



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 december 2014  
EMA/785229/2014

## Europeiska läkemedelsmyndigheten avslutar en granskning av polymyxin-baserade läkemedel

Utfärdade rekommendationer för en säker användning till patienter med allvarliga infektioner som är resistenta mot standardantibiotika

Den 23 oktober 2014 avslutade Europeiska läkemedelsmyndigheten en granskning av säkerheten och effekten av produkter innehållande antibiotikaläkemedlen kolistin eller kolistimetatnatrium (s.k. polymyxiner) och rekommenderade att deras produktinformation ändras för att säkerställa en säker användning vid behandling av allvarliga infektioner som är resistenta mot standardantibiotika.

Polymyxin-baserade produkter har funnits sedan 1960-talet, men har använts allt mer sällan till följd av att antibiotika med färre potentiella biverkningar blivit tillgänglig. Delvis till följd av denna begränsade användning har kolistimetatnatrium behållit sin aktivitet mot flera bakterier som har blivit resistenta mot vanligen använda antibiotika. Detta har på senare tid lett till ett uppsving i användningen av polymyxiner till patienter med få andra alternativ. Mot bakgrund av aktuell erfarenhet har man dock funnit att den befintliga produktinformationen kan behöva uppdateras, särskilt vad gäller doseringen och hur läkemedlet hanteras i kroppen (farmakokinetiken). Europeiska kommissionen bad därför EMA att granska de tillgängliga uppgifterna och att utfärda rekommendationer om huruvida godkännandena för försäljning av dessa läkemedel bör ändras, med efterföljande ändring av produktinformationen.

Kommittén för humanläkemedel (CHMP) granskade de tillgängliga uppgifterna om farmakokinetiken, effekten och säkerheten för dessa läkemedel. Granskningen gällde produkter som administreras genom injektion eller inhaleras som en vätska in i lungorna (systemisk användning) innehållande kolistimetatnatrium, som i kroppen omvandlas till den aktiva substansen kolistin. Produkter som tas genom munnen (främst innehållande kolistin, vilket inte absorberas i kroppen i större mängder utan har lokal verkan i tarmen) och externt applicerade produkter ingick inte i denna granskning.

CHMP fann att injektion eller infusion (dropp) av kolistimetatnatrium bör reserveras för behandling av allvarliga infektioner orsakade av känsliga bakterier hos patienter med begränsade alternativa behandlingsmöjligheter. Läkemedlet ska ges med ett annat lämpligt antibiotikum där så är möjligt. Kommittén rekommenderade att doser alltid bör uttryckas i internationella enheter (IU), men eftersom doser av kolistimetatnatrium kan uttryckas på olika sätt ska en omvandlingstabell ingå i produktinformationen. Svårt sjuka patienter bör få en högre startdos (laddningsdos) för att snabbare uppnå en effektiv nivå av antibiotikumet i kroppen. Trots att uppgifterna var mycket begränsade utfärdade kommittén rekommendationer om doser till patienter med njurproblem och till barn, samt



tillhandahöll riktlinjer om dosering till vuxna vid tillförsel direkt i vätskan runt omkring hjärnan eller ryggmärgen (intratekal eller intraventrikulär injektion).

CHMP drog slutsatsen att kolistimetatnatrium även kan ges genom inhalation eller i en nebulisator för behandling av pågående (kroniska) infektioner med bakterien *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros. (Produkter i form av ett torrt inhalationspulver har en annan dosering och distribution i kroppen, och påverkades inte av granskningens slutsatser.)

CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som den 16 december 2014 utfärdade ett slutligt beslut som gäller i hela EU.

### Information till patienter

- Kolistin och kolistimetatnatrium är äldre antibiotika (tillhörande klassen polymyxiner) som ibland används för infektioner som har blivit resistenta mot nyare behandlingar. Kolistimetatnatrium ges genom injektion eller inhaleras, och omvandlas till kolistin inuti kroppen.
- Den tillgängliga informationen om kolistimetatnatrium har granskats och rekommendationer har utfärdats om säker användning och lämplig dosering.
- Injektion eller infusion (dropp) av kolistimetatnatrium ska bara användas för att behandla allvarliga infektioner hos patienter som har få andra behandlingsalternativ, vanligtvis kombinerat med ett annat antibiotikum. Kolistimetatnatrium kan även inhaleras som en vätskeånga för behandling av lunginfektioner hos patienter med cystisk fibros.
- Produktinformationen till läkemedel som innehåller kolistimetatnatrium kommer att uppdateras där så är nödvändigt för att ta hänsyn till dessa rekommendationer.
- Patienter som har frågor om sin behandling bör vända sig till läkare eller apotekspersonal.

