



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. prosinca 2014.
EMA/785229/2014

Europska agencija za lijekove završila je pregled lijekova koji se temelje na polimiksinu

Preporuke izdane za sigurnu primjenu u bolesnika s ozbiljnim infekcijama otpornima na standardne antibiotike

Dana 23. listopada 2014. Europska agencija za lijekove (EMA) završila je pregled sigurne primjene i djelotvornosti lijekova koji sadrže antibiotike kolistin ili kolistimetat natrij (poznati pod nazivom polimiksini) i preporučila je izmjene u informacijama o lijeku s ciljem osiguravanja sigurne primjene u liječenju ozbiljnih infekcija koje su rezistentne na standardne antibiotike.

Lijekovi koji se temelje na polimiksinu dostupni su od 1960-tih, no njihova se uporaba brzo smanjila uslijed dostupnosti antibiotika s manjim brojem potencijalnih nuspojava. Uslijed ove djelomično ograničene uporabe, kolistimetat natrij zadržao je djelovanje protiv niza bakterija koje su postale otporne na antibiotike koji se najčešće primjenjuju. Ovo je u posljednjim godinama rezultiralo ponovnom primjenom polimiksina u bolesnika čije su opcije ograničene. No, dosadašnje iskustvo rezultiralo je zabrinutošću da postojeće informacije o lijeku, posebice u vezi s doziranjem i načinom rukovanja lijeka u tijelu (farmakokinetika), zahtijevaju ažuriranje. Stoga je Europska komisija zatražila od EMA-e da pregleda dostupne podatke i iznese preporuke o tome trebaju li se odobrenja za stavljanje u promet ovih lijekova izmijeniti, a informacije o lijeku primjereno izmijeniti.

Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) pri Agenciji pregledao je dostupne podatke o farmakokinetici, djelotvornosti i sigurnu primjenu ovih lijekova. Pregledom su obuhvaćeni lijekovi koji se primjenjuju injekcijom ili se inhaliraju kao tekućina u pluća (sistemska primjena) koja sadrži kolistimetat natrij koji se u tijelu konvertira u djelatnu tvar kolistin. Lijekovi koji se uzimaju kroz usta (koji mogu sadržavati kolistin i ne apsorbiraju se u tijelo u značajnim količinama već djeluju lokalno u crijevima) kao i oni koji se primjenjuju eksterno nisu obuhvaćeni ovim pregledom.

CHMP je zaključio da se injekcija ili infuzija (drip) kolistimetat natrija treba rezervirati za liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih bakterijama koje su osjetljive na ove lijekove, u bolesnika čije su opcije za liječenje ograničene. Kada je to moguće lijek treba primjenjivati s drugim odgovarajućim antibiotikom. Odbor je preporučio da doze treba uvijek izražavati u međunarodnim jedinicama (IU), no budući da se doze kolistimetat natrija mogu izraziti na različite načine potrebno je uvijek uključiti konverzijsku tablicu u informacije o proizvodu. Kritično bolesni bolesnici trebaju primiti jaču početnu dozu (dozu punjenja) kako bi se osigurala djelotvorna koncentracija antibiotika u tijelu što je brže moguće. Iako su podaci vrlo ograničeni, Odbor je preporučio dozu za primjenu u bolesnika s problemima u funkciji bubrega te u djece, i dostavio je smjernice o doziranju u odraslih osoba u



slučaju kada se primjenjuje izravno u tekućinu koja okružuje mozak ili kralježničnu moždinu (intratekalna ili intraventrikularna injekcija).

CHMP je zaključio da se kolistimetat natrij može primjenjivati inhalacijom ili u nebulizatoru za potrebe liječenja aktualnih (kroničnih) infekcija bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom. (Lijekovi za inhalaciju poput suhog praška imaju različito doziranje i distribuciju u tijelu te nisu obuhvaćeni zaključcima pregleda.)

Mišljenje CHMP-a dostavljeno je Europskoj komisiji, koja je 16. prosinca 2014. izdala konačnu odluku koja je na snazi u EU-a.

Informacije za bolesnike

- Kolistin i kolistimetat natrij su stari antibiotici (ubrajaju se u klasu naziva polimiksini) koji se ponekad koriste za infekcije na novija liječenja. Kolistimetat natrij primjenjuje se injekcijom ili se inhalira, i postaje kolistin u tijelu.
- Dostupne informacije o kolistimetat natriju su pregledane i donijete su preporuke o sigurnoj primjeni i odgovarajućem doziranju.
- Injekciju ili infuziju (drip) kolistimetat natrija treba koristiti za liječenje ozbiljnih infekcija u bolesnika s malim brojem mogućnosti za liječenje, te se normalno kombiniraju s drugim antibioticima. Kolistimetat natrij može se inhalirati kao tekuća para za liječenje infekcije pluća u bolesnika s cističnom fibrozom.
- Informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kolistimetat natrij ažurirat će se prema potrebi kako bi se uvrstile ove preporuke.
- Bolesnici koji imaju bilo kakvih pitanja o svojoj terapiji trebaju kontaktirati svojeg liječnika ili ljekarnika.

Informacije za zdravstvene djelatnike

Preporuke Agencije temelje se na pregledu dostupnih kliničkih podataka, farmakoloških i farmakokinetičkih podataka, iako još uvijek postoje značajni odmaci, posebice u vezi s farmakokinetikom u posebnih populacija poput djece i bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Istraživanje koje je trenutno u tijeku može pružiti dodatne informacije o farmakodinamici i farmakokinetici ovih lijekova kako bi se poboljšala baza dokaza za preporuke za svaku dozu. No, smatra se da se u međuvremenu informacije o lijeku trebaju ažurirati na razini EU-a kako bi sadržavale trenutno poznate informacije.

- Doze se trebaju uvijek izraziti u IU za kolistimetat natrij. Kako bi se skrenula pozornost na razlike u načinu na koji se izražavaju jačine kolistimetat natrija i kolistina u EU-u kao i u drugim regijama poput SAD-a i Australije, što je rezultiralo pogreškama u izvještajima navedenima u medicinskoj literaturi te može potencijalno rezultirati ozbiljnim pogreškama u primjeni lijeka, niže navedena tablica uključit će se uključiti u informacije o lijeku:

Kolistimetat natrij (IU)	Kolistimetat natrij (mg)	Djelovanje temeljeno na kolistinu (CBA) (mg) ¹
12 500	1	0.4
150 000	12	5

¹ Nominalna potentnost tvari lijeka = 12.500 IU/mg

1 000 000	80	34
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

- **Intravenozni** kolistimetat natrij indiciran je u odraslih osoba i djece uključujući novorođenčad za liječenje ozbiljnih infekcija uslijed aerobnih gram-negativnih patogena s ograničenim opcijama liječenja. Treba razmotriti istovremenu primjenu s drugim antibaktericima kada je to moguće.
- Doziranje treba biti u skladu s relevantnim smjernicama liječenja. Na temelju ograničenih dostupnih dokaza, preporučena doza u odraslih osoba iznosi 9 milijuna IU dnevno u 2 ili 3 podijeljene doze kao polagana intravenozna infuzija; u kritično bolesnih bolesnika treba primijeniti dozu punjenja od 9 milijuna IU. Doze se trebaju smanjiti u skladu s lučenjem kreatinina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.
- Preporučena doza u djece iznosi 75.000 do 150.000 IU/kg dnevno, raspodijeljeno u 3 doze.
- Intravenozni kolistimetat natrij ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u značajnom razmjeru. Ako je primjenjivo, doza za odrasle osobe za intraventrikularnu primjenu, te se ne preporuča veća doza za intratekalnu primjenu.
- Potreban je poseban oprez prilikom primjene intravenoznog kolistimetat natrija zajedno s drugim lijekovima koji su potencijalno nefrotoksični ili neurotoksični.
- Ako se primjenjuju **inhalacijom**, otopine kolistimetat natrija mogu se koristiti za upravljanje kroničnim pulmonarnim infekcijama uzrokovanim *Pseudomonas aeruginosa* u odraslih i djece sa cističnom fibrozom. Preporučena doza u odraslih iznosi 1 do 2 milijuna IU primijenjeno 2 do 3 puta na dan, a u djece 0,5 do 1 milijuna IU dva puta na dan, prilagođeno u skladu s ozbiljnošću stanja i odgovora.

Paralelan pregled je trenutno u tijeku, kojim se istražuje kvaliteta proizvoda i način na koji se mjeri i testira potencija kolistimetat natrija, a može rezultirati u daljnjim promjenama u informacijama o lijeku po završetku pregleda.

Više o lijeku

Polimiksini su grupa antibiotika koja uključuje kolistin i kolistimetat natrij („prolijek“ koji se pretvara u kolistin u tijelu), koji su u EU-u dostupni od 1960-tih za liječenje infekcija podložnih lijeku. Trenutno, lijekovi koji sadrže kolistimetat natrij za primjenu injekcijom ili inhalacijom kao otopinu ili kao paru (nebulizirani) odobreni pod različitim trgovačkim nazivima u Austriji, Belgiji, Bugarskoj, Hrvatskoj, Češkoj Republici, Danskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Grčkoj, Mađarskoj, Irskoj, Italiji, Luksemburgu, na Malti, u Nizozemskoj, Poljskoj, Portugalu, Rumunjskoj, Slovačkoj, Španjolskoj, Švedskoj i Ujedinjenoj Kraljevini. Nadalje, kolistimetat natrij odobren je u EU-u za inhalaciju kao suhi prašak pod trgovačkim nazivom Colobreathe.

Više o postupku

Pregled lijekova koji se temelje na polimiksinu pokrenut je dana 16. rujna 2013. na zahtjev Europske komisije, u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ. Kolistin i njegov prolijek kolistimetat natrij su jedini polimiksini odobreni za kliničku primjenu u EU, a pregled je ograničen na lijekove koji se primjenjuju injekcijom ili inhalacijom (svi formulirani kao kolistimetat natrij).

Lijekovi koji sadrže kolistin dostupni su za primjenu kroz usta ili za eksternu primjenu, no nisu uključeni u ovaj pregled, budući da se ne smatra da stvaraju značajne količine djelatne tvari u tijelu.

Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP), koji je odgovoran za pitanja u vezi s lijekovima za humanu uporabu, proveo je pregled ovih podataka te ih je razmotrio i formulirao je konačno mišljenje Agencije. CHMP je svoje mišljenje proslijedio Europskoj komisiji, koja je izdala konačnu odluku valjanu na razini EU dana 16. prosinca 2014.

Trenutno se provodi paralelan pregled u skladu s člankom 5. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004 , koji istražuje kvalitetu lijekova i način na koji se potentnost kolistimetat natrija mjeri i testira, a može rezultirati daljnjim promjenama u informacijama o proizvodu po završetku.

Kontaktirajte našeg djelatnika za medije

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu