

II. Melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
fenntartásának vagy az azok feltételeit érintő módosításoknak az
indoklása, értelemszerűen**

Tudományos következtetések

A polimixin alapú készítmények tudományos értékelésének általános összefoglalása (lásd: A. melléklet és I. melléklet)

A nozokomiális fertőzéseket okozó, multirezisztens Gram-negatív baktériumok megjelenése világszerte növekvő probléma. A korlátozott terápiás lehetőségek egy több mint 50 évvel ezelőtt kifejlesztett polimixin antibiotikum, a kolisztin megnövekedett klinikai alkalmazásához vezettek, amely megtartja aktivitását számos multirezisztens kórokozóval szemben. Ez valószínűleg korlátozott parenterális alkalmazása miatt van így, a biztonságosabb, kevésbé nefro- és neurotoxikus terápiás lehetőségek létezésének köszönhetően. Ennek következtében a meglévő preklinikai és klinikai farmakokinetikai (PK) és farmakodinámiás (PD) információk korlátozottak, a terméktájékoztató jelentősen nem frissült az évek során, és a ma alkalmazott adagolási rendek nem alapulnak meggyőző farmakokinetikai/farmakodinámiás adatokon. Valójában a jelenlegi klinikai tapasztalatok és az orvosi szakirodalom rámutatnak a terméktájékoztató frissítésének sürgős szükségességére, elsősorban a javallatokra, a dózisajánlásokra és a farmakokinetikai/farmakodinámiás információkra vonatkozóan, amint azt a szuboptimális hatékonyságról és a kolisztin elleni rezisztencia kialakulásáról szóló legutóbbi jelentések hangsúlyozzák, különösen akkor, ha monoterápiaként alkalmazzák. Ráadásul a kolisztint tartalmazó készítmények hatáserőssége és adagja kifejezésében világszerte megjelenő különbségek gyógykezelési hibákhoz vezethetnek, és kockáztatnak tehetik ki a betegeket.

A polimixineket jelenleg a rendkívül fontos antimikrobiális szerek között tartják számon, és tekintettel annak fontosságára, hogy a hatékony és biztonságos antibiotikumok elérhetőségét biztosítani kell annak érdekében, hogy hatékony választ lehessen nyújtani az antimikrobiális rezisztencia terjedése jelentette fenyegetésre, az Európai Bizottság egy, a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást kezdeményezett 2013. szeptember 16-án, amelyben felkérte a CHMP-t arra, hogy véleményezze a polimixin alapú készítmények előny-kockázat profilját, valamint a szabályozási intézkedések szükségességét.

A CHMP megállapította, hogy orvosilag a legnagyobb szükség a parenterális és inhalációs alkalmazásra szolgáló, magas dózisu készítményekre van, és hogy a felülvizsgálat hatályát ezekre a gyógyszerekre kell korlátozni. Az eljárás hatálya alá nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek és egy központilag engedélyezett gyógyszer, a Colobreathe (száraz por inhalációhoz) tartozik, amelyet 2012 februárjában engedélyeztek. Az értékelés során a CHMP minden rendelkezésre álló adatot áttekintett, ideértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által az eljárás során benyújtott beadványokat is, és konzultált a farmakokinetikai munkacsoporttal és a fertőző betegségek munkacsoportjával.

A polimixinek a *Paenibacillus polymyxa* baktérium által termelt, természetesen előforduló antibiotikumok egy csoportja. Csak a polimixin E (más néven kolisztin) engedélyezett klinikai alkalmazásra az EU-ban. A kolisztin két formáját alkalmazzák klinikailag: a kolisztin-szulfátot és mikrobiológiailag inaktív előanyagát, a kolisztimetát-nátriumot (CMS). A kolisztin viszonylag magas szintű, a parenterális alkalmazással járó toxicitással rendelkezik, és ezért fejlesztették ki a CMS-t parenterális és inhalációs alkalmazásra. A CMS parenterális alkalmazása esetén súlyos, Gram-negatív kórokozók által kiváltott fertőzések kezelésére szolgál, inhalációs alkalmazása esetén pedig a *P. aeruginosa* okozta krónikus tüdőfertőzések kezelésére cisztikus fibrózisban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló összes adat áttekintését követően a CHMP megállapította, hogy a CMS és a kolisztin rendkívül fontos terápiás lehetőséget képviselnek a gyógyszert felíró orvosok számára rendelkezésre álló fegyvertárban a multirezisztens Gram-negatív kórokozók által okozott fertőzések kezelésére. Nagyszámú farmakokinetikai/farmakodinámiás adatot tekintettek át klinikai tapasztalatokból származó adatokkal együtt, és a CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok elégségesek ahhoz, hogy alátámasszák a készítményeknek mind a parenterális, mind az inhalációs

alkalmazására vonatkozó javallata felülvizsgálatát a klinikai tapasztalatoknak és az aktuális terápiás ajánlásoknak megfelelően. Megállapodtak abban, hogy a kolisztin életkori korlátozás nélkül, de csak súlyos fertőzések kezelésére alkalmazható. A fő aggály a kolisztin hatékonyságának fenntartása a multirezisztens kórokozókkal szemben, valamint a rezisztencia monoterápiából fakadó szelekciójának elkerülése, ezért a CHMP ajánlásokat fogadott el a parenterális kolisztin más antibiotikumokkal való együttes alkalmazására vonatkozóan. Az adagolás és alkalmazás részt is teljes egészében felülvizsgálták a betegek minden alcsoportjára vonatkozóan, a kritikus minimális gátló koncentrációk feletti plazmakoncentrációk eléréséhez szükséges optimális kezelési rendek meghatározása érdekében. Nevezetesen a CHMP arra a véleményre jutott, hogy annak biztosításához, hogy a plazmakoncentrációk a legelső alkalmazástól kezdve a minimális gátló koncentráció felett legyenek, telítő dózist kell alkalmazni. Bizonyos betegcsoportokban azonban rendkívül korlátozottak voltak az adatok, és ebből adódóan nem lehetett egyértelmű ajánlásokat adni a vese- vagy májkárosodásban szenvedő, valamint vesepótló kezelésben részesülő betegeknek. Az adatok gyermekek esetében is igen korlátozottak voltak.

A CHMP áttekintette a polimixint tartalmazó készítmények hatáserőssége és dózisa kifejezésének optimális módját, és arra az álláspontra helyezkedett, hogy mivel az EU klinikai gyakorlatában, valamint az Európai és Brit Gyógyszerkönyvben a nemzetközi egységek (NE) használata elfogadott, az uniós terméktájékoztató a CMS-re vonatkozóan továbbra is nemzetközi egységeket használjon. A CHMP azonban bevezetett egy dózisokat tartalmazó konverziós táblázatot, amely a nemzetközi egységben kifejezett CMS-t, a mg-ban kifejezett CMS-t és a mg-ban kifejezett kolisztin bázis aktivitást (CBA) tartalmazza, hogy felhívja a figyelmet a hatáserősség és a dózis kifejezésének különböző módjaira, és segítsen azoknak a felíró orvosoknak, akik a szakirodalomból merítenek további információkat.

A CHMP áttekintette a kolisztin alkalmazásakor megfigyelt nem kívánatos eseményekre vonatkozó adatokat is, és egyetértett azzal, hogy a kolisztin parenterális alkalmazása nefrotoxicitással és neurotoxicitással jár, de úgy vélte, hogy ezeket a kockázatokat a fennálló betegség kockázatával és a kezelt állapotokból származó magas mortalitással szemben kell mérlegelni, és hogy ezeket az alkalmazási előírásban szereplő megállapítások kielégítően csökkenthetik. Végezetül széles körű módosítások történtek az aktuális farmakokinetikai és farmakodinámiai adatok tükrözésére, ideértve az EUCAST határértékeinek és az érzékeny fajok listájának frissítését. Ennek megfelelően módosították a betegtájékoztatókat is.

Végeredményben a CHMP azt az álláspontot képviseli, hogy a jelen eljárás hatálya alá tartozó polimixin alapú készítmények előny-kockázat profilja abban az esetben marad pozitív, ha a terméktájékoztatóik szükség szerinti módosításai a vélemény III. mellékletében leírtakkal összhangban történnek. A központilag engedélyezett készítményt, a Colobreathe-et illetően a CHMP arra a véleményre jutott, hogy a terméktájékoztató korszerű, nincs szükség felülvizsgálatra.

Ezért az I. mellékletben felsorolt készítmények esetében a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását, amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató megfelelő részei a vélemény III. mellékletében szerepelnek. Az A. mellékletben említett Colobreathe-et illetően a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély fenntartását, a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása nélkül.

A forgalomba hozatali engedély fenntartásának és adott esetben a feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a meglévő preklinikai és klinikai adatok, valamint az EU-ban alkalmazott, polimixin alapú készítmények terméktájékoztatója, beleértve a javallatokat, a dózisajánlásokat, továbbá a

farmakokinetikai és farmakodinámiás információkat, nem korszerű, vagy nem meggyőző adatokon alapul, amint azt a szuboptimális hatékonyságról és a kolisztin elleni rezisztencia kialakulásáról szóló legutóbbi jelentések hangsúlyozzák;

- a CHMP elvégezte a polimixin alapú készítményeknek a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti előny-kockázat értékelését, minden rendelkezésre álló adat áttekintésével, ideértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által az eljárás során benyújtott válaszokat, valamint a farmakokinetikai és a fertőző betegségek munkacsoportjainak ajánlásait;
- a CHMP úgy vélte, hogy a kolisztimetát-nátrium és a kolisztin rendkívül fontos terápiás lehetőséget képviselnek a multirezisztens Gram-negatív kórokozók által okozott fertőzések kezelésében;
- a CHMP úgy vélte, hogy a polimixin alapú termékek dózisát és hatáserősségét továbbra is nemzetközi egységekben kell kifejezni;
- a CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok elégségesek ahhoz, hogy alátámasszák a gyógyszereknek mind a parenterális, mind az inhalációs alkalmazására vonatkozó javallata felülvizsgálatát a klinikai tapasztalatoknak és az aktuális terápiás ajánlásoknak megfelelően;
- a CHMP úgy vélte, hogy a kolisztin parenterális alkalmazása során megfigyelhető nefrotoxicitási és neurotoxicitási kockázatot a fennálló betegség kockázatával és a kezelt állapotokból származó magas mortalitással szemben kell mérlegelni, és hogy ezt az alkalmazási előírásban szereplő figyelmeztetések és javaslatok kielégítően csökkenthetik;
- a CHMP az alkalmazási előírás széles körű módosításait végezte el az aktuális farmakokinetikai és farmakodinámiás adatok tükrözésére, ideértve az EUCAST határértékeinek és az érzékeny fajok listájának frissítését.

Következésképpen a bizottság úgy határozott, hogy a jelen eljárás hatálya alá tartozó polimixin alapú készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad a használat normál körülményei között, amennyiben figyelembe veszik adott esetben a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításait.