

IV lisa

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade säilitamise või müügilubade
tingimuste muutmise alused, vastavalt vajadusele**

Teaduslikud järeldused

Polümüksiinil põhinevate ravimite (vt A lisa ja I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Paljude ravimite suhtes resistentsete ja haiglanakkusi põhjustavate gramnegatiivsete bakterite teke on kogu maailmas süvenev probleem. Piiratud ravivõimaluste tõttu on hakatud kliiniliselt rohkem kasutama kolistiini, mis on enam kui 50 aastat tagasi välja töötatud polümüksiinantibiootikum, mille toime mitme paljude ravimite suhtes resistentse patogeeni vastu on säilinud. See võib tuleneda aine piiratud parenteraalsest kasutamisest, sest on olemas ohutumaid, vähem neuro- ja nefrotoksilisi ravivõimalusi. Seetõttu on olemasolev prekliiniline ja kliiniline farmakokineetikat ja -dünaamikat puudutav teave piiratud, ravimiteavet ei ole aastate jooksul oluliselt muudetud ja tänapäeval kasutatavad annustamisskeemid ei põhine kindlatel farmakokineetika ja -dünaamika andmetel. Hiljutised kliinilised kogemused ja meditsiiniline kirjandus viitavadki pakilisele vajadusele uuendada ravimiteavet, eelkõige näidustusi, annustamissoovitusi ning farmakokineetika ja -dünaamika teavet, nagu on rõhutatud hiljutistes teadetes suboptimaalse efektiivsuse ja kolistiini suhtes tekkinud resistentsuse kohta, eriti kui seda kasutatakse monoterapiana. Lisaks võivad kogu maailmas kolistiini sisaldavate ravimite tugevuse ja annuse väljendamisel esinevad lahknevused põhjustada ravimivigu ja seada ohtu patsiendile.

Praegu kuuluvad polümüksiinid kriitiliselt tähtsate antimikroobsete ainete loetellu ning arvestades, kui tähtis on tagada efektiivsete ja ohutute antibiootikumide kättesaadavus selleks, et reageerida efektiivselt antimikroobse resistentsuse levikust tulenevale ohule, algatas Euroopa Komisjon 16. septembril 2013 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse ja palus inimravimite komiteel esitada arvamuse polümüksiinil põhinevate ravimite kasulikkuse ja riski suhte ning regulatiivmeetmete vajaduse kohta.

Inimravimite komitee otsustas, et suurim ravivajadus on parenteraalselt kasutatavate ja sissehingatavate suureannuseliste ravimite järele ning et läbivaatamine peaks piirduma nende ravimitega. Menetlus hõlmab riiklikult heakskiidetud ravimeid ja 2012. aasta veebruaris tsentraalselt heakskiidetud ravimit Colobreathe (kuiv inhalatsioonipulber). Hindamise käigus vaatas inimravimite komitee läbi kõik olemasolevad andmed, sealhulgas müügiloa hoidjatelt menetluse ajal saadud andmed, ning pidas nõu farmakokineetika töörühma ja nakkushaiguste töörühmaga.

Polümüksiinid, mida tekitab bakter *Paenibacillus polymyxa*, on looduslike antibiootikumide rühm. ELis on kliiniliseks kasutamiseks heaks kiidetud ainult polümüksiin E (kolistiin). Kliiniliselt kasutatakse ainult kaht kolistiini vormi: kolistiinsulfaat ja selle mikrobioloogiliselt inaktiivne eelravim naatriumkolistiinmetaat. Kolistiini toksilisuse tase on parenteraalsel manustamisel suhteliselt kõrge ja seetõttu töötati parenteraalseks ja sissehingamise teel kasutamiseks välja naatriumkolistiinmetaat. Parenteraalselt kasutatav naatriumkolistiinmetaat on näidustatud gramnegatiivsete patogeeni põhjustatavate tõsiste nakkuste raviks ja sissehingatav naatriumkolistiinmetaat on näidustatud *P. aeruginosa* põhjustatavate krooniliste kopsunakkuste ohjamiseks tsüstilise fibroosiga patsientidel.

Pärast kõigi kättesaadavate andmete läbivaatamist oli inimravimite komitee seisukohal, et naatriumkolistiinmetaat ja kolistiin on paljude ravimite suhtes resistentsete gramnegatiivsete patogeeni põhjustatavate nakkuste vastu arstide raviarsenalis hädavajalik ravivõimalus. Koos kliiniliste kogemuste andmetega vaadati läbi suur arv farmakokineetika ja -dünaamika uuringuid ning inimravimite komitee pidas olemasolevaid andmeid piisavateks, et toetada nii parenteraalselt kasutatavate kui ka sissehingatavate ravimite näidustuse muutmist kooskõlas kliiniliste kogemuste ja kehtivate ravisuunistega. Lepiti kokku, et kolistiini tohib kasutada vanusepiiranguteta, kuid ainult tõsiste infektsioonide raviks. Peamine mure on kolistiini efektiivsuse säilitamine paljude ravimite suhtes resistentsete patogeeni vastu ja monoterapiat tõttu resistentsuse suunas tekkiva selektsiooni ennetamine ning seetõttu leppis inimravimite komitee soovitustes kokku, et parenteraalselt

kasutatavat kolistiini manustatakse koos teiste antibiootikumidega. Samuti muudeti annustamist ja manustamisviisi käsitlevat lõiku kõigi patsiendirühmade puhul, et määratleda optimaalsed raviskeemid kriitilist minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ületavate plasmakontsentratsioonide saavutamiseks. Näiteks leidis komitee, et manustada tuleks küllastusannus, et tagada minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ületavad plasmakontsentratsioonid juba esmakordsel manustamisel. Teatud patsiendirühmi käsitlevad andmed olid aga äärmiselt piiratud ja seetõttu ei saa anda kindlaid soovitusi neeru- või maksakahjustusega patsientide ja neeruasendusravi saavate patsientide kohta. Iseäranis piiratud olid ka andmed laste kohta.

Inimravimite komitee vaatas üle polümüksiini sisaldavate ravimite tugevuse ja annuse optimaalse väljenduse ning oli arvamusel, et kuivõrd rahvusvaheliste ühikute (RÜ) kasutamise tava on juurdunud ELi kliinilises praktikas ning Euroopa ja Briti farmakopöas, tuleks naatriumkolistiinmetaadi ELi ravimiteavet edaspidigi väljendada RÜ-des. Inimravimite komitee lisas aga annusesisalduse ümberarvestustabeli, kus on esitatud RÜ-des väljendatud naatriumkolistiinmetaat, milligrammides väljendatud naatriumkolistiinmetaat ja milligrammides väljendatud kolistiini aluse aktiivsus, et suurendada teadlikkust tugevuse ja annuse väljendamise eri võimaluste kohta ning abistada kirjandusest lisateavet otsivaid arste.

Inimravimite komitee vaatas läbi ka kolistiini kasutamisel täheldatud kõrvalnähtude andmed ja järeldas, et kolistiini parenteraalne kasutamine on seotud nefro- ja neurotoksilisusega, kuid oli seisukohal, et neid riske tuleb tasakaalustada põhihaiguse riskiga ja ravitavate seisundite kõrge suremuse määraga ning et neid on võimalik rahuldavalt vähendada teadetega ravimi omaduste kokkuvõttes. Viimaseks tehti põhjalikud muudatused, et kajastada praeguseid farmakokineetika ja -dünaamika andmeid, sealhulgas uuendati EUCASTi murdepunkte ja haigusele vastuvõtlike liikide loetelu. Pakendi infolehel tehti vastavad muudatused.

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et kõnealuses menetluses käsitletavate polümüksiinil põhinevate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteabes tehakse arvamuse III lisas sätestatud muudatused. Inimravimite komitee pidas tsentraalselt heakskiidetud ravimi Colobreathe ravimiteavet ajakohaseks ja see ei vajanud muutmist.

Seega soovitas inimravimite komitee muuta I lisas nimetatud ravimite müügiloa tingimusi, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe lõigud on esitatud arvamuse III lisas. Inimravimite komitee soovitas säilitada A lisas nimetatud Colobreathe'i müügiloa ja mitte muuta müügiloa tingimust.

Müügilubade säilitamise või müügilubade tingimuste muutmise alused, vastavalt vajadusele

Arvestades, et

- polümüksiinil põhinevate ravimite kohta ELis olemasolevad prekliinilised ja kliinilised andmed ja ravimiteave, sealhulgas näidustused, annustamissoovitused ning farmakokineetika ja -dünaamika teave, ei ole ajakohased ega põhine kindlatel andmetel, nagu on rõhutatud hiljutistes teadetes, mille kohaselt on efektiivsus suboptimaalne ja kolistiini suhtes on tekkinud resistentsus;
- inimravimite komitee viis direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel läbi polümüksiinil põhinevate ravimite kasulikkuse ja riski hindamise, vaadates läbi kõik kättesaadavad andmed, sealhulgas müügiloa hoidjatelt menetluse ajal saadud andmed, ning farmakokineetika ja nakkushaiguste töörühma soovitused;

- inimravimite komitee oli seisukohal, et naatriumkolistiinmetaat ja kolistiin on paljude ravimite suhtes resistentsete gramnegatiivsete patogeenide põhjustatavate nakkuste ravis hädavajalik ravivõimalus;
- inimravimite komitee oli seisukohal, et polümüksiinil põhinevate ravimite annust ja tugevust tuleks edaspidigi väljendada rahvusvahelistes ühikutes;
- inimravimite komitee pidas kättesaadavaid andmeid piisavaks, et toetada nii parenteraalselt kasutatavate kui ka sissehingatavate ravimite näidustuse muutmist kooskõlas kliiniliste kogemuste ja kehtivate ravisuunistega;
- inimravimite komitee oli seisukohal, et kolistiini parenteraalsel kasutamisel täheldatud nefro- ja neurotoksilisuse riske tuleb tasakaalustada põhihaiguse riskiga ja ravitavate seisundite kõrge suremuse määraga ning et neid on võimalik rahuldavalt vähendada hoiatuste ja soovitusetega ravimi omaduste kokkuvõttes;
- inimravimite komitee tegi põhjalikud muudatused ravimi omaduste kokkuvõttes, et kajastada praeguseid farmakokineetika ja -dünaamika andmeid, sealhulgas uuendades EUCASTi murdepunkte ja haigustele vastuvõtlike liikide loetelu.

Sellest tulenevalt järeltas komitee, et tavapärastel kasutustingimustel on kõnealuses menetluses käsitletavate polümüksiinil põhinevate ravimite kasulikkuse ja riski suhe endiselt positiivne, kui ravimiteabes võetakse arvesse vastavaid kokkulepituid muudatusi.

|