



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. detsember 2014
EMA/785229/2014

Euroopa Ravimiametil on valmis polümüksiinil põhinevate ravimite läbivaatamine

Antakse soovitusel ohutu kasutamise kohta patsientidel, kellel on standardsele antibiootikumravile resistentne raske infektsioon

23. oktoobril 2014 valmis Euroopa Ravimiametil (EMA) antibiootikume kolistiini ja naatriumkolistimetaati (polümüksiinid) sisaldavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse läbivaatamine ning soovitati muuta nende ravimiteavet, et tagada ohutu kasutamine standardsele antibiootikumravile resistentsete raskete infektsioonide ravis.

Polümüksiinil põhinevaid ravimeid on turustatud alates 1960. aastatest, kuid nende kasutamine on kiiresti vähenenud vähesemate võimalike kõrvalnähtudega antibiootikumide kättesaadavuse tõttu. Osaliselt tänu sellisele piiratud kasutamisele on säilinud naatriumkolistimetaadi toime mitme bakteri vastu, mis on muutunud standardse antibiootikumravi suhtes resistentseks. Viimastel aastatel on selle tõttu saagenenud polümüksiinide kasutamine patsientidel, kellel on vähe teisi ravivõimalusi. Praegune kogemus on aga tekitanud küsimuse, kas tuleb ajakohastada kehtivat ravimiteavet, eelkõige annustamise ja farmakokineetika teavet (teavet selle kohta, mis toimub ravimiga organismis). Seetõttu palus Euroopa Komisjon EMA-l läbi vaadata olemasolevad andmed ja soovitada, kas nende ravimite müügilube tuleb muuta ja selle järgi muuta ravimiteavet.

Inimravimite komitee vaatas läbi nende ravimite farmakokineetika, efektiivsuse ja ohutuse olemasolevad andmed. Läbivaatamisel uuriti süstitavaid või vedelikuna kopsudesse inhaleeritavaid (süsteemseid) ravimvorme, mis sisaldavad naatriumkolistimetaati, mis muundub organismis toimeaineks kolistiiniks. Läbivaatamine ei käsitlenud suukaudseid ravimeid (mis sisaldavad peamiselt kolistiini ja mis ei imendu olulisel kogusel organismi, vaid toimivad paiksest soolest) ega välispidiseid ravimeid.

Inimravimite komitee järeldas, et naatriumkolistimetaati tohib manustada süsti või infusiooniga ainult ravimile tundlike bakterite põhjustatud raskete infektsioonide raviks patsientidele, kelle muud ravivõimalused on piiratud. Võimaluse korral tuleb ravimit kasutada koos muu sobiva antibiootikumiga. Inimravimite komitee soovitas, et annuseid tuleb alati väljendada rahvusvahelistes ühikutes (IU), aga kuivõrd naatriumkolistimetaadi annuseid saab väljendada mitmel viisil, tuleb ravimiteabesse lisada teisendustabel. Kriitilises seisundis patsientidele tuleb manustada suurem algannus (küllastusannus), et saavutada organismis antibiootikumi efektiivne tase kiiremini. Kuigi andmed olid väga piiratud, tegi komitee neeruprobleemidega patsientide ja laste annused ning andis täiskasvanutele manustamise



suunised, kui ravimit manustatakse otse pea- või seljaaju ümbritsevasse vedelikku (intratekaalne või intraventrikulaarne manustamine).

Inimravimite komitee järeldas, et naatriumkolistimetaati tohib manustada ka inhaleerides või nebulisaatoriga, et ravida tsüstilise fibroosiga patsientidel bakteri *Pseudomonas aeruginosa* kroonilisi infektsioone. (Kuiva inhalatsioonipulbri ravimvormi annused ja levik organismis on teistsugune ning neid läbivaatamise järeldused ei mõjuta.)

Inimravimite komitee aramus edastati Euroopa Komisjonile ja komisjon tegi 16. detsembril 2014 kogu Euroopa Liidus kehtiva lõpliku otsuse.

Patsienditeave

- Kolistiin ja naatriumkolistimetaat on vanemad antibiootikumid (kuuluvad polümüksiinide klassi), mida mõnikord kasutatakse uuemate ravivõimaluste suhtes resistentseks muutunud infektsioonide korral. Naatriumkolistimetaati süstitakse või inhaleeritakse ja see muutub organismis kolistiiniks.
- Naatriumkolistimetaadi kohta olemasolev teave on läbi vaadatud ning on tehtud selle ohutu kasutamise ja sobiva annustamise soovitused.
- Naatriumkolistimetaati tohib manustada süsti või infusiooniga ainult raskete infektsioonide ravis patsientidele, kelle jaoks on muid ravivõimalusi vähe, tavaliselt koos muu antibiootikumiga. Tsüstilise fibroosiga patsientide kopsuinfektsiooni raviks tohib naatriumkolistimetaati ka inhaleerida vedelikuaerosoolina.
- Naatriumkolistimetaati sisaldavate ravimite ravimiteavet uuendatakse vastavalt vajadusele, et neid soovitusi arvestada.
- Küsimuste korral peavad patsiendid pidama nõu arsti või apteekriga.

Tervishoiutöötajate teave

EMA soovitused põhinevad olemasolevate kliiniliste, farmakoloogiliste ja farmakokineetiliste andmete läbivaatamisel, kuigi endiselt on suuri lünki, eelkõige seoses farmakokineetikaga eripopulatsioonides, näiteks lastel ja neerupuudulikkusega patsientidel. Praegustest uuringutest võib saada nende ravimite farmakodünaamika ja farmakokineetika kohta lisateavet, millega täiendada annustamissoovituste aluseks olevat tõenduspõhja. Samas leiti, et seni tuleb ravimiteavet ajakohastada kogu Euroopa Liidus, kajastades praegu olemasolevat teavet.

