

## **Anexo IV**

**Conclusões científicas e fundamentos para a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado ou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme adequado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica de medicamentos à base de polimixina (ver Anexo A e Anexo I)

A emergência de bactérias Gram-negativas multirresistentes que causam infeções nosocomiais é um problema crescente a nível mundial. As opções terapêuticas limitadas conduziram a uma utilização clínica crescente da colistina, um antibiótico à base de polimixina desenvolvido há mais de 50 anos e que manteve atividade contra diversos agentes patogénicos multirresistentes. Tal deve-se possivelmente à sua utilização parentérica limitada, devido à existência de opções terapêuticas mais seguras, menos neurotóxicas e nefrotóxicas. Como consequência, as informações farmacocinéticas (FC) e farmacodinâmicas (FD) pré-clínicas e clínicas existentes são limitadas, a informação do medicamento não foi significativamente atualizada nos últimos anos e os regimes de dosagem utilizados nos dias de hoje não se baseiam em dados FC/FD sólidos. Na verdade, a experiência clínica recente e a literatura médica apontam para a necessidade urgente de atualizar a informação do medicamento, as recomendações de dosagem e as informações FC/FD, conforme destacado por recentes notificações de eficácia subótima e a emergência de resistência à colistina, sobretudo no uso em monoterapia. Além disso, as diferenças verificadas a nível mundial em termos da expressão da dosagem e dose de medicamentos com colistina podem resultar em erros de medicação e colocar os doentes em risco.

As polimixinas fazem parte das listas de antimicrobianos criticamente importantes e, considerando a importância de assegurar a disponibilidade de antibióticos eficazes e seguros, de modo a responder de forma eficaz à ameaça representada pela disseminação da resistência antimicrobiana, a Comissão Europeia iniciou, em 16 de setembro de 2013, um procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE com o propósito de solicitar ao CHMP o seu parecer sobre o perfil benefício-risco dos medicamentos à base de polimixina e sobre a necessidade de medidas reguladoras.

O CHMP concluiu que a necessidade médica era maior no caso dos medicamentos de alta dose para uso parentérico e por inalação e que o âmbito da revisão deve ser limitado a estes medicamentos. O âmbito do procedimento inclui medicamentos autorizados por meio de procedimentos nacionais e um medicamento autorizado por procedimento centralizado, o Colobreathe (pó seco para inalação), autorizado em fevereiro de 2012. Na sua avaliação, o CHMP reviu todos os dados disponíveis, incluindo as informações disponibilizadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado durante o procedimento, e consultou o Grupo de Trabalho de Farmacocinética e o Grupo de Trabalho de Doenças Infecciosas.

As polimixinas constituem um grupo de antibióticos que ocorrem naturalmente, produzidos pela bactéria *Paenibacillus polymyxa*. Apenas a polimixina E (denominada colistina) está aprovada para uso clínico na UE. São utilizadas a nível clínico duas formas de colistina: sulfato de colistina e o respetivo pró-fármaco microbiologicamente inativo, o colistimetato de sódio (CMS). A colistina apresenta um nível relativamente elevado de toxicidade associado à administração parentérica e, por conseguinte, o CMS foi desenvolvido para uso parentérico e por inalação. O CMS para uso parentérico é indicado para o tratamento de infeções graves causadas por agentes patogénicos Gram-negativos e o CMS para a utilização por inalação é indicado para o tratamento de infeções pulmonares crónicas por *P. aeruginosa* em doentes com fibrose quística.

Depois de analisar todos os dados disponíveis, o CHMP considerou que o CMS e a colistina representam uma opção terapêutica crucial no arsenal disponibilizado aos médicos no contexto do tratamento das infeções causadas por agentes patogénicos Gram-negativos multirresistentes. Um grande número de estudos de FC/FD foram analisados em conjunto com dados derivados da experiência clínica e o CHMP considerou que os dados disponíveis eram suficientes para apoiar revisões da indicação para os medicamentos tanto para uso parentérico como por inalação, de acordo com a experiência clínica e as

atuais diretrizes terapêuticas. Foi acordado que a colistina pode ser utilizada sem restrições etárias, mas apenas para o tratamento de infeções graves. Uma preocupação-chave é manter a eficácia da colistina contra agentes patogénicos multirresistentes e evitar a seleção da resistência resultante da monoterapia e, por conseguinte, o CHMP elaborou recomendações para a administração concomitante de colistina parentérica com outros antibióticos. A secção da posologia e do modo de administração foi também revista na íntegra, para todas as subpopulações de doentes, de modo a definir os regimes de tratamento ideais para atingir concentrações plasmáticas acima das concentrações inibitórias mínimas críticas. Mais especificamente, o CHMP considerou que deve ser administrada uma dose de carga, para assegurar concentrações plasmáticas acima da concentração inibitória mínima desde a primeira administração. No entanto, os dados eram extremamente limitados em determinadas populações de doentes e, como resultado, não existem recomendações firmes para doentes com insuficiência renal, em terapêutica de substituição renal ou com insuficiência hepática. Os dados também eram particularmente limitados para doentes pediátricos.

O CHMP analisou a melhor maneira de expressar a dosagem e a dose dos medicamentos contendo polimixina e considerou que, dado o uso estabelecido das unidades internacionais (UI) na prática clínica da UE e na Farmacopeia Europeia e Britânica, a informação do medicamento da UE relativamente ao CMS deve continuar a ser expressa em UI. No entanto, o CHMP introduziu uma tabela de conversão do teor em dose entre o CMS expresso em UI, o CMS expresso em mg e a CBA expressa em mg, para chamar a atenção para as diferentes formas de expressar a dosagem e a dose e ajudar os médicos a obterem informações adicionais a partir da literatura.

O CHMP também analisou os dados relativos aos acontecimentos adversos observados com o uso de colistina e concordou que o uso da colistina para uso parentérico está associado a nefrotoxicidade e neurotoxicidade, mas considerou que estes riscos devem ser ponderados relativamente ao risco de doença subjacente e à taxa de mortalidade alta decorrente das doenças e que os mesmos podem ser mitigados de forma satisfatória com a inclusão de informações no RCM. Por último, foram efetuadas extensas revisões com o propósito de refletir os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos atuais, incluindo uma atualização dos limites do Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) e a lista de espécies sensíveis. Foram introduzidas alterações correspondentes nos folhetos informativos.

Em conclusão, o CHMP considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos à base de polimixina incluídos no âmbito deste procedimento continua a ser positivo, desde que sejam introduzidas alterações, conforme aplicável, na informação do medicamento, tal como estabelecido no Anexo III do parecer. No caso do Colobreathe, medicamento autorizado por procedimento centralizado, o CHMP considerou que a informação do medicamento está atualizada, sem necessidade de revisão.

Por conseguinte, relativamente aos medicamentos referidos no Anexo I, o CHMP recomendou a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado, para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III do parecer. No caso do Colobreathe, referido no Anexo A, o CHMP recomendou a manutenção da Autorização de Introdução no Mercado, sem qualquer alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.

### **Fundamentos para a manutenção e a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado, conforme aplicável**

Considerando que

- os dados pré-clínicos e clínicos e a informação do medicamento existentes, incluindo as indicações, recomendações de dosagem e informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas para os medicamentos à base de polimixina na UE, não estão atualizados nem se baseiam em

dados sólidos, conforme destacado por recentes notificações de eficácia subótima e a emergência de resistência à colistina,

- CHMP efetuou uma avaliação risco-benefício dos medicamentos à base de polimixina, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, analisando todos os dados disponíveis, incluindo as respostas submetidas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado durante o procedimento e recomendações dos grupos de trabalho de Farmacocinética e Doenças Infeciosas,
- CHMP concluiu que o colistimetato de sódio e a colistina representam uma opção terapêutica crucial no contexto do tratamento das infeções causadas por agentes patogénicos Gram-negativos multirresistentes,
- CHMP concluiu que a dose e a dosagem dos medicamentos à base de polimixina devem continuar a ser expressas em unidades internacionais,
- CHMP considerou que os dados disponíveis eram suficientes para apoiar revisões da indicação para os medicamentos, tanto para uso parentérico como por inalação, de acordo com a experiência clínica e as atuais diretrizes terapêuticas,
- CHMP considerou que os riscos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade observados com a colistina para uso parentérico devem ser ponderados relativamente ao risco de doença subjacente e à taxa de mortalidade alta decorrente das doenças e que os mesmos podem ser mitigados de forma satisfatória por advertências e recomendações no RCM,
- CHMP efetuou extensas revisões do RCM com o propósito de refletir os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos atuais, incluindo uma atualização dos limites do Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) e a lista de espécies sensíveis,

Comité concluiu, por conseguinte, que o perfil benefício-risco dos medicamentos à base de polimixina incluídos no âmbito deste procedimento se mantém positivo, em condições normais de utilização, tendo em conta as alterações da informação do medicamento acordadas, conforme aplicável.