



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 październik 2014
EMA/643444/2014

Europejska Agencja Leków zakończyła przegląd danych dla leków zawierających polimyksyny

Zalecenia bezpiecznego stosowania przez pacjentów z poważnymi infekcjami odpornymi na standardowe antybiotyki

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency; EMA) przeprowadziła przegląd danych bezpieczeństwa i skuteczności produktów zawierających antybiotyki kolistynę lub kolistymetat sodowy (określane jako polimyksyny) i zalecała wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych mające zapewnić bezpieczne stosowanie w ramach leczenia poważnych zakażeń, odpornych na standardowe antybiotyki.

Produkty zawierające polimyksyny są dostępne od lat 60-tych, ale ich stosowanie szybko się zmniejszyło ze względu na dostępność antybiotyków mających mniej potencjalnych działań niepożądanych. Pomimo częściowo ograniczonego zastosowania, kolistymetat sodowy nadal jest skuteczny wobec wielu bakterii, które stały się odporne na wiele popularnych antybiotyków. Sprawilo to, że w ostatnich latach powrócono do stosowania polimyksyny u pacjentów, dla których nie ma innych opcji. Jednak dostępne doświadczenia, wywołały zastrzeżenia co do aktualności obowiązujących druków informacyjnych, w szczególności informacji dotyczących dawkowania i sposobu w jaki organizm przetwarza lek (farmakokinetyka), które mogą wymagać zmiany. Dlatego też Komisja Europejska zwróciła się do EMA o przeprowadzenie przeglądu dostępnych danych oraz przedstawienie zaleceń, czy pozwolenia na wprowadzanie do obrotu dla tych produktów powinny zostać zmienione, a druki informacyjne odpowiednio dostosowane.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) przeanalizował dostępne dane dotyczące farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa tych leków. Przegląd danych uwzględniał produkty podawane drogą iniekcji lub w postaci inhalacji parowej do płuc, zawierających kolistymetat sodowy, który w organizmie jest przetwarzany na substancję czynną kolistynę. Produkty przyjmowane doustnie (głównie zawierają kolistynę i nie są wchłaniane przez organizm w znacznych ilościach, ale działają miejscowo w jelitach), a te stosowane zewnętrznie nie zostały ujęte w niniejszym przeglądzie danych.

CHMP doszedł do wniosku, że zastrzyki lub infuzje kolistymetatu sodowego powinny być stosowane do leczenia poważnych infekcji wywołanych bakteriami wrażliwymi na jego działanie, u pacjentów dla których istnieją ograniczone inne opcje leczenia. Lek należy też podawać z innymi odpowiednimi antybiotykami, w sytuacjach kiedy jest to możliwe. Komitet zalecił, ażeby dawki były zawsze wyrażone



w jednostkach międzynarodowych (international units; IU), ale ponieważ dawki kolistymetatu sodowego mogą być wyrażane na różne sposoby, należałoby dołączyć w drukach informacyjnych tabelę przeliczeń równoważnych dawek wyrażanych w różny sposób. Pacjentom w stanie krytycznym należy podawać wyższe dawki początkowe (dawka nasycająca) ażeby szybciej zapewnić skuteczny poziom antybiotyków we krwi. Pomimo, że dane były bardzo ograniczone, Komitet przedstawił zalecenia dotyczące wielkości dawek stosowanych u pacjentów z problemami z nerkami i u dzieci, oraz przedstawił zalecenia dawkowania dla dorosłych, w przypadkach kiedy lek jest podawany bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego (intratekalnie lub dokomorowo).

CHMP doszedł do wniosku, że kolistymetat sodowy może być także podawany za pomocą inhalacji lub w nebulizatorze do leczenia trwających (przewlekłych) zakażeń bakterią *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z muskowiscydozą. (Produkty do inhalacji w postaci białego proszku dostępne w różnych dawkach i różnym stężeniu docierają do różnych części organizmu nie zostały ujęte w niniejszym przeglądzie danych.)

Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która wyda ostateczną decyzję, we właściwym terminie.

Informacje dla pacjentów

- Kolistyna i kolistymetat sodowy są to starsze antybiotyki (należące do klasy polimyksyny), które czasami są stosowane w leczeniu zakażeń odpornych na nowsze metody leczenia. Kolistymetat sodowy jest podawany w postaci zastrzyku lub inhalacji i w organizmie ulega przemianie do kolistyny.
- Przeanalizowano dostępne informacje dotyczące kolistymetatu sodowego i przedstawiono zalecenia, odnośnie jego bezpiecznego stosowania i odpowiedniego dawkowania.
- Zastrzyki lub infuzje kolistymetatu sodowego należy podawać jedynie do leczenia poważnych zakażeń u pacjentów, dla których nie ma dostępnych innych metod leczenia, zazwyczaj w połączeniu z innymi antybiotykami. Kolistymetat sodowy może też być stosowany jako inhalacja parowa do leczenia infekcji płucnych u pacjentów z muskowiscydozą.
- Druki informacyjne dla leków zawierających kolistymetat sodowy zostaną zaktualizowane tak, żeby uwzględniały powyższe zalecenia.
- Pacjenci, którzy mają jakiegokolwiek pytania odnośnie swojego leczenia powinni się skonsultować z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

Zalecenia Agencji opierają się na przeglądzie dostępnych danych klinicznych, farmakologicznych i farmakokinetycznych, chociaż nadal istnieją znaczne luki w wiedzy, w szczególności w odniesieniu do farmakokinetyki dla szczególnych grup pacjentów, np. dzieci i pacjentów z niewydolnością nerek. Obecnie są prowadzone badania mające dostarczyć dalszych informacji na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki tych leków, w celu uzupełnienia informacji służących przedstawianiu zaleceń odnośnie dawkowania. Uznano jednak, że w międzyczasie druki informacyjne należy zaktualizować w całej UE, ażeby odzwierciedlały obecny stan wiedzy.

- Dawki powinny zawsze być podawane w jednostkach międzynarodowych (IU) dla kolistymetatu sodowego. Ażeby odnieść się do różnic w sposobie podawania mocy kolistymetatu sodowego i kolistyny w UE oraz w innych regionach, np. w Stanach Zjednoczonych Ameryki i Australii, co doprowadzało do błędów w literaturze medycznej i może prowadzić do poważnych błędów w leczeniu, zalecono wprowadzenie do druków informacyjnych poniższej tabeli:

Kolistymetat sodowy (IU)	Kolistymetat sodowy (mg)	Działanie w oparciu o kolistynę (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

- **Kolistymetat sodowy podawany dożylnie** jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci, także noworodków, w leczeniu poważnych infekcji wywołanych gram ujemnymi patogenami tlenowymi u pacjentów dla których istnieją ograniczone inne metody leczenia. Należy wziąć pod uwagę równoczesne podawanie z innym środkiem przeciwbakteryjnym, o ile to możliwe.
- Dawkowanie powinno być zgodne z właściwymi wytycznymi leczenia. W oparciu o ograniczone dowody dotyczące zaleceń, dawka dla dorosłych wynosi 9 milionów IU dziennie w 2 lub 3 podzielonych dawkach, w postaci wolnej infuzji dożylnej; w przypadku pacjentów w stanie krytycznym należy podawać dawkę nasycającą wynoszącą 9 milionów IU. Dawki należy ograniczyć zgodnie z klirensem kreatyniny u pacjentów z niewydolnością nerek.
- U dzieci sugerowana dawka wynosi od 75 000 do 150 000 IU/kg dziennie, w 3 podzielonych dawkach.
- Dożylnie podawany kolistymetat sodowy nie powinien przekraczać w znaczącym stopniu bariery krew-mózg. Tam gdzie to możliwe, zaleca się dawki dla dorosłych wynoszące 125 000 IU do podawania dokomorowego i nie wyższe do podawania intratekalnego.
- Podawanie kolistymetatu sodowego z innymi lekami może mieć działanie neurotoksyczne lub nefrotoksyczne i należy zachować przy tym ostrożność.
- Przy podawaniu za pomocą **inhalacji**, kolistymetat sodowy może być stosowany w leczeniu przewlekłych infekcji płucnych wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych i dzieci chorujących muskowiscydozę. Zalecana dawka dla dorosłych to 1 do 2 milionów IU podawanych 2 do 3 razy dziennie, a u dzieci 0,5 do 1 miliona IU dwa razy dziennie, dostosowanych w zależności od stanu i reakcji.

Równocześnie przeprowadzany jest przegląd danych badający jakość produktów i sposób w jaki moc kolistymetatu sodowego jest mierzona i badana, co może doprowadzić do dalszych zmian w drukach informacyjnych, po jego ukończeniu.

¹ Based on a nominal potency of the drug substance of 12,5000IU/mg or 0.424mg CBA/mg: both IU and mg CBA are expressions of potency and have only approximate relation to the mass of drug substance.

Dodatkowe informacje leku

Polimyksyny jest to grupa antybiotyków, obejmująca kolistynę i kolistymetat sodowy ('prolek' przetwarzany w organizmie na kolistynę), które są dostępne w UE od lat 60. do leczenia infekcji. Obecnie, produkty zawierające kolistymetat sodowy podawane za drogą iniekcji, lub inhalacji w postaci roztworu lub aerozolu (nebulizator) są dopuszczone do obrotu pod różnymi nazwami handlowymi w Austrii, Belgii, Bułgarii, Chorwacji, Republice Czeskiej, Danii, Estonii, Francji, Niemczech, Grecji, Węgrzech, Irlandii, Włoszech, Luksemburgu, Malcie, Holandii, Polsce, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Dodatkowo kolistymetat sodowy został dopuszczony w UE do inhalacji w postaci proszku pod nazwą handlową Colobreathe.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych dla leków zawierających polimyksyny rozpoczęto 16. września 2013 na wniosek Komisji Europejskiej, na mocy art. 31 dyrektywa 2001/83/WE. Kolistyna i jej prolek kolistymetat sodowy, są to jedyne polimyksyny dopuszczone do stosowania w UE, a przegląd danych ograniczał się do produktów w postaci zastrzyków lub inhalacji (wszystkie w formie kolistymetatu sodowego).

Produkty zawierające kolistynę sodową są dostępne do stosowania doustnie lub do podawania zewnętrznego, ale nie zostały ujęte w bieżącym przeglądzie danych, ponieważ uważa się, że nie wytwarzają znacznych ilości substancji czynnej w organizmie.

Przegląd niniejszych danych został przeprowadzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który je przeanalizował i przedstawił końcową opinię Agencji. Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która podejmie we właściwym terminie ostateczną decyzję.

Równocześnie przeprowadzany jest przegląd danych na podstawie art. 5, ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, badający jakość tych produktów oraz sposób w jaki kolistymetat sodowy jest mierzony i badany, co może wymagać dalszych zmian w drukach informacyjnych, po jego zakończeniu.

Kontakt z naszym biurem prasowym

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu