polimyksyny) i zaleciła wprowadzenie zmian do informacji o produkcie w celu zapewnienia ich bezpiecznego stosowania w leczeniu ciężkich zakażeń opornych na standardowe antybiotyki.

Produkty zawierające polimyksyny są dostępne od lat 60. XX wieku, ale zakres ich stosowania drastycznie zmniejszył się ze względu na pojawienie się antybiotyków z mniejszą liczbą możliwych działań ubocznych. Ze względu m.in. na ograniczone zastosowanie kolistymetat sodu zachował działanie przeciwko wielu bakteriom, które wytworzyły oporność na powszechnie stosowane antybiotyki. Doprowadziło to w ostatnich latach do wznowienia podawania polimyksyn pacjentom, u których alternatywne możliwości leczenia są ograniczone. Niemniej jednak na podstawie dotychczasowego doświadczenia klinicznego stwierdzono, że istniejąca informacja o produkcie, a w szczególności jej części odnoszące się do dawkowania i metabolizmu leku w organizmie (farmakokinetyka), może wymagać zaktualizowania. W związku z tym Komisja Europejska zwróciła się do EMA z prośbą o ponowną ocenę dostępnych danych, a także wydanie opinii, czy przyznane pozwolenia na dopuszczenie tych leków do obrotu powinny zostać zmienione, a informacja o produkcie — odpowiednio zmieniona.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omawianych leków. W ocenie uwzględniono tylko produkty podawane w postaci wstrzyknięć lub wziewnych roztworów wdychanych do płuc (leczenie układowe), zawierających kolistymetat sodu przekształcany w organizmie w substancję czynną — kolistynę. Ponowna ocena nie dotyczyła produktów doustnych (które zawierają głównie kolistynę i nie są wchłaniane przez organizm w znacznych ilościach, lecz działają miejscowo w przewodzie pokarmowym) ani produktów do użytku zewnętrznego.

CHMP stwierdził, że kolistymetat sodu podawany w postaci wstrzyknięć bądź infuzji (wlewu dożylnego) należy stosować wyłącznie w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na lek u pacjentów, u których inne możliwości leczenia są ograniczone. W miarę możliwości lek ten należy



podawać w skojarzeniu z innym odpowiednio dobranym antybiotykiem. Komitet uznał, że dawki nadal powinny być wyrażane w jednostkach międzynarodowych (j.m.), ale z uwagi na fakt, że dawkowanie kolistymetatu sodu można wyrażać na różne sposoby, zalecił uwzględnienie w informacji o produkcie tabeli konwersji dawki. Pacjenci w stanie krytycznym powinni otrzymywać większą dawkę początkową (nasycającą) w celu szybszego uzyskania skutecznego stężenia antybiotyku w organizmie. Mimo że zakres dostępnych danych był bardzo ograniczony, Komitet opracował zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów ze schorzeniami nerek i u dzieci, jak również wytyczne dotyczące dawkowania u osób dorosłych, którym lek podaje się bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego (dooponowo lub dokomorowo).

CHMP stwierdził, że kolistymetaz sodu można również podawać za pośrednictwem inhalatora lub nebulizatora w leczeniu utrzymujących się (przewlekłych) zakażeń bakteriami *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą. (Produkty do inhalacji w postaci suchego proszku różnią się od innych tu omawianych pod względem dawkowania i dystrybucji w organizmie, dlatego niniejsze wnioski z ponownej oceny ich nie dotyczą).

Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która w dniu 16 grudnia 2014 r. wydała ostateczną decyzję ważną w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Kolistyna i kolistymetaz sodu są antybiotykami starszej generacji (należącymi do grupy polimyksyn) stosowanymi niekiedy w zwalczaniu zakażeń, które wytworzyły oporność na nowsze metody leczenia. Kolistymetaz sodu podawany jest w postaci wstrzyknięć lub wziewnie, a następnie przekształcany w organizmie w kolistynę.
- Dostępne informacje na temat kolistymetazu sodu poddano ponownej ocenie i opracowano zalecenia dotyczące jego bezpiecznego stosowania oraz odpowiedniego dawkowania.
- Kolistymetaz sodu w postaci wstrzyknięć bądź infuzji (wlewu dożylnego) powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu ciężkich zakażeń u pacjentów, u których inne możliwości leczenia są ograniczone. Zwykle stosuje się go w skojarzeniu z innym antybiotykiem. Kolistymetaz sodu może być również podawany wziewnie w postaci aerozolu do leczenia zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą.
- Informacja o produkcie dla leków zawierających kolistymetaz sodu zostanie odpowiednio zaktualizowana pod kątem omawianych tu zaleceń.
- Z wszelkimi pytaniami dotyczącymi leczenia należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla personelu medycznego

Zalecenia Agencji powstały w oparciu o ponowną ocenę dostępnych danych klinicznych, farmakologicznych i farmakokinetycznych, choć nadal istnieją w nich istotne braki, szczególnie w odniesieniu do farmakokinetyki omawianych leków w specjalnych grupach pacjentów, takich jak dzieci czy osoby z zaburzeniami czynności nerek. Prowadzone są obecnie badania naukowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki tych leków na poparcie wszelkich zaleceń dotyczących dawkowania. Uznano jednak, że do czasu uzyskania tych danych konieczne jest korzystanie we wszystkich krajach UE ze zaktualizowanej informacji o produkcie, odzwierciedlającej bieżący stan wiedzy.

- Dawki należy zawsze wyrażać w j.m. kolistymetazu sodu. W celu zniwelowania różnic w sposobie określania mocy dawki kolistymetazu sodu i kolistyny w krajach UE i innych (np. w USA czy

Australii), które w przeszłości były źródłem błędów w danych w literaturze medycznej i mogłyby prowadzić do poważnych błędów w leczeniu, opracowano następującą tabelę konwersji dawki do uwzględnienia w zaktualizowanej informacji o produkcie:

Kolistymetaz sodu (j.m.)	Kolistymetaz sodu (mg)	Aktywność kolistyny (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

- **Dożylne** podawanie kolistymetazu sodu jest wskazane w leczeniu zarówno osób dorosłych, jak i dzieci (w tym noworodków) z poważnymi zakażeniami wywołanymi przez tlenowe bakterie Gram-ujemne, gdy inne możliwości leczenia są ograniczone. W miarę możliwości należy rozważyć podawanie leku w skojarzeniu z innym środkiem przeciwbakteryjnym.
- Dawkowanie powinno być zgodne z odpowiednimi wytycznymi dotyczącymi leczenia. W oparciu o niewielki zakres dostępnych danych zalecaną dawkę dla osób dorosłych wyznaczono na 9 mln j.m. na dobę, podzieloną na 2 lub 3 dawki do podania w postaci powolnej infuzji dożylnej; pacjenci w stanie krytycznym powinni otrzymać dawkę nasycającą 9 mln j.m. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawka zmniejsza się w zależności od klirensu kreatyniny.
- W przypadku dzieci sugerowana dawka wynosi od 75 000 do 150 000 j.m./kg na dobę, podzielona na 3 dawki do podania.
- Kolistymetaz sodu podawany dożylnie nie przenika w istotnym stopniu przez barierę krew-mózg. W stosownych przypadkach u osób dorosłych zaleca się stosowanie dawki 125 000 j.m. w podaniach dokomorowych i nieprzekraczanie tej wartości w podaniach dooponowych.
- Dożylne podawanie kolistymetazu sodu w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnej toksyczności względem nerek lub układu nerwowego należy podejmować z zachowaniem szczególnej ostrożności.
- **Wziewne** roztwory kolistymetazu sodu można stosować w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez bakterie *Pseudomonas aeruginosa* u osób dorosłych i dzieci z mukowiscydozą. Zalecana dawka w przypadku osób dorosłych wynosi od 1 do 2 mln j.m. dwa lub trzy razy na dobę, a u dzieci — od 0,5 do 1 mln j.m. dwa razy na dobę, zależnie od stanu pacjenta i odpowiedzi organizmu.

Prowadzona jest obecnie równoległa ocena jakości produktów i metodologii pomiaru oraz sprawdzania siły działania kolistymetazu sodu. Jej wyniki mogą skutkować wprowadzeniem dalszych zmian w informacji o produkcie.

Więcej informacji o leku

Polimyksyny należą do grupy antybiotyków obejmującej kolistynę i kolistymetaz sodu („prolek” przekształcany w organizmie w kolistynę). Są one dostępne w UE od lat 60. XX wieku i stosuje się je w

¹ Nominalna siła działania substancji czynnej leku = 12 500 j.m./mg

leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na te antybiotyki. Obecnie produkty zawierające kolistymetaz sodu do stosowania w postaci wstrzyknięć lub wziewnie jako roztwór lub aerozol (z użyciem nebulizatora) są zatwierdzone pod różnymi nazwami handlowymi w następujących krajach: Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Malta, Niemcy, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania i Włochy. W UE kolistymetaz sodu jest również zatwierdzony do stosowania wziewnego w postaci suchego proszku pod nazwą handlową Colobreathe.

Więcej informacji o procedurze

Niniejszą procedurę ponownej oceny leków zawierających polimyksyny wszczęto w dniu 16 września 2013 r. na wniosek Komisji Europejskiej zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Kolistyna i jej prolek — kolistymetaz sodu — są jedynymi polimyksynami zatwierdzonymi do użytku klinicznego w UE, a ponowna ocena ograniczała się do produktów podawanych we wstrzyknięciach lub wziewnie (z których wszystkie były preparatami kolistymetazu sodu).

Dostępne są również produkty zawierające kolistynę stosowane doustnie lub zewnętrznie, ale nie zostały one uwzględnione w niniejszej ocenie, ponieważ uważa się, że nie powodują one wystąpienia istotnych stężeń substancji czynnej w organizmie.

Ponowną ocenę dostępnych danych przeprowadził Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, a następnie na jej podstawie przyjął ostateczną opinię Agencji. Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która w dniu 16 grudnia 2014 r. wydała ostateczną decyzję ważną w całej UE.

Zgodnie z art. 5 ust.3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 prowadzona jest obecnie równoległa ocena jakości produktów i metodologii pomiaru oraz sprawdzania siły działania kolistymetazu sodu. Jej wyniki mogą skutkować wprowadzeniem dalszych zmian w informacji o produkcie.

Dane kontaktowe naszego rzecznika prasowego

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu