

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju (kolistimetatnatrij)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Colixin ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Colixin.

Detaljne upute o primjeni lijeka Colixin, pacijenti mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Colixin i za što se koristi?

Colixin je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar kolistimetatnatrij dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate je djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Colixin se koristi za liječenje nekih vrsta ozbiljnih infekcija koje uzrokuju određene bakterije, primjenjuje se kada drugi antibiotici nisu prikladni.

Kako djeluje Colixin?

Colixin je antibiotik. Pripada skupini antibiotika koji se nazivaju polimiksini. Polimiksini djeluju tako da razaraju staničnu membranu, a fiziološki učinci koji pritom nastaju smrtonosni su za bakteriju.

Kako se primjenjuje Colixin?

Colixin bolesniku daje liječnik u obliku infuzije u venu tijekom 30-60 minuta.

Uobičajena dnevna doza u odraslih iznosi 9 milijuna jedinica, a primjenjuje se u dvije ili tri podijeljene doze. Ako je bolesnik jako bolestan, jedanput će, na početku liječenja, primiti veću dozu od 9 milijuna jedinica.

Uobičajena dnevna doza u djece tjelesne težine do 40 kg iznosi 75 000 do 150 000 jedinica po kilogramu tjelesne težine, a primjenjuje se u tri podijeljene doze.

U bolesnika s cističnom fibrozom ponekad se primjenjuju i više doze.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Colixin?

Budući da je kolistin dobro poznata djelatna tvar i njena uporaba protiv aerobnih Gram-negativnih bakterije je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature, prikaz svih provedenih kliničkih ispitivanja te izvješće o iskustvima nakon stavljanja u promet istog lijeka niže jačine (Colixin 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju). Dostavljeni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene kolistina.

Koje su moguće nuspojave lijeka Colixin?

Kao i svi drugi lijekovi, Colixin može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- krvne pretrage mogu pokazati promjene u načinu na koji bubrezi rade
- trnci i utrnulost oko usta, usana i lica
- mišićna slabost
- glavobolja
- svrbež

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku

Na koji način je Colixin odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima te izvješće o iskustvima nakon stavljanja u promet istog lijeka niže jačine. Opseg postojeće znanstvene literature, kao i primjena kod bolesnika, dokazuje da kolistimetatnatrij ima status djelatne tvari s dobro utvrđenom primjenom u medicini.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Colixin odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Colixin veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Colixin?

Kako bi se osiguralo da se Colixin koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Colixin, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Colixin

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 10. svibnja 2019. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Colixin 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Colixin, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u lipnju 2019.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za
injekciju/infuziju
(kolistimetatnatrij)**

Datum: Lipanj 2019.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju, nositelja odobrenja Altamedics d.o.o., RH, dana 10. svibnja 2019. godine.

Lijek se primjenjuje za liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih odabranim aerobnim Gram-negativnim patogenima u odraslih osoba i djece, uključujući novorođenčad, kod kojih su mogućnosti liječenja ograničene

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Mehanizam djelovanja kolistina sadržanog u predmetnom lijeku temelji se na razaranju stanične membrane bakterija, a fiziološki učinci koji pritom nastaju smrtonosni su za bakteriju. Polimiksini, skupina lijekova u koju spada i kolistin, selektivno djeluju na aerobne Gram-negativne bakterije koje imaju hidrofobnu vanjsku membranu.

Colixin se primjenjuje kada drugi antibiotici nisu prikladni budući da se mehanizam djelovanja polimiksina razlikuje od onoga drugih antibakterijskih lijekova.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Lijek Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju odobren je kao proširenje odobrenja prethodno odobrenog lijeka Colixin 1 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Colixin prašak za otopinu za injekciju/infuziju pakiran je u staklenoj bočici od 10 ml (tip I), s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapičicom u boji lavande. Jedna bočica sadrži 2.000.000 internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija (što odgovara otprilike 160 mg kolistimetatnatrija)

Lijek ne sadrži pomoćne tvari.

II.2 Djelatna tvar

Kolistimetatnatrij je bijeli do gotovo bijeli higroskopni prašak, vrlo lako topljiv u vodi, slabo topljiv u etanolu (96%-tnom) i gotovo netopljiv u acetonu.

Za djelatnu tvar kolistimetatnatrij, sterilni korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Kolistimetatnatrij je polusintetski antibiotik koji potječe iz fermentacijskog proizvoda. Ima aktivnost od najmanje 11 500 IU/mg, računato na suhu tvar.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Dostavljen je zahtjev kakvoće djelatne tvari kolistimetatnatrija proizvođača lijeka.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar kolistimetatnatrij je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom.

Dostavljeni su certifikati analize za tri serije sterilne djelatne tvari. Rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, uz čuvanje na temperaturi do 25 °C u aluminijskim bocama s umetkom od polietilena i poklopcem od polipropilena ili polietilena.

II.3 Lijek

Colixin je sterilni bijeli ili gotovo bijeli prašak za otopinu za injekciju/infuziju. Nakon rekonstitucije otopina je bistra, pH vrijednosti 6,5-8,5.

