

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zachovania povolení na uvedenie na trh
alebo zmeny v povoleniach na uvedenie na trh**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov na báze polymyxínu (pozri prílohu A a prílohu I)

Rozvoj gramnegatívnych baktérií s mnoholiekovou rezistenciou, ktoré spôsobujú nozokomiálne infekcie, je stále väčší problém na celom svete. Obmedzené terapeutické možnosti viedli k zvýšenému klinickému používaniu kolistínu, polymyxínového antibiotika, ktoré bolo vyvinuté pred viac ako 50 rokmi a ktoré je stále účinné proti rôznym patogénom s mnoholiekovou rezistenciou. Dôvodom je pravdepodobne obmedzené parenterálne používanie lieku, keďže sú k dispozícii bezpečnejšie, menej neurotoxické a nefrotoxické terapeutické možnosti. Existujúce predklinické a klinické farmakokinetické (PK) a farmakodynamické (PD) informácie sú preto obmedzené, informácie o výrobku neboli v priebehu rokov výrazne aktualizované a dávkovacie režimy, ktoré sa v súčasnosti používajú, nie sú založené na robustných PK/PD údajoch. Z najnovších klinických skúseností a lekárskej literatúry v skutočnosti vyplýva naliehavá potreba aktualizovať informácie o výrobku, najmä indikácie, odporúčania týkajúce sa dávkovania a PK/PD informácie, čo sa zdôrazňuje aj v nedávnych správach o suboptimálnej účinnosti a rozvoji rezistencie voči kolistínu, najmä keď sa liek používa v monoterapii. Okrem toho, rozdiely vo vyjadrení sily a dávky liekov obsahujúcich kolistín po celom svete môžu viesť k chybám v medicíne a pacientov môžu vystaviť riziku.

Polymyxíny v súčasnosti patria k veľmi dôležitým antimikrobiálnym liekom a vzhľadom na význam zabezpečenia dostupnosti účinných a bezpečných antibiotík v rámci účinnej reakcie na hrozbu, ktorú predstavuje šírenie antimikrobiálnej rezistencie, Európska komisia 16. septembra 2013 iniciovala postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadala výbor CHMP, aby vydal stanovisko k pomeru prínosu a riziku pre lieky na báze polymyxínu, a k potrebe regulačných opatrení.

Výbor CHMP rozhodol, že najpotrebnejšie sú lieky s vysokou dávkou na parenterálne a inhalačné použitie a že preskúmanie sa má obmedziť na tieto lieky. Postup zahŕňa vnútroštátne povolené lieky a centrálné povolený liek Colobreathe (suchý inhalačný prášok), ktorý bol povolený vo februári 2012. V rámci posudzovania výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje vrátane údajov, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh počas postupu a konzultoval s pracovnou skupinou pre farmakokinetiku a s pracovnou skupinou pre infekčné ochorenia.

Polymyxíny sú skupina prirodzene sa vyskytujúcich antibiotík produkovaných baktériou *Paenibacillus polymyxa*. Na klinické použitie je v EÚ povolený len polymyxín E (uvádza sa ako kolistín). V klinickej praxi sa používajú dve formy kolistínu: kolistín sulfát a jeho mikrobiologicky neaktívny prekurzor, kolistimetát sodný (CMS). Kolistín má pomerne vysokú úroveň toxicity súvisiacej s parenterálnym podávaním, a preto bol vyvinutý CMS na parenterálne a inhalačné použitie. CMS na parenterálne použitie je indikovaný na liečbu závažných infekcií zapríčinených gramnegatívnymi patogénmi a CMS na inhalačné použitie je indikovaný na manažment chronických pľúcnych infekcií zapríčinených mikroorganizmom *P. aeruginosa* u pacientov s cystickou fibrózou.

Po preskúmaní všetkých dostupných údajov výbor CHMP usúdil, že CMS a kolistín predstavujú rozhodujúcu terapeutickú možnosť voľby dostupnú pre predpisujúce osoby v kontexte liečby infekcií zapríčinených gramnegatívnymi patogénmi s mnoholiekovou rezistenciou. Bol preskúmaný veľký počet PK/PD štúdií spolu s údajmi z klinických skúseností a výbor CHMP považoval dostupné údaje za dostatočné na podporu revízií indikácie pre lieky na parenterálne aj inhalačné použitie v súlade s klinickými skúsenosťami a aktuálnymi terapeutickými usmerneniami. Bolo schválené, že kolistín sa môže používať bez vekového obmedzenia, ale len na liečbu závažných infekcií. Hlavným záujmom je zachovať účinnosť kolistínu proti patogénom s mnoholiekovou rezistenciou a zabrániť selekcii rezistencie vyplývajúcej z monoterapie a výbor CHMP preto schválil odporúčania pre súbežné podávanie parenterálneho kolistínu s inými antibiotikami. Bola tiež revidovaná celá časť

týkajúca sa dávkovania a spôsobu podávania pre všetky podskupiny pacientov, aby boli definované optimálne liečebné režimy na dosiahnutie vyšších plazmatických koncentrácií ako sú kritické minimálne inhibičné koncentrácie. Výbor CHMP tiež usúdil, že sa má podávať úvodná dávka, aby sa už od prvého podania zabezpečili vyššie plazmatické koncentrácie ako je minimálna inhibičná koncentrácia. Údaje o určitých populáciách pacientov však boli mimoriadne obmedzené, a preto nemôžu byť poskytnuté žiadne pevné odporúčania pre pacientov s poruchou funkcie obličiek, na renálnej náhradnej terapii alebo s poruchou funkcie pečene. Údaje boli mimoriadne obmedzené aj v prípade pediatrických pacientov.

Výbor CHMP preskúmal optimálny spôsob vyjadrenia sily a dávky liekov obsahujúcich polymyxín a dospel k názoru, že vzhľadom na zavedené používanie medzinárodných jednotiek (IU) v klinickej praxi v EÚ a v európskom a britskom liekopise, v informáciách o výrobku pre CMS sa majú v EÚ naďalej používať jednotky IU. Výbor CHMP však zaviedol prevodnú tabuľku obsahu dávok pre CMS vyjadrený v jednotkách IU, CMS vyjadrený v mg a CBA vyjadrený v mg, aby sa zvýšila informovanosť o rôznych spôsoboch vyjadrenia sily a dávky a na pomoc predpisujúcim osobám, ktoré získajú ďalšie informácie z literatúry.

Výbor CHMP preskúmal tiež údaje o nežiaducich udalostiach, ktoré sa pozorovali pri použití kolistínu a súhlasil s tým, že parenterálne používanie kolistínu súvisí s nefrotoxicitou a neurotoxicitou, ale usúdil, že tieto riziká musia byť vyvážené rizikom základného ochorenia a vysokej mortality v dôsledku liečených stavov a môžu byť uspokojivo zmiernené výrokmi v súhrne charakteristických vlastností lieku. Uskutočnili sa tiež rozsiahle revízie, ktoré odzrkadľujú aktuálne farmakokinetické a farmakodynamické údaje vrátane aktualizácie zlomových bodov EUCAST a zoznamu citlivých druhov. Zodpovedajúce zmeny sa uskutočnili aj v písomných informáciách pre používateľa.

V závere výbor CHMP dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika pre lieky na báze polymyxínu, ktorých sa tento postup týka, ostáva pozitívny za predpokladu, že v informáciách o výrobku pre tieto lieky sa uskutočnia potrebné zmeny, ako je uvedené v prílohe III k stanovisku. Pokiaľ ide o centrálné povolený liek Colobreathe, výbor CHMP usúdil, že sa majú aktualizovať informácie o výrobku bez potreby revízie.

Pokiaľ ide o lieky uvedené v prílohe I, výbor CHMP odporučil zmenu v povolení na uvedenie na trh a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k stanovisku. Pokiaľ ide o liek Colobreathe uvedený v prílohe A, výbor CHMP odporučil zachovať povolenie na uvedenie na trh bez zmien v povolení na uvedenie na trh.

Odôvodnenie zachovania povolenia na uvedenie na trh alebo zmeny v povolení na uvedenie na trh

Kedže

- existujúce predklinické a klinické údaje a informácie o výrobku vrátane indikácií, odporúčaní týkajúcich sa dávkovania, farmakokinetických a farmakodynamických informácií pre lieky na báze polymyxínu nie sú v EÚ aktualizované alebo založené na robustných údajoch, čo tiež zdôrazňujú nedávne správy o suboptimálnej účinnosti a rozvoji rezistencie voči kolistínu,
- výbor CHMP vyhodnotil pomer prínosu a rizika pre lieky na báze polymyxínu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, preskúmal všetky dostupné údaje vrátane odpovedí, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh počas postupu a odporúčania pracovnej skupiny pre farmakokinetiku a pracovnej skupiny pre infekčné ochorenia,

- výbor CHMP usúdil, že kolistimetát sodný a kolistín predstavujú rozhodujúcu terapeutickú možnosť v kontexte liečby infekcií zapríčinených gramnegatívnymi patogénmi s mnoholiekovou rezistenciou,
- výbor CHMP usúdil, že dávka a sila liekov na báze polymyxínu majú byť naďalej vyjadrené v medzinárodných jednotkách,
- výbor CHMP považoval dostupné údaje za dostatočné na podporu revízií indikácie pre lieky na parenterálne aj inhalačné použitie v súlade s klinickými skúsenosťami a aktuálnymi terapeutickými usmerneniami,
- výbor CHMP usúdil, že riziko nefrotoxicity a neurotoxicity pozorované pri používaní parenterálneho kolistínu má byť vyvážené rizikom základného ochorenia a vysokou mortalitou v dôsledku liečených stavov a že toto riziko sa môže uspokojivo zmierniť upozoreniami a odporúčaniami v súhrne charakteristických vlastností lieku,
- výbor CHMP uskutočnil rozsiahle revízie v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré odzrkadľujú aktuálne farmakokinetické a farmakodynamické údaje vrátane aktualizácie zlomových bodov EUCAST a zoznamu citlivých druhov,

výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky na báze polymyxínu, ktorých sa tento postup týka, ostáva pozitívny za normálnych podmienok používania, pričom sa musia vziať do úvahy schválené zmeny v informáciách o výrobku.