



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 december 2014
EMA/785229/2014

Europees Geneesmiddelenbureau rond beoordeling van geneesmiddelen op polymyxinebasis af

Aanbevelingen uitgebracht voor veilig gebruik bij patiënten met ernstige infecties die resistent zijn tegen standaardantibiotica

Op 23 oktober 2014 rondde het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een beoordeling af van de veiligheid en werkzaamheid van producten die de antibiotica colistine of colistimethaatnatrium (bekend als polymyxines) bevatten en adviseerde het de productinformatie hiervan te wijzigen om veilig gebruik te waarborgen bij de behandeling van ernstige infecties die resistent zijn tegen standaardantibiotica.

Producten op polymyxinebasis zijn sinds de jaren zestig van de vorige eeuw verkrijgbaar, maar het gebruik ervan is snel afgenomen door de beschikbaarheid van antibiotica met minder potentiële bijwerkingen. Deels als gevolg van dit beperkte gebruik heeft colistimethaatnatrium zijn werking behouden tegen een aantal bacteriën die resistent zijn geworden tegen vaak gebruikte antibiotica. Dit heeft de afgelopen jaren geleid tot een opleving in het gebruik van polymyxines bij patiënten met weinig andere opties. Door de huidige ervaring zijn echter zorgen ontstaan dat de bestaande productinformatie, met name met betrekking tot dosering en de manier waarop het geneesmiddel in het lichaam wordt verwerkt (farmacokinetiek), mogelijk moeten worden geactualiseerd. Daarom verzocht de Europese Commissie het EMA om de beschikbare gegevens te beoordelen en aanbevelingen te geven of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen dienen te worden veranderd en de productinformatie op passende wijze dient te worden gewijzigd.

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau beoordeelde de beschikbare gegevens over de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van deze geneesmiddelen. Bij de beoordeling werd gekeken naar via injectie toegediende of als vloeistof in de longen geïnhaleerde (systemisch gebruik) producten die colistimethaatnatrium bevatten, dat in het lichaam wordt omgezet in de werkzame stof colistine. Via de mond ingenomen producten (die voornamelijk colistine bevatten en niet in significante hoeveelheden in het lichaam worden geabsorbeerd, maar lokaal op de darmen inwerken) en producten die uitwendig worden aangebracht werden bij deze beoordeling niet behandeld.

Het CHMP concludeerde dat injectie of infusie (indruppeling) van colistimethaatnatrium dient te worden gereserveerd voor de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door gevoelige bacteriën, bij patiënten van wie de andere behandelingsopties beperkt zijn. Indien mogelijk dient het geneesmiddel samen met een ander geschikt antibioticum te worden gegeven. Het Comité adviseerde om doses altijd



uit te drukken in internationale eenheden (IE, *international units* - IU), maar omdat doses colistimethaatnatrium op verschillende manieren kunnen worden uitgedrukt, dient een conversietabel in de productinformatie te worden opgenomen. Kritiek zieke patiënten dienen een hogere startdosis (oplaaddosis) te krijgen om sneller een werkzame concentratie van het antibioticum in het lichaam te verkrijgen. Hoewel de gegevens zeer beperkt waren, adviseerde het Comité doses voor gebruik bij patiënten met nierproblemen en bij kinderen, en gaf het richtsnoeren voor dosering bij volwassenen in geval van toediening rechtstreeks in het vocht rondom de hersenen en het ruggenmerg (intrathecale of intraventriculaire injectie).

Het CHMP concludeerde dat colistimethaatnatrium ook kan worden toegediend via inhalatie of in een vernevelaar voor de behandeling van voortdurende (chronische) infecties met de bacterie *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystische fibrose. (Producten voor inhalatie als droog poeder hebben een andere dosering en distributie in het lichaam, en werden niet beïnvloed door de conclusies van de beoordeling.)

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 16 december 2014 een in de hele EU geldig definitief besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Colistine en colistimethaatnatrium zijn oudere antibiotica (behorend tot de groep van de polymyxines) die soms worden gebruikt voor infecties die resistent zijn geworden tegen nieuwere behandelingen. Colistimethaatnatrium wordt toegediend via injectie of geïnhaleerd, en verandert in het lichaam in colistine.
- De beschikbare informatie over colistimethaatnatrium is beoordeeld en er zijn aanbevelingen gedaan over het veilige gebruik en de juiste dosering ervan.
- Injectie of infusie (indruppeling) van colistimethaatnatrium dient alleen te worden gebruikt voor de behandeling van ernstige infecties bij patiënten met weinig andere behandelingsopties, normaal gesproken in combinatie met een ander antibioticum. Colistimethaatnatrium kan ook worden geïnhaleerd als een vloeibare damp voor de behandeling van longinfectie bij patiënten met cystische fibrose.
- De productinformatie voor geneesmiddelen die colistimethaatnatrium bevatten zal worden geactualiseerd zoals vereist is om deze aanbevelingen in aanmerking te nemen.
- Patiënten die vragen hebben over hun behandeling dienen hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie voor professionele zorgverleners

De aanbevelingen van het Geneesmiddelenbureau zijn gebaseerd op een beoordeling van de beschikbare klinische, farmacologische en farmacokinetische gegevens, hoewel er nog steeds aanzienlijke lacunes bestaan, met name met betrekking tot de farmacokinetiek in speciale populaties zoals kinderen en patiënten met nierinsufficiëntie. Onderzoek dat op dit moment aan de gang is kan verdere informatie verschaffen over de farmacodynamiek en farmacokinetiek van deze geneesmiddelen om de bewijsbasis voor eventuele dosisaanbevelingen te verbeteren. Men was achter van mening dat in de tussentijd de productinformatie in de gehele EU dient te worden geactualiseerd om weer te geven wat er op dat moment bekend was.

- Doses dienen altijd te worden uitgedrukt in IE colistimethaatnatrium. Om iets te doen aan de verschillen in de uitdrukkingswijze van colistimethaatnatrium en colistine in de EU en in andere regio's zoals de VS en Australië, die hebben geleid tot rapportagefouten in de medische literatuur

en potentieel kunnen leiden tot ernstige medicatiefouten, zal in de productinformatie de volgende tabel worden opgenomen:

Colistimethaatsnatrium (IE)	Colistimethaatsnatrium (mg)	Colistin-base activity (CBA) (mg) 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

- **Intraveneus** colistimethaatsnatrium is bij volwassenen en kinderen inclusief neonaten geïndiceerd voor de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door aerobe gramnegatieve pathogenen bij patiënten met beperkte behandelingsopties. Wanneer dit mogelijk is dient tegelijktijdige toediening met een ander antibacterieel middel te worden overwogen.
- De dosering dient in lijn te zijn met de betreffende behandelingsrichtlijnen. Op basis van het beperkte beschikbare bewijsmateriaal is de aanbevolen dosis bij volwassenen 9 miljoen IE per dag in 2 of 3 verdeelde doses via langzame intraveneuze infusie; bij kritiek zieke patiënten dient een oplaaddosis van 9 miljoen IE te worden gegeven. Bij patiënten met nierinsufficiëntie dienen doses op basis van de creatinineklaring te worden verlaagd.
- Bij kinderen is de voorgestelde dosis 75 000 tot 150 000 IE/kg per dag, in 3 verdeelde doses.
- Intraveneus colistimethaatsnatrium passeert de bloed-hersen-barrière niet in significante mate. Indien van toepassing worden volwassen doses van 125 000 IE voor intraventriculaire toediening en niet meer dan dit voor intrathecale toediening aanbevolen.
- Het gebruik van intraveneus colistimethaatsnatrium samen met andere medicatie die potentieel nefrotoxisch of neurotoxisch is, dient met grote voorzichtigheid plaats te vinden.
- Wanneer deze **via inhalatie** worden toegediend, kunnen colistimethaatsnatrium-oplossingen worden gebruikt voor de behandeling van chronische longinfecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassenen en kinderen met cystische fibrose. De aanbevolen dosis bij volwassenen is 2 tot 3 keer per dag 2 miljoen IE, en bij kinderen tweemaal daags 0,5 tot 1 miljoen IE, aangepast overeenkomstig de ernst van de aandoening en de respons.

Op dit moment is een parallelle beoordeling gaande, waarbij wordt gekeken naar de kwaliteit van de producten en de manier waarop de sterkte van colistimethaatsnatrium wordt gemeten en getest, en die na afronding kan resulteren in verdere veranderingen van de productinformatie.

Meer over het geneesmiddel

Polymyxines zijn een groep antibiotica die colistine en colistimethaatsnatrium (een 'pro-drug', een voorloperstof die in het lichaam wordt omgezet in colistine) bevatten, die sinds de jaren zestig van de vorige eeuw in de EU verkrijgbaar zijn geweest voor de behandeling van hiervoor gevoelige infecties. Op dit moment zijn producten die colistimethaatsnatrium bevatten voor gebruik via injectie of via inhalatie als oplossing of als nevel (verneveld) onder diverse handelsnamen goedgekeurd in België,

¹ Nominale sterkte van de werkzame stof = 12 500 IE/mg.

Bulgarije, Denemarken, Duitsland, Estland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Kroatië, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië, het Verenigd Koninkrijk en Zweden. Daarnaast is colistimethaatnatrium in de EU goedgekeurd voor inhalatie als een droog poeder onder de handelsnaam Colobreathe.

Meer over de procedure

De beoordeling van producten op polymyxinebasis werd op 16 september 2013 in gang gezet op verzoek van de Europese Commissie krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. Colistine en de pro-drug colistimethaatnatrium zijn de enige polymyxines die in de EU zijn goedgekeurd voor klinisch gebruik, en de beoordeling was beperkt tot producten die worden gebruikt via injectie of inhalatie (allemaal geformuleerd als colistimethaatnatrium).

Producten die colistine bevatten zijn verkrijgbaar voor gebruik via de mond of voor uitwendige applicatie, maar zijn niet opgenomen in deze beoordeling, aangezien ze niet worden geacht significante hoeveelheden van de werkzame stof in het lichaam op te leveren.

De beoordeling van deze gegevens werd uitgevoerd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor alle vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat onderzocht en het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau opstelde. Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 16 december 2014 een in de hele EU geldig definitief besluit nam.

Een parallelle beoordeling krachtens artikel 5, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 is op dit moment ook gaande, waarbij wordt gekeken naar de kwaliteit van de producten en de manier waarop de sterkte van colistimethaatnatrium wordt gemeten en getest, en die na afronding kan resulteren in verdere veranderingen in de productinformatie.

Contact opnemen met onze persvoorlichter

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu