

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till upprätthållande av villkoren för
godkännandena för försäljning eller, om relevant, ändring av villkoren för
godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av polymyxin-baserade produkter (se bilaga I)

Uppkomsten av multiresistenta gramnegativa bakterier som orsakar nosokomials infektioner är ett växande problem i hela världen. Begränsade behandlingsalternativ har medfört en ökad klinisk användning av kolistin, ett polymyxinantibiotikum som utvecklades för 50 år sedan och som har kvar sin aktivitet mot ett antal multiresistenta patogener. Detta beror troligen på dess begränsade parenterala användning, eftersom det finns säkrare, mindre neurotoxiska och nefrotoxiska behandlingsalternativ. Detta har medfört att den befintliga prekliniska och kliniska farmakokinetiska (PK) och farmakodynamiska (PD) informationen är begränsad, att produktinformationen inte genomgått större uppdateringar under åren och att de doseringsscheman som används idag inte bygger på robusta PK/PD-data. Aktuell klinisk erfarenhet och den medicinska litteraturen tyder faktiskt på att produktinformationen, i synnerhet indikationerna, doseringsrekommendationerna och PK/PD-informationen, måste uppdateras så snart som möjligt, vilket framgår av aktuella rapporter om suboptimal effekt och uppkomsten av kolistinresistens, särskilt när produkterna används som monoterapi. Dessutom kan globala skillnader i kolistinprodukternas styrka och dos leda till medicineringsfel och att patienterna utsätts för fara.

Polymyxiner finns för närvarande på listan över kritiskt viktiga antimikrobiella medel och med tanke på vikten av att säkerställa tillgången till effektiva och säkra antibiotika för att effektivt svara på hotet till följd av antimikrobiell resistensspridning, inledde Europeiska kommissionen den 16 september 2013 ett förfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, och krävde att CHMP yttrar sig om nytta-riskförhållandet för polymyxin-baserade produkter och om behovet av regleringsåtgärder.

CHMP beslutade att det medicinska behovet var störst för högdosprodukter för parenteral användning och inhalation och att ramen för granskningen bör begränsas till dessa läkemedel. I förfarandet ingår nationellt godkända läkemedel och ett centralt godkänt läkemedel, Colobreathe (torrt inhalationspulver), som godkändes i februari 2012. CHMP granskade alla tillgängliga data under sin bedömning, däribland uppgifter som innehavarna av godkännandet för försäljning lämnat in under förfarandet och konsulterade Pharmacokinetics Working Party och Infectious Disease Working Party.

Polymyxiner är en grupp naturligt förekommande antibiotika som produceras av bakterien *Paenibacillus polymyxa*. Endast polymyxin E (kallas kolistin) är godkänt för försäljning i EU. Två former av kolistin används kliniskt: kolistinsulfat och dess mikrobiologiskt inaktiva fördrag, kolistimetatnatrium. Kolistin har en relativt hög toxicitetsnivå i samband med parenteral administrering och kolistimetatnatrium utvecklades därför för parenteral användning och inhalation. Kolistimetatnatrium för parenteral användning är indicerat för behandling av allvarliga infektioner orsakade av gramnegativa patogener och kolistimetatnatrium för inhalation är indicerat för hantering av kroniska lunginfektioner på grund av *P. aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros.

Efter att ha granskat alla tillgängliga data fann CHMP att kolistimetatnatrium och kolistin representerar ett betydande behandlingsalternativ i den arsenal som förskrivare har tillgång till inom behandlingen av infektioner orsakade av multiresistenta gramnegativa patogener. Ett stort antal PK/PD-studier granskades tillsammans med data från klinisk erfarenhet, och CHMP fann att de tillgängliga uppgifterna var tillräckliga för att stödja revideringar av indikationen för produkter för både parenteral användning och inhalation, i linje med klinisk erfarenhet och aktuella terapeutiska riktlinjer. Man enades om att kolistin kan användas utan åldersbegränsningar, men endast för behandling av allvarliga infektioner. Ett centralt problem är att upprätthålla kolistins effekt mot multiresistenta patogener och att undvika att monoterapi leder till resistensselektion, varför CHMP enades om att rekommendera att parenteralt kolistin samtidigt administreras med andra antibiotika. Avsnittet dosering och administreringsätt

ändrades också i sin helhet, för samtliga underpopulationer av patienter, för att ange de optimala behandlingar som uppnår plasmakoncentrationer över de kritiska minsta inhiberande koncentrationerna. CHMP ansåg i synnerhet att en laddningsdos ska administreras, så att plasmakoncentrationer över den minsta inhiberande koncentrationen säkerställs från den allra första administreringen. Uppgifterna var dock ytterst begränsade i vissa patientpopulationer, varför inga bestämda rekommendationer kunde anges för patienter med nedsatt njurfunktion, eller som genomgår renal substitutionsterapi eller har nedsatt leverfunktion. Uppgifterna var också synnerligen begränsade för pediatrika patienter.

CHMP granskade det optimala sättet att uttrycka styrkan och dosen för polymyxin-innehållande produkter och ansåg att EU:s produktinformation för kolistimetatnatrium bör fortsätta uttryckas i IU, med tanke på den väletablerade användningen av internationella enheter (IU) inom EU i klinisk praxis och i den europeiska och brittiska farmakopén. CHMP införde dock en omvandlingstabell för dosinnehållet mellan kolistimetatnatrium uttryckt i IU, kolistimetatnatrium uttryckt i mg och CBA (colistin base activity) uttryckt i mg, för att öka kännedomen om de olika sätten att uttrycka styrkan och dosen och för att hjälpa förskrivare som inhämtar ytterligare information från litteraturen.

CHMP granskade även uppgifterna om oönskade händelser som setts vid användningen av kolistin och fann att parenteral användning av kolistin är förknippad med nefrotoxicitet och neurotoxicitet men att dessa risker måste balanseras mot risken av den underliggande sjukdomen och den höga mortaliteten vid de behandlade tillstånden och att de nöjaktigt kompenseras genom yttranden i produktresumén. Slutligen genomfördes omfattande revideringar för att återspegla aktuella farmakokinetiska och farmakodynamiska data, inräknat en uppdatering av EUCAST-brytpunkterna och listan över känsliga arter. Motsvarande ändringar gjordes i bipacksedeln.

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet för de polymyxin-baserade produkter inom ramen för detta förfarande fortfarande är positivt, förutsatt att ändringar, i förekommande fall, införs i deras produktinformation i enlighet med bilaga III till yttrandet. Vad gäller den centralt godkända produkten Colobreathe, ansåg CHMP att produktinformationen var uppdaterad och inte behövde revideras.

För läkemedlen i bilaga 1 har CHMP därför rekommenderat att villkoren för godkännande för försäljning ska ändras, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i yttrandet. För Colobreathe, i bilaga A, har CHMP rekommenderat att godkännandet för försäljning ska upprätthållas, utan några ändringar av villkoret för godkännandet för försäljning.

Skäl till upprätthållande och, i förekommande fall, ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Skälen är följande:

- Befintliga prekliniska och kliniska uppgifter och produktinformationen såsom indikationer, doseringsrekommendationer och farmakokinetisk och farmakodynamisk information för polymyxin-baserade produkter inom EU är inte uppdaterade eller baserade på robusta data, vilket framgår av aktuella rapporter om suboptimal effekt och uppkomsten av kolistinresistens.
- CHMP genomförde en bedömning av nytta-riskförhållandet för polymyxin-baserade produkter enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG, där kommittén granskade alla tillgängliga data, däribland svar som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning under förfarandet och rekommendationer från Pharmacokinetics Working Party och Infectious Disease Working Parties.
- CHMP fann att kolistimetatnatrium och kolistin utgör ett avgörande behandlingsalternativ inom ramen för behandling av infektioner som orsakas av multiresistenta gramnegativa patogener.

- CHMP ansåg att dosen och styrkan för polymyxin-baserade produkter bör fortsätta att uttryckas i internationella enheter.
- CHMP ansåg att de tillgängliga uppgifterna var tillräckliga för att stödja revideringar av indikationen för läkemedel för både parenteral användning och inhalation, i linje med klinisk erfarenhet och aktuella terapeutiska riktlinjer.
- CHMP ansåg att den risk för nefrotoxicitet och neurotoxicitet som setts med kolistin för parenteral användning bör balanseras mot risken av den underliggande sjukdomen och den höga mortaliteten vid de behandlade tillstånden och att denna nöjaktigt kompenseras genom yttranden i produktresumén.
- CHMP genomförde omfattande revideringar i produktresumén för att återspegla aktuella farmakokinetiska och farmakodynamiska data, inräknat en uppdatering av EUCAST-brytpunkterna och listan över känsliga arter.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för polymyxin-baserade produkter inom ramen för detta förfarande är fortsatt positivt under normala användningsförhållanden, med beaktande av de avtalade ändringarna i produktinformationen, i förekommande fall.