### Information till sjukvårdspersonal

Myndighetens rekommendationer bygger på en granskning av de tillgängliga kliniska, farmakologiska och farmakokinetiska uppgifterna, även om betydande information fortfarande saknas, särskilt när det gäller farmakokinetiken i särskilda populationer såsom barn och patienter med nedsatt njurfunktion. Pågående forskning kan tillföra ytterligare information om farmakodynamiken och farmakokinetiken för dessa läkemedel för att förbättra bevisgrunden bakom eventuella dosrekommendationer. Under tiden ansågs det dock att produktinformationen bör uppdateras inom hela EU för att återge vad som för närvarande är känt.

- Doser ska alltid uttryckas i IU av kolistimetatnatrium. Skillnaderna i sättet att uttrycka styrkan av kolistimetatnatrium och kolistin i EU och i andra regioner såsom USA och Australien har lett till fel i rapporteringen i den medicinska litteraturen och kan potentiellt leda till allvarliga medicineringsfel. För att motverka detta ska följande tabell ingå i produktinformationen:

Kolistimetatnatrium (IU)	Kolistimetatnatrium (mg)	Kolistinbas (CBA) (mg) <sup>1</sup>
12 500	1	0,4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
4 500 000	360	150

<sup>1</sup> Nominell potens av läkemedelssubstansen = 12 500 IU/mg.

- **Intravenöst** kolistimetatnatrium är avsett för vuxna och barn inräknat spädbarn för behandling av allvarliga infektioner orsakade av aeroba gramnegativa patogener hos patienter med begränsade behandlingsalternativ. När så är möjligt bör man överväga samtidig administrering med ett annat antibakteriellt läkemedel.
- Doseringen ska överensstämma med relevanta behandlingsriktlinjer. Baserat på de begränsade tillgängliga uppgifterna är den rekommenderade dosen för vuxna 9 miljoner IU dagligen i 2 eller 3 delade doser som en långsam intravenös infusion; hos svårt sjuka patienter ska en laddningsdos på 9 miljoner IU ges. Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska doserna sänkas i enlighet med kreatininclearance.
- Hos barn är den föreslagna dosen 75 000 till 150 000 IU/kg dagligen, i 3 delade doser.
- Intravenöst kolistimetatnatrium passerar inte blod-hjärnbarriären i någon större grad. Vuxna rekommenderas där så är lämpligt doser på 125 000 IU för intraventrikulär administrering och inte mer än så för intratekal administrering.
- Stor försiktighet ska iakttas om intravenöst kolistimetatnatrium används tillsammans med andra läkemedel som är potentiellt nefrotoxiska eller neurotoxiska.
- När kolistimetatnatriumlösningar ges **genom inhalation** kan de användas för att hantera kroniska lunginfektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos vuxna och barn med cystisk fibros. Den rekommenderade dosen till vuxna är 1 till 2 miljoner IU som ges 2 till 3 gånger om dagen, och till barn 0,5 till 1 miljoner IU två gånger dagligen, justerat efter hur allvarligt tillståndet är och hur patienten svarar på behandlingen.

För närvarande pågår en parallell granskning som undersöker produkternas kvalitet och sättet att mäta och testa potensen av kolistimetatnatrium, vilket kan leda till fler ändringar av produktinformationen efter att den slutförts.

---

## Mer om läkemedlet

Polymyxiner är en grupp antibiotika som omfattar kolistin och kolistimetatnatrium (en "fördrog" som omvandlas till kolistin i kroppen), som har funnits i EU sedan 1960-talet för behandling av känsliga infektioner. Produkter innehållande kolistimetatnatrium för användning genom injektion eller genom inhalation som en lösning eller som en spraydimma (nebuliserad) är för närvarande godkända under olika produktnamn i Belgien, Bulgarien, Danmark, Estland, Frankrike, Grekland, Irland, Italien, Kroatien, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike. Dessutom har kolistimetatnatrium godkänts i EU som ett torrt inhalationspulver under produktnamnet Colobreathe.

## Mer om förfarandet

Granskningen av polymyxin-baserade läkemedel inleddes den 16 september 2013 på begäran av Europeiska kommissionen, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. Kolistin och dess fördrog kolistimetatnatrium är de enda polymyxiner som godkänts för klinisk användning i EU, och granskningen begränsades till produkter som används genom injektion eller inhalation (samtliga beredda som kolistimetatnatrium).

Produkter innehållande kolistin finns för oral användning eller för extern applicering, men ingår inte i denna granskning eftersom de inte anses ge upphov till betydande mängder av den aktiva substansen i kroppen.

Granskningen av dessa data utfördes av kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för alla frågor som rör läkemedel avsedda för människor, som beaktade dem och formulerade EMA:s slutliga yttrande. CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som den 16 december 2014 utfärdade ett slutligt beslut som gäller i hela EU.

För närvarande pågår även en parallell granskning enligt artikel 5.3 i förordning (EG) nr 726/2004, som undersöker produkternas kvalitet och sättet att mäta och testa potensen av kolistimetatnatrium, vilket kan leda till fler ändringar av produktinformationen efter att den slutförts.

### **Kontakt, pressansvarig**

---

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-post: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)