



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 de dezembro de 2014  
EMA/785229/2014

## Agência Europeia de Medicamentos conclui revisão dos medicamentos à base de polimixina

Recomendações emitidas para a utilização segura em doentes com infeções graves resistentes aos antibióticos convencionais

Em 23 de outubro de 2014, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu uma revisão sobre a segurança e eficácia dos medicamentos contendo os antibióticos colistina ou colistimetato de sódio (conhecidos como polimixinas), e recomendou alterações à informação do medicamento para garantir a utilização segura no tratamento de infeções graves que são resistentes aos antibióticos convencionais.

Os medicamentos à base de polimixina estão disponíveis desde a década de 1960, mas a sua utilização diminuiu rapidamente devido à disponibilidade de antibióticos com menos efeitos secundários potenciais. Devido, em parte, a esta utilização limitada, o colistimetato de sódio reteve a atividade contra uma série de bactérias que se tornaram resistentes aos antibióticos habitualmente utilizados. Isto levou a um ressurgimento, nos últimos anos, do uso das polimixinas em doentes com poucas outras opções. No entanto, a experiência atual tem levantado preocupações de que a informação do medicamento existente, em especial relacionada com a dosagem e a forma como o medicamento é processado no organismo (farmacocinética), pode precisar de atualização. Por conseguinte, a Comissão Europeia solicitou à EMA que analisasse os dados disponíveis e fizesse recomendações sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado destes medicamentos deveriam ser alteradas e a informação do medicamento modificada em conformidade.

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência analisou os dados disponíveis sobre a farmacocinética, a eficácia e a segurança destes medicamentos. A revisão teve em conta os medicamentos administrados por via injetável ou por via inalável, sob a forma de um líquido que chega aos pulmões (uso sistémico), contendo colistimetato de sódio, que é convertido na substância ativa colistina no organismo. Os medicamentos tomados por via oral (que contêm principalmente colistina e não são absorvidos pelo organismo em quantidades significativas, mas atuam localmente no intestino) e os medicamentos de aplicação externa não foram abrangidos nesta revisão.

O CHMP concluiu que a injeção ou a perfusão (gota a gota) do colistimetato de sódio deve ser reservada para o tratamento de infeções graves causadas por bactérias sensíveis, em doentes cujas outras opções de tratamento são limitadas. Sempre que possível, o medicamento deve ser administrado com um outro antibiótico apropriado. O Comité recomendou que as doses devem ser sempre expressas em unidades internacionais (UI) mas, dado que as doses do colistimetato de sódio podem ser expressas de maneiras diferentes, deve ser incluída uma tabela de conversão na informação do medicamento. Os



indivíduos criticamente doentes devem receber uma dose inicial (dose de carga) mais elevada, para disponibilizar um nível eficaz do antibiótico no organismo mais rapidamente. Embora os dados fossem muito limitados, o Comité recomendou doses para uso em doentes com problemas renais e em crianças, e forneceu orientações sobre a dosagem em adultos em caso de administração direta no fluido que envolve o cérebro ou medula espinal (injeção intratecal ou intraventricular).

O CHMP concluiu que o colistimetato de sódio também pode ser administrado por inalação ou num nebulizador, para o tratamento de infeções continuadas (crónicas) pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, em doentes com fibrose quística. (Os medicamentos para inalação sob a forma de pó seco têm uma dosagem e uma distribuição diferentes no organismo, e não foram afetados pelas conclusões da revisão.)

O parecer do CHMP foi remetido para a Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final válida em toda a UE em 16 de dezembro de 2014.

### **Informações dirigidas aos doentes**

- A colistina e o colistimetato de sódio são antibióticos mais antigos (que pertencem à classe designada polimixinas) que são por vezes utilizados para infeções que se tornaram resistentes a tratamentos mais recentes. O colistimetato de sódio é administrado por injeção ou inalação, convertendo-se em colistina no interior do organismo.
- As informações disponíveis sobre o colistimetato de sódio foram analisadas, tendo sido feitas recomendações sobre a sua utilização segura e dosagem apropriada.
- A injeção ou perfusão (gota a gota) do colistimetato de sódio só deve ser utilizada para o tratamento de infeções graves em doentes com poucas outras opções de tratamento, habitualmente em associação com outro antibiótico. O colistimetato de sódio pode também ser inalado como um vapor líquido para o tratamento da infeção pulmonar em doentes com fibrose quística.
- A informação do medicamento para os medicamentos contendo colistimetato de sódio será atualizada conforme necessário, de modo a ter em conta estas recomendações.
- Os doentes que tenham dúvidas sobre o seu tratamento devem consultar o seu médico ou farmacêutico.

### **Informações destinadas aos profissionais de saúde**

As recomendações da Agência baseiam-se numa revisão dos dados clínicos, farmacológicos e farmacocinéticos disponíveis, embora ainda existam lacunas significativas, particularmente no que diz respeito à farmacocinética em populações especiais, como crianças e doentes com insuficiência renal. Estudos atualmente em curso podem fornecer mais informações sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética destes medicamentos para melhorar a base de evidências por detrás de todas as recomendações posológicas. Porém, considerou-se que, entretanto, a informação do medicamento deverá ser atualizada em toda a UE para refletir o que era atualmente conhecido.

- As doses devem ser sempre expressas em UI de colistimetato de sódio. Para contornar as diferenças na forma como as dosagens do colistimetato de sódio e da colistina são expressas na UE e noutras regiões, como os EUA e a Austrália, e que tem levado a erros de notificação na literatura médica e pode potencialmente levar a graves erros de medicação, a tabela que se segue irá ser incluída na informação do medicamento:

| Colistimetato de sódio (UI) | Colistimetato de sódio (mg) | Atividade de base da colistina (CBA) (mg) <sup>1</sup> |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| 12 500                      | 1                           | 0,4                                                    |
| 150 000                     | 12                          | 5                                                      |
| 1 000 000                   | 80                          | 34                                                     |
| 4 500 000                   | 360                         | 150                                                    |
| 9 000 000                   | 720                         | 300                                                    |

- O colistimetato de sódio **intravenoso** é indicado em adultos e crianças, incluindo recém-nascidos, para o tratamento de infeções graves causadas por agentes patogénicos Gram-negativos aeróbios em doentes com opções de tratamento limitadas. Sempre que possível, deve considerar-se a administração concomitante com outro agente antibacteriano.
- A dosagem deve estar em consonância com as diretrizes de tratamento relevantes. Com base na evidência limitada disponível, a dose recomendada em adultos é de 9 milhões de UI por dia, em 2 ou 3 doses divididas, administradas em perfusão intravenosa lenta; em indivíduos criticamente doentes, deve ser administrada uma dose de carga de 9 milhões de UI. As doses devem ser reduzidas de acordo com a depuração da creatinina em doentes com insuficiência renal.
- Em crianças, a dose sugerida é de 75 000 a 150 000 UI/kg por dia, em 3 doses divididas.
- O colistimetato de sódio intravenoso não atravessa a barreira hematoencefálica de forma significativa. Quando adequado, são recomendadas doses para adultos de 125 000 UI para a administração intraventricular, e não mais do que este valor no caso da administração intratecal.
- O uso do colistimetato de sódio intravenoso em conjunto com outros medicamentos que são potencialmente nefrotóxicos ou neurotóxicos deve ser feito com muita precaução.
- Quando administradas **por inalação**, as soluções de colistimetato de sódio podem ser utilizadas para o tratamento de infeções pulmonares crónicas por *Pseudomonas aeruginosa* em adultos e crianças com fibrose quística. A dose recomendada em adultos é de 1 a 2 milhões de UI administrados 2 a 3 vezes por dia e, em crianças, 0,5 a 1 milhão de UI duas vezes por dia, ajustada de acordo com a gravidade da patologia e a resposta.

Está atualmente em curso uma revisão paralela, que analisa a qualidade dos medicamentos e a forma como a potência do colistimetato de sódio é medida e testada e que, uma vez concluída, pode resultar em novas alterações da informação do medicamento.

---

### Informações adicionais sobre o medicamento

As polimixinas constituem um grupo de antibióticos que inclui a colistina e o colistimetato de sódio (um «pró-fármaco» que é convertido em colistina no organismo), que se encontram disponíveis na UE desde a década de 1960 para o tratamento de infeções suscetíveis. Atualmente, os medicamentos que contêm colistimetato de sódio para utilização por injeção ou por inalação sob a forma de solução ou aerossol (nebulização) estão aprovados sob vários nomes comerciais na Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, Estónia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália,

---

<sup>1</sup> Potência nominal do princípio ativo = 12 500 UI/mg

Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Roménia e Suécia. Além disso, o colistimetato de sódio foi aprovado na UE para inalação como um pó seco sob o nome comercial Colobreathe.

### **Informações adicionais sobre o procedimento**

A revisão dos medicamentos à base de polimixina foi iniciada em 16 de setembro de 2013, a pedido da Comissão Europeia, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. A colistina e o seu pró-fármaco, o colistimetato de sódio, são as únicas polimixinas aprovadas para uso clínico na UE, sendo que a revisão se limitou a medicamentos administrados por injeção ou inalação (todos formulados como colistimetato de sódio).

Os medicamentos contendo colistina estão disponíveis para uso por via oral ou para aplicação externa, mas não estão incluídos nesta revisão, uma vez que se considera que não produzem quantidades significativas da substância ativa no organismo.

A revisão destes dados foi realizada pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável por questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual as teve em conta e formulou o parecer final da Agência. O parecer do CHMP foi remetido para a Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final válida em toda a UE em 16 de dezembro de 2014.

Está também atualmente em curso uma revisão paralela, nos termos do n.º 3 do artigo 5.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, que analisa a qualidade dos medicamentos e a forma como a potência do colistimetato de sódio é medida e testada e que, uma vez concluída, pode resultar em novas alterações da informação do medicamento.

### **Contactar a nossa assessora de imprensa**

---

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)