

Prilog II

Znanstveni zaključci i razlozi za zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ovisno o primjenjivosti

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova koji se temelje na polimiksinu (vidjeti Prilog A i Prilog I)

Sve veći problem diljem svijeta predstavlja pojavljivanje gram-negativnih bakterija koje su rezistentne na više lijekova, a uzrokuju bolničke infekcije. Ograničene terapijske opcije rezultirale su povećanom kliničkom primjenom kolistina, polimiksin antibiotika razvijenog prije 50 godina, a koji je zadržao djelotvornost protiv niza patogena rezistentnih na više lijekova. Ovo je bilo moguće zbog njegove ograničene parenteralne uporabe, uslijed postojanja sigurnijih, manje neurotoksičnih i nefrotoksičnih terapijskih opcija. Posljedica toga su ograničene postojeće predkliničke i kliničke farmakokinetičke (FK) i farmakodinamičke (PD) informacije, informacije o proizvodu koje nisu značajnije ažurirane tijekom niza godina, a režimi doziranja koji se danas koriste ne temelje se na robusnim FK/FD podacima. Uistinu, najnovije kliničko iskustvo i medicinska literatura ističu hitnu potrebu za ažuriranjem informacija o proizvodu, posebice indikacija, preporuka za doziranje i FK/FD informacija, kao što je istaknuto u najnovijim izvješćima suboptimalne djelotvornosti i pojavnosti rezistencije na kolistin, posebice kada se koristi kao monoterapija. Nadalje, razlike diljem svijeta u naznačavanju jačine i doze lijekova koji sadrže kolistin mogu rezultirati pogreškama u liječenju i izložiti bolesnika riziku.

Polimiksini su trenutno navedeni među kritički najznačajnijim antimikrobicima, te u svijetlu važnosti osiguravanja dostupnosti djelotvornih i sigurnih antibiotika da bi se učinkovito odgovorilo na prijetnju koju predstavlja širenje antimikrobne rezistencije, Europska je komisija pokrenula postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ dana 16. rujna 2013., zahtijevajući od CHMP-a da dostavi svoje mišljenje o omjeru koristi i rizika za lijekove temeljene na polimiksinu i o potrebi za provođenjem regulatornih mjera.

CHMP je odlučio da najveća potreba za lijekovima postoji na području proizvoda velike doze za parenteralnu i inhalacijsku primjenu, te da se područje pregleda treba ograničiti na ove proizvode. Postupkom je obuhvaćen nacionalno odobreni lijek i središnje odobreni lijek, Colobreathe (suhi prašak za inhalaciju), odobren u veljači 2012. U svojoj ocjeni, CHMP je tijekom postupka pregledao sve dostupne podatke, uključujući i podneske nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te se savjetovao s radnom grupom za farmakokinetiku kao i radnom grupom za infektivne bolesti.

Polimiksini su grupa antibiotika koja se prirodno pojavljuje, a proizvodi ih bakterija *Paenibacillus polymyxa*. Za kliničku uporabu u EU odobren je samo polimiksin E (u daljnjem tekstu kolistin). Klinički se koriste dva oblika kolistina: kolistin sulfat i njegov mikrobiološki inaktivan prolijek, kolistimetat natrij (CMS). Kolistin posjeduje relativno visoku razinu toksičnosti koja se povezuje s parenteralnom primjenom, te je stoga razvijen CMS za potrebe parenteralne i inhalacijske primjene. CMS za parenteralnu primjenu indiciran je za liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih gram-negativnim patogenima, a CMS za inhalacijsku primjenu indiciran je za upravljanje kroničnim pulmonalnim infekcijama uslijed *P. aeruginosa* u bolesnika sa cističnom fibrozom.

Nakon pregleda svih dostupnih podataka, CHMP je zaključio da CMS i kolistin predstavljaju ključnu terapijsku opciju za instrumentarije dostupne propisivačima u kontekstu liječenja infekcija uzrokovanih gram-negativnim patogenima otpornima na više lijekova. Pregledan je veliki broj FK/FD ispitivanja zajedno s podacima iz kliničkih iskustava, te je mišljenje CHMP-a da su dostupni podaci dostatni kako bi se podržala revizija indikacije za parenteralnu i inhalacijsku primjenu lijeka u skladu sa kliničkim iskustvom i aktualnim terapijskim smjernicama. Sve su strane suglasne da se kolistin može koristiti bez ograničenja u dobi, no samo za potrebe liječenja ozbiljnih infekcija. Ključno pitanje je kako zadržati djelotvornost kolistina protiv patogena otpornih na više lijekova, te kako izbjeći selekciju rezistencije koja nastaje uslijed monoterapije. Stoga je CHMP usuglasio preporuke za istovremenu primjenu parenteralnog kolistina s drugim antibioticima. Dio o doziranju i metodi primjene također je

revidiran u cijelosti, te za sve podpopulacije bolesnika kako bi se definirali optimalni režimi liječenja za postizanje koncentracija plazme koje su više od minimalnih inhibitornih koncentracija. Posebice, CHMP je zaključio da dozu punjenja treba primijeniti kako bi se osigurala koncentracije plazme veće od minimalnih inhibitornih koncentracija već od prve primjene. No, podaci su bili iznimno ograničeni u određenih populacija bolesnika, što je rezultiralo time da nisu mogle biti donesene utemeljene preporuke za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnike koji primaju terapiju nakon zamjene bubrega i s oštećenjem funkcije jetre. Podaci su također bili posebice ograničeni za pedijatrijske bolesnike.

CHMP je pregledao optimalan način izražavanja jačine i doze lijekova koji sadrže polimiksin, te je mišljenja da uzimajući u obzir utvrđenu uporabu međunarodnih jedinica (IU) u kliničkoj praksi na razini EU te u europskoj i britanskoj farmakopeji, informacije o proizvodu za CMS na razini EU trebaju i dalje biti izražene u IU. No, CHMP je uveo tablicu za konverziju sadržaja doze CMS-a izraženog u IU, CMS-a izraženog u mg i CBA-a izraženog u mg kako bi se podigla svijest o različitim načinima izražavanja jačine i doze sa ciljem pomaganja propisivačima koji prikupljaju dodatne informacije iz literature.

CHMP je također pregledao podatke o nuspojavama uočenima s primjenom kolistina i suglasan je da je primjena kolistina za parenteralnu primjenu povezana s nefrotoksičnošću i neurotoksičnošću, no smatra da se ovi rizici trebaju usporediti s rizicima bolesti koja se nalazi u podlozi kao i s visokom stopom smrtnosti liječenih stanja, te da se mogu na zadovoljavajući način umanjiti tako što će se navesti izjave u SPC-u. Naposljetku, napravljene su opsežne revizije kako bi se prikazali aktualni farmakokinetički i farmakodinamički podaci, uključujući ažuriranje prijelomnih točaka EUCAST-a i popisa vrsta osjetljivih na lijek. U uputi o lijeku izvršene su odgovarajuće izmjene.

Zaključno, CHMP je mišljenja da omjer koristi i rizika proizvoda koji se temelje na polimiksinu, uključenih u predmet ovog postupka ostaje pozitivan, ukoliko se izmjene, koje su primjenjive, provedu u informacijama o proizvodu kako su navedene u Prilogu III mišljenja. Vezano u središnje odobren proizvod Colobreathe, CHMP je zaključio da informacije o proizvodu treba ažurirati, bez potrebe za revizijom.

Stoga, za lijek naveden u Prilogu I, CHMP preporučuje izmjenu uvjeta za odobrenje za stavljanje lijeka u promet, za kojeg su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku navedeni u Prilogu III mišljenja. U slučaju Colobreathe, koji je naveden u Prilogu A, CHMP je preporučio zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, bez bilo kakvih izmjena u uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Razlozi za zadržavanje i izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ovisno o primjenjivosti

Budući da

- postojeći predklinički i klinički podaci kao i informacije o proizvodu, uključujući indikacije, preporuke za doziranje kao i farmakokinetičke i farmakodinamičke informacije za lijekove temeljene na polimiksinu u EU nisu ažurirani ili se ne temelje na robusnim podacima, kako je naglašeno u najnovijim izvješćima o suboptimalnoj djelotvornosti i pojavljivanju rezistencije na kolistin,
- je CHMP proveo evaluaciju omjera koristi i rizika lijekova koji se temelje na polimiksinu u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ, pregledavajući sve dostupne podatke, uključujući i odgovore dostavljene tijekom postupka od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao i preporuke od strane radnih grupa za farmakokinetiku i infektivne bolesti,

- je CHMP zaključio da kolistimetat natrij i kolistin predstavljaju ključnu terapijsku opciju u kontekstu liječenja infekcija uzrokovanih gram-negativnim patogenima otpornima na više lijekova,
- je CHMP zaključio da se doza i jačina lijekova koji se temelje na polimiksinu treba izraziti u međunarodnim jedinicama,
- je CHMP zaključio kako su dostupni podaci dostatni da govore u prilog revizija indikacija za parenteralnu primjenu i inhalacijsku primjenu lijekova, u skladu s kliničkim iskustvom i aktualnim terapijskim smjernicama,
- je CHMP zaključio da rizici od nefrotoksičnosti i neurotoksičnosti uočeni s kolistinom za parenteralnu primjenu treba usporediti s rizikom od bolesti koja se nalazi u podlozi kao i s visokom stopom smrtnosti liječenih stanja te da se mogu na zadovoljavajući način umanjiti tako što će se navesti izjave u SPC-u.
- je CHMP napravio opsežne revizije kako bi se prikazali aktualni farmakokinetički i farmakodinamički podaci, uključujući ažuriranje prijelomnih točaka EUCAST i popisa vrsta osjetljivih na lijek,

Posljedično, Odbor je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova temeljenih na polimiksinu, uključenih u predmet ovog postupka ostaje pozitivan, ukoliko se koriste u normalnim uvjetima, uzimajući u obzir usuglašene izmjene u informacijama o proizvodu, koje su primjenjive.