Razvoj formulacije za klinička ispitivanja nije proveden obzirom da se radi o sterilnom prašku za otopinu za injekciju te u skladu sa člankom 10 Direktive 2001/83/EC nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

Djelatna tvar kolistimetatnatrij kao sterilni suhi prašak bez dodanih pomoćnih tvari, punjena u bočicama, dostupna je na UK tržištu od 1961. godine, te je dostupna u većini zemalja Europe već više od 40 godina.

Proizvodnja lijeka uključuje aseptičko punjenje suhog liofiliziranog praška/sterilne djelatne tvari. S obzirom da je djelatna tvar higroskopna, bočice lijeka pune se u uvjetima suhe klime (< 25% relativne vlage).

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni zahtjev kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti propisuje uobičajene parametre za provjeru kakvoće parenteralnih farmaceutskih oblika, u skladu s Ph. Eur. i smjernicom ICH Q6A te obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane Ph. Eur. monografijom za kolistimetatnatrij, osim sulfatnog ostatka i pirogena (ispituju se na djelatnoj tvari). Priložena su rezultati analize lijeka od proizvođača lijeka. Svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u dugoročnim uvjetima do 36 mjeseci, u ubrzanim uvjetima do 6 mjeseci te u međuuvjetu čuvanja do 12 mjeseci, na tri proizvodne serije lijeka.

Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine uz čuvanje na temperaturi do 25°C.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti otopina pripremljenih rekonstitucijom s vodom za injekcije, 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida i 5%-tnom otopinom glukoze.

Potvrđena je stabilnost otopine lijeka za bolus injekciju, rekonstituirane s navedenim otopinama, do 24 sata na temperaturi 2-8°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

Colixin je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na literaturnim podacima. Djelatna tvar, kolistimetatnatrij poznate je djelotvornosti i sigurnosti primjene te joj je utvrđena dugotrajna medicinska primjena, najmanje deset godina.

Dostavljena neklinička dokumentacija istovjetna je dokumentaciji dostavljenoj za lijek Colixin 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju. S obzirom da je ta dokumentacija ocijenjena u ranijem postupku davanja odobrenja za stavljanje u promet, u ovom postupku nije ponovno ocjenjivana.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)

Ne očekuje se da će stavljanje ovog lijeka na tržište predstavljati veći rizik za okoliš. Tijekom dugotrajne upotrebe lijeka nisu zabilježene pojave koje bi sugerirale na kancerogeni i/ili genotoksični potencijal lijeka.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Budući da se radi o djelatnoj tvari provjerene medicinske primjene, u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene, dostavljena klinička dokumentacija sadrži podatke iz objavljene znanstvene literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

S obzirom da se radi o zahtjevu za proširenje odobrenja (*line extension*) dostavljen je dodatak izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji kako bi se prezentirali novi podaci iz literature. Novi podaci se odnose na razdoblje od predaje kliničke dokumentacije uz zahtjev za davanje odobrenja za lijek Colixin 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju, odnosno za inicijalno odobren lijek.

Klinički podaci za inicijalno odobrenu jačinu lijeka pozitivno su ocijenjeni te su u registraciji nove jačine ocjenjivani samo novi podaci, utvrđeni nakon inicijalnog odobrenja.

IV.2 Farmakokinetika

Dostavljeni su novi relevantni literaturni podaci koji upotpunjuju farmakokinetičke podatke za ciljnu populaciju bolesnika. Kritično bolesni pacijenti nedovoljno su definirana grupa bolesnika. Njihove karakteristike se mogu međusobno značajno razlikovati. S obzirom da su rezultati većine studija relativno konzistentni, farmakokinetički podaci su primjenjivi za kritično bolesne pacijente, ali se mogu razlikovati kod bolesnika s manjim sistemskim

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

utjecajem bolesti. Kolistin nije prva linija terapije, primjenjuje se nakon neuspjeha drugih terapijskih opcija ili ako se radi o hospitalno aktiviranoj infekciji nakon produljene hospitalizacije. Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove, zaključilo je da bi tipična ciljna populacija odgovarala populaciji obuhvaćenoj studijama.

Dostupni su i novi literaturni podaci koji upotpunjuju znanje o farmakokinetičkim karakteristikama kolistimetatnatrija i kolistina te daju podatke o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Postoji nedostatak dostupnih podataka o potencijalnim interakcijama.

Tijekom arbitražnog postupka provedenog na razini EU 2014. godine prema čl. 31 Direktive 2001/83/EK za lijekove koji pripadaju skupini polimiskina (EMA/785229/2014 corr1), usvojen je prijedlog teksta upozorenja o interakcijama za informacije o lijeku kao i prijedlog teksta o intratekalnoj i intraventrikularnoj primjeni lijeka.

Farmakokinetika lijeka dovoljno je potkrijepljena s navodima u tekstu sažetka opisa svojstava lijeka Colixin.