- Naatriumkolistimetaadi annuseid tuleb alati väljendada rahvusvahelistes ühikutes (IU). Euroopa Liidus ja mujal, näiteks Ameerika Ühendriikides ja Austraalias väljendatakse naatriumkolistimetaadi ja kolistiini tugevust erinevalt, mis on tekitanud meditsiinikirjanduses avaldatud teabe vigu ja mis võib tekitada raskeid ravivigu. Selle puuduse kõrvaldamiseks lisatakse ravimiteabesse alljärgnev teisendustabel.

Naatriumkolistimetaat (IU)	Naatriumkolistimetaat (mg)	Kolistiinbaasi aktiivsus (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

¹ Toimeaine nominaalne tugevus: 12 500 IU/mg

- **Intravenoosne** naatriumkolistimetaat on näidustatud aeroobsete gramnegatiivsete patogeenide põhjustatud raskete infektsioonide raviks piiratud ravivõimalustega täiskasvanud patsientidel ja lastel, sh vastsündinutel. Võimaluse korral tuleb kaaluda manustamist koos muu antibakteriaalse ravimiga.
- Annustamine peab järgima asjakohaseid ravisuuniseid. Piiratud olemasolevate andmete põhjal on täiskasvanute soovitatav annus 9 000 000 IU ööpäevas jagatuna 2 või 3 annuseks aeglase intravenoosse infusioonina; kriitilises seisundis patsientidele tuleb manustada küllastusannus 9 000 000 IU. Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annuseid vähendada vastavalt kreatiniini kliirensile.
- Laste soovitatav annus on 75 000...150 000 IU/kg ööpäevas jagatuna 3 annuseks.
- Intravenoosne naatriumkolistimetaat ei läbi oluliselt hematoentsefaalbarjääri. Kui asjakohane, on soovitatav annus täiskasvanutele intraventrikulaarse manustamise korral 125 000 IU ja intratekaalse manustamise korral sellest mitte rohkem.
- Naatriumkolistimetaadi intravenoosel manustamisel koos muude potentsiaalselt nefro- või neurotoksiliste ravimitega tuleb olla väga ettevaatlik.
- **Inhalatsiooniga** manustamisel tohib naatriumkolistimetaadi lahuseid kasutada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* põhjustatud krooniliste kopsuinfektsioonide raviks tsüstilise fibroosiga täiskasvanutel ja lastel. Täiskasvanute soovitatav annus on 1 000 000...2 000 000 IU 2...3 korda ööpäevas ja lastel 500 000...1 000 000 IU 2 korda ööpäevas, kohandatuna seisundi raskuse ja ravivastusega.

Praegu toimub paralleelne läbivaatamine, milles käsitletakse ravimite kvaliteeti ja naatriumkolistimetaadi toime tugevuse mõõtmise ja katsetamise meetodeid; selle läbivaamise tulemuste põhjal võidakse teha ravimiteabes uusi muudatusi.

Ravimi lisateave

Polümüksiinid on kolistiini ja naatriumkolistimetaati (viimane on eelravim, mis muundub organismis kolistiiniks) sisaldavate antibiootikumide rühm, mida on Euroopa Liidus turustatud alates 1960. aastatest neile tundlike infektsioonide raviks. Praegu on naatriumkolistimetaati sisaldavad süstitavad või lahuse või nebuliseeritava vedelikuna inhaleeritavad ravimvormid mitme kaubandusliku nimetuse all heaks kiidetud Austrias, Belgias, Bulgaarias, Eestis, Hispaanias, Horvaatias, Iirimaa, Itaalias, Kreekas, Luksemburgis, Madalmaades, Maltas, Poolas, Portugalis, Prantsusmaal, Rootsis, Rumeenias, Saksamaal, Slovakkias, Taanis, Tšehhi Vabariigis, Ungaris ja Ühendkuningriigis. Naatriumkolistimetaat on Euroopa Liidus heaks kiidetud ka kuiva inhalatsioonipulbrina kaubandusliku nimetuse Colobreathe all.

Menetluse lisateave

Polümüksiinil põhinevate ravimite läbivaatamine algas 16. septembril 2013 Euroopa Komisjoni taotlusel vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31. Kolistiin ja selle eelravim naatriumkolistimetaat on ainsad Euroopa Liidus kliiniliseks kasutamiseks heaks kiidetud polümüksiinid ning läbivaatamine piirdus süstitavate või inhaleeritavate ravimvormidega (kõik naatriumkolistimetaadina).

Kolistiini sisaldavaid ravimeid turustatakse suukaudsete või välispidiste ravimvormidena, kuid neid läbivaatamine ei käsitlenud, sest arvatakse, et nendest ei teki organismis olulises koguses toimeainet.

Andmed vaatas läbi ja neid arutas inimravimite komitee, kes vastutab inimravimitega seotud küsimuste eest ja kes koostas Euroopa Raviameti lõpliku arvamuse. Inimravimite komitee aramus edastati Euroopa Komisjonile ja komisjon tegi 16. detsembril 2014 kogu Euroopa Liidus kehtiva lõpliku otsuse.

Praegu toimub määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 5 lõike 3 alusel paralleelne läbivaatamine, milles käsitletakse ravimite kvaliteeti ja naatriumkolistimetaadi toime tugevuse mõõtmise ja katsetamise meetodeid; selle läbivaatamise tulemuse põhjal võidakse teha ravimiteabes uusi muudatusi.

EMA pressiesindaja

Monika Benstetter

Tel +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu