



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. gada 16. decembrī
EMA/785229/2014

Eiropas Zāļu aģentūra ir pabeigusi polimiksīnus saturošo zāļu lietas pārskatīšanu

Ieteikumi drošai lietošanai pacientiem ar nopietnām, pret standarta antibiotikām rezistentām infekcijām

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) 2014. gada 23. oktobrī pabeidza antibiotikas kolistīnu vai nātrija kolistimetātu (ko dēvē par polimiksīniem) saturošo zāļu drošuma un efektivitātes pārskatīšanu un ieteica veikt izmaiņas to zāļu aprakstā, lai nodrošinātu nekaitīgu lietošanu, ārstējot pret standarta antibiotikām rezistentas nopietnas infekcijas.

Zāles uz polimiksīna bāzes ir pieejamas kopš 20. gadsimta 60.–tajiem gadiem, bet, kad kļuva pieejamas antibiotikas, kas izraisa mazāk blakusparādību, to lietošana strauji samazinājās. Daļēji šīs ierobežotās lietošanas dēļ ir saglabājusies nātrija kolistimetāta spēja iedarboties uz vairākām baktērijām, kas kļuvušas rezistentas pret bieži lietotām antibiotikām. Tādēļ pēdējos gados ir atsākta polimiksīnu lietošana pacientiem, kuriem ir citas ārstēšanas iespējas ir ierobežotas. Tomēr pašreizējā pieredze ir radījusi bažas, ka pašreizējais zāļu apraksts, jo īpaši par devām un zāļu iedarbību organismā (farmakokinētiku), varētu būt jāatjaunina. Tādēļ Eiropas Komisija lūdza EMA pārskatīt pieejamos datus un sniegt ieteikumus, vai ir jāveic izmaiņas šo zāļu reģistrācijas apliecībās un attiecīgi jāizdara grozījumi zāļu aprakstā.

Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) pārskatīja pieejamos datus par šo zāļu farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu. Pārskatītas tika zāles, ko ievada injekcijas veidā vai inhalē šķidruma veidā plaušās (lieto sistēmiski) un kas satur nātrija kolistimetātu, kas organismā pārveidojas par aktīvo vielu kolistīnu. Šajā pārskatīšanā netika iekļautas zāles, ko lieto iekšķīgi (kas satur galvenokārt kolistīnu un neuzsūcas organismā nozīmīgos daudzumos, bet iedarbojas vietēji uz zarnām), un zāles, ko lieto ārīgi.

CHMP secināja, ka nātrija kolistimetāta injekcijas vai infūzijas (ievadīšanu pilienvēidā) ir jāveic, ārstējot tikai nopietnas, jutīgu baktēriju izraisītas infekcijas pacientiem, kuriem citas ārstēšanas iespējas ir ierobežotas. Ja iespējams, šīs zāles jālieto kopā ar citām piemērotām antibiotikām. Komiteja ieteica devas vienmēr izteikt starptautiskās vienībās (SV), bet, tā kā nātrija kolistimetāta devas var būt izteiktas dažādi, zāļu aprakstā ir jāiekļauj pārrēķinu tabula. Kritiski slimiem pacientiem jālieto lielāka sākumdeva (piesātinošā deva), lai organismā ātrāk nodrošinātu efektīvu antibiotikas līmeni. Lai gan dati bija ļoti ierobežoti, Komiteja ieteica devas, kādas lietojamas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un bērniem, kā arī sniedza norādījumus par devām pieaugušajiem, ievadot tieši



šķidrumā, kas aptver galvas vai muguras smadzenes (intratekālas vai intraventrikulāras injekcijas veidā).

CHMP secināja, ka nātrija kolistimetātu var ievadīt arī inhalācijas veidā vai ar izsmidzinātāju, lai ārstētu baktērijas *Pseudomonas aeruginosa* izraisītas (hroniskas) infekcijas pacientiem ar cistisko fibrozi. (Sausa pulvera veidā inhalējamām zālēm ir citādas devas un izkliede organismā, un pārskatīšanas secinājumi uz tām neattiecas.)

CHMP atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas 2014. gada 16. decembrī pieņēma galīgo lēmumu, kas ir spēkā visā Eiropas Savienībā.

Informācija pacientiem

- Kolistīns un nātrija kolistimetāts ir vecākas antibiotikas (kas pieder pie polimiksīnu grupas), ko dažkārt lieto tādu infekciju ārstēšanai, kas kļuvušas rezistentas pret jaunākiem ārstēšanas līdzekļiem. Nātrija kolistimetātu ievada injekcijas veidā vai inhalē, un tas organismā pārveidojas par kolistīnu.
- Tika pārskatīta pieejamā informācija par nātrija kolistimetātu, kā arī sniegti ieteikumi par tā nekaitīgu lietošanu un atbilstošām devām.
- Nātrija kolistimetāta injekciju vai infūziju (ievadīšanu pilienvēidā) drīkst izmantot vienīgi, lai ārstētu nopietnas infekcijas pacientiem, kuriem citas ārstēšanas iespējas ir ierobežotas, parasti kombinācijā ar citu antibiotiku. Nātrija kolistimetātu var inhalēt arī šķidruma tvaiku veidā, lai ārstētu plaušu infekciju pacientiem ar cistisko fibrozi.
- Lai īstenotu šos ieteikumus, jāatjaunina nātrija kolistimetātu saturošo zāļu apraksts.
- Pacientiem, kuriem ir jebkādi jautājumi par ārstēšanu, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Aģentūras ieteikumi ir pamatoti ar pieejamo klīnisko, farmakoloģisko un farmakokinētisko datu pārskatu, lai gan aizvien pastāv nozīmīgi trūkumi, jo īpaši attiecībā uz farmakokinētiku īpašām populācijām, piemēram, bērniem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pašlaik notiekošajā izpētē varētu tikt iegūta plašāka informācija par šo zāļu farmakodinamiku un farmakokinētiku, lai uzlabotu bāzi pierādījumiem, ar kuriem pamatoti ieteikumi par devām. Tomēr tika uzskatīts, ka tikmēr visā Eiropas Savienībā zāļu apraksts ir jāatjaunina, lai atspoguļotu šobrīd zināmos faktus.

- Devas vienmēr ir jāizsaka nātrija kolistimetāta SV. Vēršoties pret atšķirībām nātrija kolistimetāta un kolistīna stipruma izteiksmes veidos Eiropas Savienībā un citos reģionos, piemēram, ASV un Austrālijā, kuru dēļ ir radušās kļūdas medicīnas literatūrā publicētajos ziņojumos un varētu tikt pieļautas nopietnas kļūdas zāļu lietošanā, zāļu aprakstā tiks iekļauta šāda tabula:

Nātrija kolistimetāts (SV)	Nātrija kolistimetāts (mg / l)	Kolistīna bāzes aktivitāte (KBA) (mg / l) 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 Aktīvās vielas nominālais stiprums = 12 500 SV/mg.

- **Intravenoza** nātrija kolistimetāta ievadīšana ir indicēta pieaugušajiem un bērniem, tostarp jaundzimušajiem, nopietnu, aerobu gramnegatīvu patogēnu izraisītu infekciju ārstēšanai pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām. Ja iespējams, jāapsver lietošana vienlaikus ar citu antibakteriālu līdzekli.
- Jālieto attiecīgām ārstēšanas vadlīnijām atbilstoša deva. Pamatojoties uz ierobežotiem pieejamiem pierādījumiem, ieteicamā deva pieaugušajiem ir 9 miljoni SV dienā divās vai trīs reizes devās lēnas intravenozas infūzijas veidā, kritiski slimiem pacientiem jālieto piesātinošā deva 9 miljoni SV. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas jāsamazina atbilstoši kreatinīna klīrensam.
- Bērniem ieteicamā deva ir no 75 000 līdz 150 000 SV/kg trīs reizes devu veidā.
- Intravenozi ievadīts nātrija kolistimetāts nozīmīgā daudzumā nešķērso hematoencefālisko barjeru. Vajadzības gadījumā intraventrikulārai ievadīšanai pieaugušajiem ieteicamā deva ir 125 000 SV, nepārsniedzot to intratekālas ievadīšanas gadījumā.
- Nātrija kolistimetāts intravenozi kopā ar citām potenciāli nefrotoksiskām vai neirotoksiskām zālēm jālieto ļoti piesardzīgi.
- **Inhalācijas veidā** nātrija kolistimetāta šķīdumus var izmantot *Pseudomonas aeruginosa* izraisītu hronisku plaušu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem ar cistisko fibrozi. Ieteicamā deva pieaugušajiem ir no 1 līdz 2 miljoniem SV 2–3 reizes dienā un bērniem — no 0,5 līdz 1 miljonam SV divreiz dienā, pielāgojot devu atbilstoši stāvokļa smaguma pakāpei un atbildes reakcijai.

Pašlaik paralēli notiek vēl viena pārskatīšana, kurā vērtē zāļu kvalitāti un nātrija kolistimetāta stipruma mērīšanas un pārbaudes veidu, un pēc tās pabeigšanas iespējamās papildu izmaiņas zāļu aprakstā.

Papildu informācija par zālēm

Polimiksīni ir antibiotiku grupa, pie kuras pieder kolistīns un nātrija kolistimetāts (priekšzāles, kas organismā pārveidojas par kolistīnu) un kuras Eiropas Savienībā ir pieejamas kopš 20. gadsimta 60.–tajiem gadiem jutīgu infekciju ārstēšanai. Pašlaik nātrija kolistimetātu saturošas zāles lietošanai injekciju vai šķīduma vai izsmidzinājuma inhalāciju (izsmidzināmas zāļu formas) veidā ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem ir reģistrētas Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Horvātijā, Čehijā, Dānijā, Igaunijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Īrijā, Itālijā, Luksemburgā, Maltā, Nīderlandē, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Spānijā, Zviedrijā un Apvienotajā Karalistē. Nātrija kolistimetāts Eiropas Savienībā ir reģistrēts arī lietošanai sausa pulvera inhalāciju veidā ar tirdzniecības nosaukumu *Colobreathe*.

Vairāk par procedūru

Polimiksīnus saturošo zāļu pārskatīšanu sāka 2013. gada 16. septembrī pēc Eiropas Komisijas lūguma saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. Kolistīns un tā priekšzāles nātrija kolistimetāts ir vienīgie polimiksīni, kas ir apstiprināti klīniskai lietošanai Eiropas Savienībā, un pārskatīšana aptvēra tikai zāles, ko lieto injekciju vai inhalāciju veidā (kas visas satur nātrija kolistimetātu).

Kolistīnu saturošas zāles ir pieejamas arī iekšķīgai vai ārīgai lietošanai, bet tās nav ietvertas šajā pārskatā, jo uzskata, ka tās organismā nerada nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

Šos datus pārskatīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP), kas ir atbildīga par jautājumiem saistībā ar cilvēkiem paredzētām zālēm. Komiteja izskatīja šos datus un sagatavoja Aģentūras galīgo atzinumu. CHMP atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas 2014. gada 16. decembrī pieņēma visā Eiropas Savienībā spēkā esošu galīgo lēmumu.

Pašlaik paralēli notiek vēl viena pārskatīšana saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 5. panta 3. punktu, kurā vērtē zāļu kvalitāti un nātrija kolistimetāta stipruma mērīšanas un pārbaudes veidu, un pēc tās pabeigšanas iespējamās papildu izmaiņas zāļu aprakstā.

Sazinieties ar mūsu preses sekretāri

Monika Benstetter

Tālr.: (+44 0) 20 3660 8427

E-pasta adrese: press@ema.europa.eu