IV.3 Farmakodinamika

Dostavljeni su novi relevantni literaturni podaci koji na odgovarajući način upotpunjuju informacije o farmakodinamici predmetnog lijeka. Reference su komentirane u dodatku izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji, a odgovarajući podaci preneseni u informacije o lijeku.

IV.4 Klinička djelotvornost

Dostavljena je adekvatna klinička dokumentacija, a priloženi podaci potvrđuju djelotvornost kolistina. Dostavljen je osvrt na predložene indikacije, načine primjene, posebne populacije, doziranje, a sve je primjereno potkrijepljeno literaturnim podacima.

Djelotvornost je potvrđena i tijekom arbitražnog postupka (gore spomenutog) te su pri tom na temelju dostupnih podataka dane preporuke za tekst indikacije i doziranje. Također, dogovoren je tekst farmakokinetičkih i farmakodinamičkih podataka, uključujući granične vrijednosti prema EUCAST-u (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) i listu osjetljivih sojeva. Isti su uzeti u obzir i za lijek Colixin.

Tijekom arbitražnog postupka zaključeno je kako najbolji dokazi djelotvornosti intravenske primjene kolistina postoje za pneumoniju, uključujući VAP (*ventilator-associated pneumonia*). Postoje dokazi o prihvatljivim stopama uspjeha primjene kolistina u drugim infekcijama s multirezistentnim Gram-negativnim patogenima (infekcije mokraćnog sustava, intraabdominalne infekcije, infekcija kože i potkožnog tkiva, posebno u bolesnika s opeklinama, bakterijemija i infekcije povezane s primjenom katetera). Potrebno je uzeti u obzir i opciju konkomitantne primjene s drugim antibioticima kada je god moguće radi prevencije razvoja rezistencije.

Medicinska potreba za intratekalnom/intraventrikularnom primjenom kolistina je mala, ali postoji pa su tijekom arbitražnog postupka usvojene preporuke za takvu primjenu kod odraslih bolesnika. Ne postoji dovoljno podataka za preporuku kod pedijatrijske populacija koja ima manji volumen cerebrospinalne tekućine.

IV.5 Klinička sigurnost

Dostavljena je adekvatna dokumentacija o sigurnosti primjene kolistina. Dostavljeni su osvrt na nuspojave te podaci o ostalim aspektima sigurnosti primjene kolistina.

Najizraženiji i poznat sigurnosni problem je nefrotoksičnost. Zabilježeno je oštećenje funkcije bubrega u gotovo svim kliničkim studijama gdje se kolistin primjenjivao intravenski. Uzročni mehanizam nastanka je nejasan. Broj bolesnika, koji su razvili oštećenje funkcije bubrega, se razlikovao što može biti posljedica različitih definicija oštećenja bubrega, razlika u uključenoj populaciji i uzročno-posljedične ocjene ispitivača. U studijama su često prisutni elementi koji otežavaju ocjenu povezanosti (kritično bolesni pacijenti s drugim rizičnim čimbenicima za razvoj zatajenja bubrega, istovremena primjena drugih nefrotoksičnih lijekova). Zabilježeni nefrotoksični učinci su u većini slučajeva bili reverzibilni nakon prekida terapije. Iako je prekid terapije bio potreban u nekim slučajevima, rijetko je bila potrebna intervencija (renalna nadomjesna terapija).

Kolistin pokazuje moguće neurotoksične učinke koji su u manjoj mjeri zabilježeni u recentnim studijama. Do neurotoksičnosti može dovesti i konkomitantna primjena depolarizirajućih mišićnih relaksansa ili drugih lijekova sa sličnim neurotoksičnim učincima.

U dodatku izvješća stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji navedeno je kako se ne očekuju dodatni sigurnosni problemi zbog uvođenja dodatne doze lijeka.

Sigurnosni profil razmatran je i tijekom arbitražnog postupka (gore spomenutog) te su pri tom na temelju dostupnih podataka dane preporuke za tekst sigurnosnih informacija o lijeku. Zaključeno je kako se rizici trebaju staviti u odnos s koristi primjene. Smatra se da rizici mogu biti ublaženi primjerenim upozorenjima u informacijama o lijeku, uključujući upozorenja o istovremenoj primjeni nefrotoksičnih i/ili neurotoksičnih lijekova, preporuke o redovitoj kontroli bubrežne funkcije, informaciji o potencijalnoj korelaciji s kumulativnim dozama i duljinom terapije.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Podnositelj zahtjeva je potvrdio da je uputa lijeka Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju ili infuziju istoga sadržaja, izgleda i dizajna kao uputa lijeka Colixin 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju ili infuziju za koju je kroz ranije regulatorne postupke potvrđena razumljivost.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana, a odnos koristi i rizika primjene ocijenjen povoljnim.

Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijek Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju, podnositelj je podnio kao zahtjev za proširenje nacionalnog odobrenja (*line extension*) lijeka na Colixin 1 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju, nova jačina lijeka.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju 10. svibnja 2019. godine