



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. december 2014
EMA/785229/2014

Evropska agencija za zdravila zaključila pregled zdravil, ki vsebujejo polimiksine

Izdana so bila priporočila za varno uporabo pri bolnikih z resnimi okužbami, odpornimi proti standardnim antibiotikom

Evropska agencija za zdravila (EMA) je 23. oktobra 2014 zaključila pregled varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo antibiotik kolistin ali natrijev kolistimetat (znana kot polimiksina), ter priporočila spremembe informacij o zdravilu za zagotovitev varne uporabe pri zdravljenju resnih okužb, ki so odporne proti standardnim antibiotikom.

Zdravila, ki vsebujejo polimiksine, so na voljo od šestdesetih let prejšnjega stoletja, vendar se je njihova uporaba hitro zmanjšala, ko so postali na voljo antibiotiki, ki imajo manj možnih neželenih učinkov. Natrijev kolistimetat je deloma tudi zaradi te omejene uporabe ohranil učinkovitost proti številnim bakterijam, ki so postale odporne proti pogosto uporabljanim antibiotikom. Zaradi tega se je v zadnjih letih ponovno povečala uporaba polimiksinov pri bolnikih, ki imajo malo drugih možnosti. Vendar pa so trenutne izkušnje vzbudile skrbi, da bi bilo morda treba posodobiti obstoječe informacije o zdravilu, zlasti v zvezi z odmerjanjem in obnašanjem zdravila v telesu (farmakokinetika). Evropska komisija je zato zaprosila Evropsko agencijo za zdravila, naj pregleda razpoložljive podatke in poda priporočila o tem, ali bi bilo treba spremeniti dovoljenja za promet s temi zdravili in ustrezno posodobiti informacije o zdravilu.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji je pregledal razpoložljive podatke o farmakokinetiki, učinkovitosti in varnosti teh zdravil. V pregled so bila vključena zdravila, ki se dajejo z injiciranjem ali se v obliki tekočine inhalirajo v pljuča (sistemska uporaba) in vsebujejo natrijev kolistimetat, ki se v telesu pretvori v zdravilno učinkovino kolistin. Zdravila, ki se jemljejo skozi usta (in ki v glavnem vsebujejo kolistin ter se v telesu ne absorbirajo v pomembnih količinah, temveč lokalno učinkujejo na črevesje), in zdravila za zunanjo uporabo v ta pregled niso bila vključena.

Odbor CHMP je zaključil, da se lahko natrijev kolistimetat z injiciranjem ali infundiranjem (kapalno infuzijo) daje samo za zdravljenje resnih okužb, ki jih povzročajo občutljive bakterije, pri bolnikih, pri katerih so druge možnosti zdravljenja omejene. Če je mogoče, je zdravilo treba dajati sočasno z drugim ustreznim antibiotikom. Odbor je priporočil, da se odmerki vedno izražajo v mednarodnih enotah (i.e.), ker pa so odmerki natrijevega kolistimetata lahko izraženi na različne načine, mora biti v informacije o zdravilu vključena razpredelnica za pretvorbo. Kritično bolnim bolnikom je treba predpisati večji začetni (polnilni) odmerek, da se hitreje zagotovi učinkovita raven antibiotika v telesu. Čeprav so bili podatki zelo omejeni, je Odbor priporočil odmerke za uporabo pri bolnikih, ki imajo



težave z ledvicami, in otrocih ter podal smernice za odmerjanje pri odraslih, ki zdravilo prejmejo neposredno v tekočino, ki obdaja možgane ali hrbtenjačo (intratekalno ali intraventrikularno injiciranje).

Odbor CHMP je zaključil, da se natrijev kolistimetat lahko daje tudi z inhaliranjem ali z nebulatorjem za zdravljenje obstoječih (kroničnih) okužb z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* pri bolnikih s cistično fibrozo. (Zdravila v obliki suhega praška za inhaliranje se drugače odmerjajo in porazdelijo v telesu, zato zaključki pregleda zanje ne veljajo.)

Mnenje odbora CHMP je bilo predloženo Evropski komisiji, ki je 16. decembra 2014 izdala končni sklep, ki velja za celotno EU.

Informacije za bolnike

- Kolistin in natrijev kolistimetat sta starejša antibiotika (iz razreda zdravil, imenovanih polimiksini), ki se včasih uporabljata za okužbe, ki so postale odporne proti novejšim zdravilom. Natrijev kolistimetat se daje z injiciranjem ali inhaliranjem in se v telesu pretvori v kolistin.
- Opravljen je bil pregled razpoložljivih podatkov o natrijevem kolistimetatu in podana priporočila o njegovi varni uporabi in ustreznem odmerjanju.
- Natrijev kolistimetat se lahko z injiciranjem ali infundiranjem (kapalno infuzijo) daje samo za zdravljenje resnih okužb pri bolnikih, ki imajo malo drugih možnosti zdravljenja, običajno v kombinaciji z drugim antibiotikom. Prav tako se natrijev kolistimetat lahko inhalira v obliki tekočinske pare za zdravljenje pljučne okužbe pri bolnikih s cistično fibrozo.
- Informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo natrijev kolistimetat, bodo ustrezno posodobljene, tako da se bodo upoštevala ta priporočila.
- Bolniki, ki imajo kakršna koli vprašanja o zdravljenju, naj se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

Priporočila agencije temeljijo na pregledu razpoložljivih kliničnih, farmakoloških in farmakokinetičnih podatkov, čeprav precej podatkov še vedno manjka, zlasti tistih o farmakokinetiki pri posebnih populacijah, kot so otroci in bolniki z okvaro ledvic. Raziskava, ki trenutno poteka, bi lahko zagotovila dodatne podatke o farmakodinamiki in farmakokinetiki teh zdravil, s katerimi bi okrepili dokaze, na katerih temeljijo vsa priporočila za odmerjanje. Vendar pa je bilo ocenjeno, da je treba v tem času posodobiti informacije o zdravilu po vsej EU, da se vključi vse, kar je trenutno znanega.

- Odmerki morajo biti vedno izraženi v i.e. natrijevega kolistimetata. Da bi odpravili razlike v načinu izražanja jakosti natrijevega kolistimetata in kolistina v EU in na drugih območjih, kot so ZDA in Avstralija, zaradi katerih je prihajalo do napak pri poročanju v medicinski literaturi in ki bi lahko povzročile resne napake pri zdravljenju, bo v informacije o zdravilu vključena naslednja razpredelnica:

Natrijev kolistimetat (i.e.)	Natrijev kolistimetat (mg)	Aktivnost kolistinske baze (mg) ¹
12.500	1	0,4
150.000	12	5
1.000.000	80	34

¹ Nominalna jakost zdravilne učinkovine zdravila = 12.500 i.e./mg.

4.500.000	360	150
9.000.000	720	300

- **Intravenski** natrijev kolistimetat je indiciran pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki, za zdravljenje resnih okužb, ki jih povzročajo aerobni gramnegativni patogeni, kadar imajo bolniki omejene možnosti zdravljenja. Razmisliti je treba o sočasni uporabi z drugim antibiotikom, kadar je to mogoče.
- Odmerjanje mora biti skladno z ustreznimi smernicami za zdravljenje. Glede na omejene razpoložljive dokaze je priporočeni odmerek za odrasle 9 milijonov i.e. na dan v 2 ali 3 deljenih odmerkih, ki se dajejo s počasno intravensko infuzijo; kritično bolnim bolnikom je treba dati polnilni odmerek 9 milijonov i.e. Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerke zmanjšati glede na očistek kreatinina.
- Predlagani odmerek za otroke je od 75.000 do 150.000 i.e./kg na dan v 3 deljenih odmerkih.
- Intravenski natrijev kolistimetat ne prehaja dovolj skozi krvno-možgansko pregrado. Kadar je to primerno, se za odrasle priporočajo odmerki 125.000 i.e. za intraventrikularno dajanje in največ tolikšni tudi za intratekalno dajanje.
- Pri uporabi intravenskega natrijevega kolistimetata skupaj z drugimi zdravili, ki so lahko nefrotoksična ali nevrotoksična, je potrebna izjemna previdnost.
- Raztopine natrijevega kolistimetata, ki se dajejo **z inhaliranjem**, se lahko uporabljajo za obvladovanje kroničnih pljučnih okužb, ki jih povzroča *Pseudomonas aeruginosa*, pri odraslih in otrocih s cistično fibrozo. Priporočeni odmerek za odrasle je od 1 do 2 milijona i.e., ki se daje 2- do 3-krat na dan, za otroke pa od 0,5 do 1 milijona i.e. dvakrat na dan, prilagojeno glede na resnost bolezni in odziv.

Trenutno poteka vzporeden pregled, namenjen proučitvi kakovosti zdravil ter načina merjenja in preskušanja jakosti natrijevega kolistimetata, ob zaključku katerega se bodo morda v informacije o zdravilu vključile dodatne spremembe.

Več o zdravilu

Polimiksini so skupina antibiotikov, med katere spadata tudi kolistin in natrijev kolistimetat („predzdravilo“, ki se v telesu pretvori v kolistin) in ki so od šestdesetih let prejšnjega stoletja v EU na voljo za zdravljenje zanje občutljivih okužb. Trenutno so zdravila, ki vsebujejo natrijev kolistimetat in se uporabljajo z injiciranjem ali v obliki raztopine ali meglice (s pomočjo nebulatorja) za inhaliranje, pod različnimi trgovskimi imeni odobrena v Avstriji, Belgiji, Bolgariji, na Hrvaškem, v Češki republiki, na Danskem, v Estoniji, Franciji, Nemčiji, Grčiji, na Madžarskem, Irskem, v Italiji, Luksemburgu, na Malti, Nizozemskem, Poljskem, Portugalskem, v Romuniji, na Slovaškem, v Španiji, na Švedskem in v Združenem kraljestvu. Poleg tega je natrijev kolistimetat v EU odobren tudi v obliki suhega praška za inhaliranje pod trgovskim imenom Colobreathe.

Več o postopku

Pregled zdravil, ki vsebujejo polimiksine, se je začel 16. septembra 2013 na zahtevo Evropske komisije v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Kolistin in njegovo predzdravilo natrijev kolistimetat sta edina polimiksina, ki sta odobrena za klinično uporabo v EU, pregled pa je bil omejen na zdravila, ki se uporabljajo z injiciranjem ali inhaliranjem (vsa v obliki natrijevega kolistimetata).

Zdravila, ki vsebujejo kolistin, so na voljo za uporabo skozi usta ali zunanjo uporabo, vendar niso bila vključena v ta pregled, saj ne povzročijo pomembnih količin zdravilne učinkovine v telesu.

Pregled teh podatkov je opravil Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), pristojen za vprašanja, povezana z zdravili za uporabo v humani medicini, ki je proučil podatke in oblikoval končno mnenje agencije. Mnenje tega odbora je bilo predloženo Evropski komisiji, ki je 16. decembra 2014 izdala končni sklep, ki velja za celotno EU.

Trenutno poteka tudi vzporeden pregled v skladu s členom 5(3) Uredbe (ES) št. 726/2004, namenjen proučitvi kakovosti zdravil ter načina merjenja in preskušanja jakosti natrijevega kolistimetata, ob zaključku katerega se bodo morda v informacije o zdravilu vključile dodatne spremembe.

Stopite v stik z našo tiskovno predstavnico

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu