



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. decembra 2014
EMA/785229/2014

Európska agentúra pre lieky dokončila preskúmanie liekov na báze polymyxínov

Odporúčania vydané na bezpečné používanie u pacientov so závažnými infekciami rezistentnými voči štandardným antibiotikám

Dňa 23. októbra 2014 Európska agentúra pre lieky (EMA) dokončila preskúmanie bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich antibiotikum kolistín alebo kolistimetát sodný (známe ako polymyxíny) a odporučila zmeny v informáciách o výrobku pre tieto lieky na zaistenie bezpečného používania pri liečbe závažných infekcií, ktoré sú rezistentné voči štandardným antibiotikám.

Lieky na báze polymyxínov sú k dispozícii od 60. rokov 20. storočia, ale ich používanie sa rýchlo obmedzilo vzhľadom na dostupnosť antibiotík, ktoré majú menej potenciálnych vedľajších účinkov. Čiastočne vďaka tomuto obmedzenému používaniu je kolistimetát sodný naďalej účinný proti niektorým baktériam, ktoré sa stali rezistentné voči bežne používaným antibiotikám. V posledných rokoch to viedlo k obnove používania polymyxínov u pacientov, ktorí majú málo iných možností liečby. Aktuálne skúsenosti však vyvolali výhrady, že existujúce informácie o výrobku, najmä v súvislosti s dávkovaním a spôsobom správania lieku v tele (farmakokinetikou), bude možno potrebné aktualizovať. Európska komisia preto požiadala agentúru EMA, aby preskúmala dostupné údaje a poskytla odporúčania k tomu, či sa povolenia na uvedenie týchto liekov na trh majú zmeniť a v súlade s tým zmeniť aj informácie o výrobku.

Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry preskúmal dostupné údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti týchto liekov. V preskúmaní sa vzali do úvahy lieky podávané injekčne alebo inhalačne vo forme kvapaliny do pľúc (systémové použitie), ktoré obsahujú kolistimetát sodný, ktorý sa v tele mení na účinnú látku kolistín. Toto preskúmanie nezahŕňalo lieky užívané ústami (ktoré obsahujú najmä kolistín a neabsorbujú sa v tele vo významnom množstve, ale pôsobia lokálne v čreve) a lieky na vonkajšiu aplikáciu.

Výbor CHMP dospel k záveru, že injekcia alebo infúzia (kvapkanie) kolistimetátu sodného majú byť vyhradené na liečbu závažných infekcií zapríčinených citlivými baktériami u pacientov, v prípade ktorých sú iné možnosti liečby obmedzené. Keď je to možné, liek sa má podávať spolu s ďalším vhodným antibiotikom. Výbor odporučil, aby sa dávky vždy vyjadrovali v medzinárodných jednotkách (IU), ale keďže dávky kolistimetátu sodného môžu byť vyjadrené inými spôsobmi, v informáciách o výrobku má byť uvedená prevodná tabuľka. Kriticky chorým pacientom sa má podávať vyššia počiatková dávka (úvodná dávka) na rýchlejšie zabezpečenie účinnej hladiny antibiotika v tele. Aj keď boli údaje veľmi obmedzené, výbor odporučil dávky na použitie u pacientov, ktorí majú problémy s obličkami, a u detí, a



poskytol usmernenie k dávkovaniu u dospelých, keď sa liek podáva priamo do tekutiny obklopujúcej mozog alebo miechu (intratekálna alebo intraventrikulárna injekcia).

Výbor CHMP dospel k záveru, že kolistimetát sodný sa môže podávať aj inhalačne alebo v nebulizéri na liečbu pretrvávajúcich (chronických) infekcií zapríčinených baktériou *Pseudomonas aeruginosa* u pacientov s cystickou fibrózou. (Lieky na inhaláciu vo forme suchého prášku majú odlišné dávkovanie a distribúciu v tele a nie sú ovplyvnené závermi preskúmania.)

Stanovisko výboru CHMP bolo postúpené Európskej komisii, ktorá 16. decembra 2014 vydala konečné rozhodnutie platné v celej EÚ.

Informácie pre pacientov

- Kolistín a kolistimetát sodný sú staršie antibiotiká (patria do triedy polymyxínov), ktoré sa niekedy používajú na liečbu infekcií, ktoré sa stali rezistentnými voči novším liekom. Kolistimetát sodný sa podáva injekčne alebo inhalačne a v tele sa mení na kolistín.
- Dostupné informácie o kolistimetáte sodnom sa preskúmali a vydali odporúčania ohľadom bezpečného používania a vhodného dávkovania lieku.
- Injekcia alebo infúzia (kvapkanie) kolistimetátu sodného sa majú používať len na liečbu závažných infekcií u pacientov, ktorí majú málo iných možností liečby, a za normálnych okolností sa kombinujú s iným antibiotikom. Kolistimetát sodný sa môže inhalovať tiež ako kvapalinová para na liečbu pľúcnej infekcie u pacientov s cystickou fibrózou.
- Informácie o výrobku pre lieky obsahujúce kolistimetát sodný budú podľa potreby aktualizované tak, aby zohľadňovali tieto odporúčania.
- Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky v súvislosti so svojou liečbou, sa majú porozprávať so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Odporúčania agentúry sú založené na preskúmaní dostupných klinických, farmakologických a farmakokinetických údajov, aj keď veľa informácií nie je k dispozícii, najmä v súvislosti s farmakokinetikou v špeciálnych populáciách, ako sú deti a pacienti s poruchou funkcie obličiek. Výskum, ktorý v súčasnosti prebieha, môže poskytnúť ďalšie informácie o farmakodynamike a farmakokinetike týchto liekov, aby sa zlepšil základ dôkazov potrebných pre všetky odporúčania týkajúce sa dávkovania. Usúdilo sa však, že medzitým sa majú v celej EÚ aktualizovať informácie o výrobku tak, aby sa v nich premietli aktuálne poznatky.

- Dávky kolistimetátu sodného majú byť vždy vyjadrené v IU. Na vyriešenie rozdielov v spôsobe, akým je v EÚ a v iných oblastiach, napríklad v USA a Austrálii, vyjadrená sila kolistimetátu sodného a kolistínu, ktorý viedol k chybám v informáciách uvedených v lekárskej literatúre a ktorý by potenciálne mohol viesť k závažným chybám medikácie, bude v informáciách o výrobku uvedená nasledujúca tabuľka:

Kolistimetát sodný (IU)	Kolistimetát sodný (mg)	Aktivita kolistínovej bázy (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

- **Intravenózne** kolistimetát sodný je indikovaný u dospelých a detí vrátane novorodencov na liečbu závažných infekcií zapríčinených aeróbnymi gramnegatívnymi patogénmi u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby. Je potrebné zvážiť súbežné podávanie s ďalším antibakteriálnym liekom vždy, keď je to možné.
- Dávkovanie má byť v súlade s príslušnými usmerneniami k liečbe. Odporúčaná dávka u dospelých je na základe obmedzených dostupných dôkazov 9 miliónov IU denne, rozdelená na 2 alebo 3 dávky, vo forme pomalej intravenózneho infúzie; kriticky chorým pacientom sa má podať úvodná dávka 9 miliónov IU. Dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa majú znížiť podľa klirensu kreatinínu.
- Navrhnutá dávka u detí je 75 000 až 150 000 IU/kg denne, rozdelená na 3 dávky.
- Intravenózne kolistimetát sodný neprekračuje vo významnej miere krvno-mozgovú bariéru. Keď je to vhodné, odporúča sa dávka pre dospelých 125 000 IU na intraventrikulárne podanie a táto dávka nemá byť vyššia pri intratekálnom podaní.
- Pri použití intravenózneho kolistimetátu sodného spolu s ďalšími liekmi, ktoré sú potenciálne nefrotoxicke alebo neurotoxicke, je potrebné postupovať opatrne.
- Pri **inhalačnom** podávaní sa roztoky kolistimetátu sodného môžu použiť na manažment chronických pľúcnych infekcií zapríčinených mikroorganizmom *Pseudomonas aeruginosa* u dospelých a detí s cystickou fibrózou. Odporúčaná dávka u dospelých je 1 až 2 milióny IU, podávaná 2 až 3-krát denne, a u detí 0,5 až 1 milión IU dvakrát denne, pričom dávka sa upravuje podľa závažnosti stavu a podľa reakcie.

V súčasnosti sa vykonáva paralelné preskúmanie kvality liekov a spôsobu merania a testovania potencie kolistimetátu sodného, ktoré môže po dokončení viesť k ďalším zmenám v informáciách o lieku.

Ďalšie informácie o lieku

Polymyxíny sú skupina antibiotík zahŕňajúca kolistín a kolistimetát sodný (prekurzor, ktorý sa v tele mení na kolistín), ktoré sú v EÚ dostupné od 60. rokov 20. storočia na liečbu citlivých infekcií. Lieky obsahujúce kolistimetát sodný na injekčné alebo inhalačné použitie vo forme roztoku alebo hmly (nebulizované) sú v súčasnosti povolené pod rôznymi obchodnými názvami v Belgicku, Bulharsku, Českej republike, Dánsku, Estónsku, Francúzsku, Grécku, Holandsku, Chorvátsku, Írsku, Luxembursku, Maďarsku, na Malte, v Nemecku, Poľsku, Portugalsku, Rakúsku, Rumunsku, Slovensku, Spojenom

¹ Nominálna sila liekovej látky = 12 500 IU/mg.

kráľovstve, Španielsku, Švédsku a Taliansku. Kolistimetát sodný bol povolený v EÚ aj na inhaláciu vo forme suchého prášku pod obchodným názvom Colobreathe.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie liekov na báze polymyxínov sa začalo 16. septembra 2013 na žiadosť Európskej komisie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. Kolistín a jeho prekurzor kolistimetát sodný sú jediné polymyxíny povolené v EÚ na klinické použitie a preskúmanie sa obmedzilo na lieky používané injekčne alebo inhalačne (všetky formulované ako kolistimetát sodný).

Lieky obsahujúce kolistín sú k dispozícii na použitie ústami alebo na vonkajšiu aplikáciu, ale toto preskúmanie tieto lieky nezahŕňa, keďže v tele neprodukurujú významné množstvo účinnej látky.

Preskúmanie týchto údajov uskutočnil Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý zodpovedá za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie a ktorý údaje posúdil a sformuloval konečné stanovisko agentúry. Stanovisko výboru CHMP bolo postúpené Európskej komisii, ktorá 16. decembra 2014 vydala konečné rozhodnutie platné v celej EÚ.

V súčasnosti sa vykonáva tiež paralelné preskúmanie podľa článku 5 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004, v rámci ktorého sa skúma kvalita liekov a spôsob merania a testovania potencie kolistimetátu sodného, ktoré môže po dokončení viesť k ďalším zmenám v informáciách o lieku.

Obráťte sa nášho tlačového pracovníka

Monika Benstetterová

Telefónne číslo: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu