

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas palikti rinkodaros leidimus galioti
arba prireikus keisti rinkodaros leidimų sąlygas**

Mokslinės išvados

Bendra polimiksinų pagrindo preparatų (žr. A priedą ir I priedą) mokslinio vertinimo santrauka

Daugeliui vaistų atsparių gramneigiamų bakterijų, sukeliančių hospitalines infekcijas, atsiradimas yra didėjanti pasaulinio masto problema. Dėl ribotų gydymo galimybių kliniškai vis dažniau vartojamas kolistinas – prieš 50 metų sukurtas polimiksino antibiotikas, kuris tebėra veiksmingas kovojant su daugeliui vaistų atspariais patogenais. Taip gali būti dėl jo riboto parenteralinio vartojimo, nes yra saugesnių, mažiau neurotoksiškų ir nefrotoksiškų gydymo būdų. Todėl yra mažai ikiklinikinės ir klinikinės informacijos apie jo farmakokinetiką ir farmakodinamiką, preparato informaciniai dokumentai daugelį metų nebuvo reikšmingai atnaujinti, o šiuo metu taikoma dozavimo tvarka nėra pagrįsta patikimais farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenimis. Iš tiesų, remiantis nauja klinicine patirtimi ir medicinos literatūra, taip pat atsižvelgiant į paskutinius pranešimus apie nepakankamą šio antibiotiko veiksmingumą ir atsparumo kolistinui, ypač kai jis vartojamas vienas, atsiradimą, akivaizdu, kad būtina skubiai atnaujinti preparato informacinius dokumentus, visų pirma indikacijas, dozių rekomendacijas ir farmakokinetikos bei farmakodinamikos duomenis. Be to, dėl kolistino preparatų stiprumo ir dozių nurodymo įvairiose šalyse skirtumų vaistas gali būti skiriamas neteisingai ir taip sukelti pavojų pacientams.

Polimiksinai šiuo metu įtraukti į labai svarbių antimikrobinių medžiagų sąrašą, taigi, atsižvelgdama į tai, jog svarbu užtikrinti veiksmingų ir saugių antibiotikų pasirinkimą, kad būtų galima veiksmingai reaguoti į atsparumo antimikrobinėms medžiagoms plitimo grėsmę, 2013 m. rugsėjo 16 d. Europos Komisija inicijavo procedūrą pagal Direktivos 2001/83/EB 31 straipsnį ir paprašė CHMP pareikšti savo nuomonę dėl polimiksinų pagrindo preparatų naudos ir rizikos santykio bei dėl reguliavimo priemonių poreikio.

CHMP nusprendė, kad labiausiai medicinoje reikalingi didelių dozių preparatai, skirti parenteraliniam ir inhaliaciniam vartojimui, ir kad, atliekant peržiūrą, reikėtų visą dėmesį skirti būtent šiems vaistiniams preparatams. Peržiūra apima nacionaliniu lygmeniu patvirtintus vaistinius preparatus ir 2012 m. vasario mėn. centralizuotai patvirtintą vaistinį preparatą Colobreathe (sausio inhaliaciniai milteliai). Atlikdamas savo vertinimą, CHMP peržiūrėjo visus turimus duomenis, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų per procedūrą pateiktą informaciją, ir konsultavosi su Farmakokinetikos darbo grupe bei Infekcinių ligų darbo grupe.

Polimiksinai – tai natūraliai susidarantių antibiotikų, kuriuos gamina bakterijos *Paenibacillus polymyxa*, grupė. Tik polimiksinas E (vadinamas kolistinu) yra patvirtintas klinikiniam vartojimui ES. Kliniškai vartojamos dvi kolistino formos: kolistino sulfatas ir jo mikrobiologiškai neaktyvus vaistas pirmtakas – natrio kolistimetatas. Su parenteraliniu vartojimu susijęs kolistino toksiškumas yra palyginti didelis, todėl parenteraliniam ir inhaliaciniam vartojimui sukurtas natrio kolistimetatas. Parenteraliniam vartojimui skirtas natrio kolistimetatas vartojamas sunkioms gramneigiamų patogenų sukeltoms infekcijoms gydyti, o inhaliaciniam vartojimui skirtas natrio kolistimetatas – pacientų, sergančių cistine fibroze, *P. aeruginosa* sukeltoms lėtinėms plaučių infekcijoms valdyti.

Apsvarstęs visus turimus duomenis, CHMP nusprendė, kad vaistus skiriančių gydytojų turimame daugeliui vaistų atsparių gramneigiamų patogenų sukeltų infekcijų gydymo priemonių arsenale natrio kolistimetatas ir kolistinas yra gyvybiškai svarbūs vaistai. Kartu su duomenimis, surinktais iš klinikinės patirties, peržiūrėta daug farmakokinetikos ir farmakodinamikos tyrimų, ir CHMP, remdamasis klinicine patirtimi ir esamomis gydymo gairėmis, turimus duomenis laikė pakankamais, kad būtų galima pagrįstai peržiūrėti parenteraliniam ir inhaliaciniam vartojimui skirtų preparatų indikacijas. Sutarta, kad kolistinas gali būti vartojamas be amžiaus apribojimų, bet tik sunkioms infekcijoms gydyti. Svarbiausias rūpestis – išsaugoti kolistino veiksmingumą kovojant su daugeliui vaistų atspariais gramneigiamais patogenais ir išvengti atsparumo genų selekcijos, kuri

vyksta vartojant vaistą vieną, todėl CHMP susitarė dėl rekomendacijų parenteralinį kolistiną vartoti kartu su kitais antibiotikais. Siekiant nustatyti optimalius gydymo režimus, kad būtų pasiektos už būtinąsias mažiausias slopinamąsias koncentracijas didesnės koncentracijos plazmoje, peržiūrėtas visas skyrius apie dozavimą ir vartojimo būdą visiems pacientų pogrupiams. Visų pirma CHMP manė, kad, siekiant nuo pat pirmos dozės užtikrinti už būtinąją mažiausią slopinamąją koncentraciją didesnes vaisto koncentracijas plazmoje, reikia skirti įsotinamąją dozę. Tačiau duomenų apie tam tikras pacientų populiacijas labai trūko, todėl CHMP negalėjo pateikti tvirtų rekomendacijų pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, gydomiems pakaitine inkstų terapija ar sergantiems kepenų funkcijos nepakankamumu. Taip pat labai trūko duomenų apie vaisto skyrimą vaikams.

CHMP peržiūrėjo optimalų preparatų, kurių sudėtyje yra polimiksinų, stiprumo ir dozės nurodymo būdą ir priėjo nuomonei, kad, atsižvelgiant į ilgą tarptautinių vienetų (TV) vartojimą ES klinikinėje praktikoje ir Europos bei Didžiosios Britanijos farmakopėjose, natrio kolistimetato stiprumas ir dozė ES preparato informaciniuose dokumentuose turėtų ir toliau būti nurodomi TV. Tačiau, siekdamas didinti informuotumą apie skirtingus stiprumo ir dozės nurodymo būdus ir padėti vaistą skiriančioms gydytojams, kurie papildomą informaciją gauna iš literatūros, CHMP pateikė TV išreikšto natrio kolistimetato, mg išreikšto natrio kolistimetato ir mg išreikšto kolistino bazinio aktyvumo dozių konvertavimo lentelę.

CHMP taip pat peržiūrėjo duomenis apie nepageidaujamus reiškinius vartojant kolistiną ir sutiko, kad parenteralinis kolistino vartojimas yra susijęs su nefrotoksiškumu ir neurotoksiškumu, bet manė, kad ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į pagrindinės ligos riziką ir didelį mirtingumą nuo gydomų ligų, ir kad šią riziką galima patenkinamai sumažinti į preparato charakteristikų santrauką įtraukus reikiamą informaciją. Galiausiai atlikta esminė peržiūra ir padaryta pakeitimų, kuriais atsižvelgta į naujus farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenis, taip pat atnaujintos EUCAST ribinės vertės ir neatsparių rūšių sąrašas. Atitinkami pakeitimai įtraukti į pakuotės lapelius.

Taigi CHMP laikosi nuomonės, kad į šios procedūros taikymo sritį įtrauktų polimiksinų pagrindo preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu prireikus bus atlikti nuomonės III priede nustatyti šių preparatų informacinių dokumentų pakeitimai. Dėl centralizuotai patvirtinto preparato Colobreathe CHMP manė, kad šio preparato informaciniuose dokumentuose pateikta naujausia informacija, jų nereikia peržiūrėti.

Todėl CHMP rekomendavo keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių atitinkami preparato charakteristikų santraukų ir pakuotės lapelių skyriai pateikiami nuomonės III priede, rinkodaros leidimų sąlygas. CHMP taip pat rekomendavo palikti A priede nurodyto vaistinio preparato Colobreathe rinkodaros leidimą galioti neatliekant jokių jo sąlygų pakeitimų.

Pagrindas palikti rinkodaros leidimą galioti ir prireikus keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- esami polimiksinų pagrindo preparatų ikiklininiai ir klininiai duomenys ir jų informaciniai dokumentai, įskaitant indikacijas, dozių rekomendacijas ir informaciją apie jų farmakokinetiką ir farmakodinamiką, ES yra pasenę arba nėra pagrįsti patikimais duomenimis, kaip pabrėžiama neseniai pateiktuose pranešimuose apie nepakankamą kolistino veiksmingumą ir atsparumo kolistinui atsiradimą;
- CHMP atliko polimiksinų pagrindo preparatų naudos ir rizikos vertinimą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį – peržiūrėjo visus turimus duomenis, įskaitant rinkodaros leidimų turėtojų per procedūrą pateiktus atsakymus ir Farmakokinetikos darbo grupės bei Infekcinių ligų darbo grupės rekomendacijas;

- CHMP manė, kad natrio kolistimetatas ir kolistinas – labai svarbūs preparatai gydant daugeliui vaistų atsparių gramneigiamų patogenų sukeltas infekcijas;
- CHMP manė, kad polimiksinų pagrindo preparatų dozė ir stiprumas turėtų ir toliau būti nurodomi tarptautiniais vienetais;
- CHMP, remdamasis klinicine patirtimi ir esamomis gydymo gairėmis, turimus duomenis laikė pakankamais, kad būtų galima pagrįstai peržiūrėti parenteraliniam ir inhaliaciniam vartojimui skirtų vaistinių preparatų indikacijas;
- CHMP manė, kad, vertinant nefrotoksiškumo ir neurotoksiškumo riziką, pastebėtą vartojant kolistiną parenteraliniu būdu, reikėtų atsižvelgti į pagrindinės ligos riziką ir didelį mirtingumą nuo gydomų ligų, ir kad šią riziką galima patenkinamai sumažinti į preparato charakteristikų santrauką įtraukus įspėjimus ir rekomendacijas.
- CHMP iš esmės peržiūrėjo preparato charakteristikų santrauką ir padarė pakeitimų, kuriais atsižvelgta į naujus farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenis, taip pat atnaujintos EUCAST ribinės vertės ir neatsparių rūšių sąrašas;

komitetas padarė išvadą, kad į šios procedūros taikymo sritį įtrauktų polimiksinų pagrindo preparatų naudos ir rizikos santykis, prireikus atsižvelgiant į sutartus preparatų informacinių dokumentų pakeitimus, įprastomis vartojimo sąlygomis išlieka teigiamas.