

Anexo I

Lista de nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos, vias de administração e Titulares da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Forest Pharma B.V. Newtonlaan 115 3584 BH Utrecht The Netherlands	Colistin Forest - Trockenstechampullen mit Lösungsmittel	1000000 UI	Pó e veículo para suspensão injetável, solução para inalação por nebulização	via intramuscular, via intravenosa, via inalatória
Áustria	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Tadim 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	1000000 UI	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Áustria	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistin Xellia 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
Áustria	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Tadim 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Áustria	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	ColiFin 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	ColiFin 2 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler	2000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Bélgica	Forest Laboratories UK Ltd. Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford Kent DA2 6SL United Kingdom	Colistineb 1000000 IE	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa, via inalatória
Bélgica	Forest Laboratories UK Ltd. Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford Kent DA2 6SL United Kingdom	Colistineb 2000000 IE	2000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa, via inalatória
Bulgária	Alvogen IPCo.S.ar. I. 5 Rue Heienhaff Senningerberg L-1736 Luxembourg	Colistin Alvogen	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bulgária	Alvogen IPCo.S.ar. I. 5 Rue Heienhaff Senningerberg L-1736 Luxembourg	Colistin Alvogen	2000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
Croácia	Altamedics d.o.o. Karlovačka cesta 24a, Zagreb 10020 Croatia	Colixin 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju	1000000 UI	Pó para solução injetável	via intravenosa
Républica Checa	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin injekce 1000000 IU	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão ou Solução para inalação por nebulização	via intravenosa, via inalatória
Dinamarca	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 UI	Solução para inalação por nebulização	via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 UI	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Dinamarca	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistimethatnatrium "Xellia"	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
França	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard R. Rolland 75014 Paris France	COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur	1000000 UI	Pó e solvente para solução para inalação por nebulização	via inalatória
França	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard R. Rolland 75014 Paris France	COLIMYCINE 1.000.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable	1000000 UI	Pó e solvente para solução injetável	via intravenosa

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	TADIM 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Alemanha	Forest Laboratories Nederland B.V. Newtonlaan 115 3584 BH Utrecht The Netherlands	Colistin CF	1000000 UI	Pó e solvente para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Alemanha	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH Von-Humboldt-Straße 1 64646 Heppenheim Germany	Colistimethat-Natrium Infectopharm I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
Alemanha	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH Von-Humboldt-Straße 1 64646 Heppenheim Germany	Colistimethat-Natrium Infectopharm I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Profile Pharma Limited Bicentennial Building Southern Gate Chichester PO19 8EZ United Kingdom	Promixin 1 MI.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Alemanha	Profile Pharma Limited Bicentennial Building Southern Gate Chichester PO19 8EZ United Kingdom	Promixin 1 MI.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einer Infusionslösung	1000000 UI	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Grécia	NORMA HELLAS AE 54 Menandrou str 10431 Athens Greece	COLISTIN/NORMA	1000000 UI	Pó para solução injetável	via intramuscular
Grécia	NORMA HELLAS AE 54 Menandrou str 10431 Athens Greece	COLISTIN/NORMA	1000000 UI	Pó e solvente para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Grécia	NORMA HELLAS AE 54 Menandrou str 10431 Athens Greece	COLISTIN/NORMA	1000000 UI	Pó para solução para perfusão	via intravenosa

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	NORMA HELLAS AE 54 Menandrou str 10431 Athens Greece	COLISTIN/NORMA	2000000 UI	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Grécia	ALLERTEC HELLAS AE 74 Karamanli str. 55134, Kalamaria, Thessaloniki Greece	TADIM	1000000 UI	Pó e solvente para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Hungria	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	COLOMYCIN	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão, Pó para solução para inalação por nebulização	via intravenosa, via inalatória
Hungria	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	COLOMYCIN	2000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão, Pó para solução para inalação por nebulização	via intravenosa, via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Islândia	Alvogen IPCo S.à.r.l., 5 Rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg Luxembourg	Colistimethate Alvogen	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
Islândia	Alvogen IPCo S.à.r.l., 5 Rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg Luxembourg	Colistimethate Alvogen	2000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
Irlanda	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 1 million International Units. Powder for solution for injection, infusion or inhalation	1000000 UI	Pó para solução injetável, ou para perfusão ou para inalação	via intravenosa, via inalatória
Irlanda	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 2 million International Units. Powder for solution for injection, infusion or inhalation	2000000 UI	Pó para solução injetável, ou para perfusão ou para inalação	via intravenosa, via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin, 1 million International Units (IU), Powder for Nebuliser Solution	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Itália	UCB Pharma S.p.A.Via Gadames 5720151 - Milano (MI) Italy	COLIMICINA	1000000 UI	Pó e solvente para solução injetável	via intramuscular
Itália	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	COLFINAIR	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Itália	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	COLFINAIR	2000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	PROMIXIN	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Luxemburgo	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Tadim	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Malta	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 1million International Units powder for solution for injection, infusion or inhalation	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão ou para inalação	via intravenosa, via inalatória
Noruega	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistimethate Xellia	1000000 UI	Pó para solução para perfusão	via intravenosa

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Noruega	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via nasal
Noruega	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 UI	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Polónia	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. 2, A. Fleminga Str. 03-176 Warsaw Poland	Colistin TZF	1000000 UI	Pó para solução injetável, injetável ou para inalação	via intramuscular, via intravenosa, via inalatória
Polónia	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus 19 2700-487 Amadora Portugal	Colistina Generis	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização	via intravenosa, via inalatória
Portugal	Pharmis Biofarmacêutica, Lda. Praceta do Farol, lote 101 Cascais 2750-341 Portugal	Colixin	2000000 UI	Pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização	via intravenosa, via inalatória
Portugal	Pharmis Biofarmacêutica, Lda. Praceta do Farol, lote 101 Cascais 2750-341 Portugal	Colixin	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para solução para inalação por nebulização	via intravenosa, via inalatória
Portugal	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Roménia	S.C. ANTIBIOTICE S.A., Str. Valea Lupului nr.1 707410 Iași România	COLISTINĂ ANTIBIOTICE 1000000 UI,	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistimetat sodic Xellia 1 milion unități internaționale (U.I.)	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
Eslováquia	sanofi-aventis Slovakia s.r.o. Einsteinova 24 851 01 Bratislava Slovak Republic	Colimycine	1000000 UI	Pó para solução injetável	via intravenosa, via intramuscular
Eslováquia	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	KOLOMYCÍN INJEKCIA 1 milión IU	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão ou para inalação	via intravenosa, via inalatória
Eslováquia	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	KOLOMYCÍN INJEKCIA 2 milión IU	2000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão ou para inalação	via intravenosa, via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	GES GENÉRICOS ESPAÑOLES LABORATORIO, S.A. Cólquide, 6 - Portal 2, 1º-Oficina F 28230 Las Rozas (Madrid) Spain	Colistimetato de sodio GES 1 MUI polvo para solución inyectable/para inhalación por nebulizador	1000000 UI	Pó para solução injetável, Pó para solução para inalação por nebulização	via intravenosa, via inalatória
Espanha	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin 1 millón de Unidades Internacionales (UI) polvo para solución para inhalación por nebulizador	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Espanha	Pharmis Biofarmacêutica, Lda. Praceta do Farol, lote 101 Cascais 2750-341 Portugal	Colixin 1 MUI polvo para solución inyectable o para solución para inhalación por nebulizador	1000000 UI	Pó para solução injetável, Pó para solução para inalação por nebulização	via intravenosa, via inalatória
Suécia	Profile Pharma Limited Bicentennial Building Southern Gate Chichester West Sussex PO19 8EZ United Kingdom	Tadim	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Profile Pharma Limited Bicentennial Building Southern Gate Chichester West Sussex PO19 8EZ United Kingdom	Tadim	1000000 UI	Pó para solução para perfusão	via intravenosa
Suécia	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistin Xellia	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
Países Baixos	Forest Pharma B.V. Newtonlaan 115 3584 BH Utrecht The Netherlands	Colistin, poeder voor verneveloplossing met oplosmiddel 1.000.000 IE	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Reino Unido	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 2 million international units powder for soln for inj, infusion or inhalation	2000000 UI	Pó para solução injetável	via intravenosa

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 1 million international units powder for soln for inj, infusion or inhalation	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão ou para inalação	via intramuscular, via intravenosa, via inalatória
Reino Unido	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistimethate sodium 1 million international units powder for solution for injection or infusion	1000000 UI	Pó para solução injetável ou para perfusão	via intravenosa
Reino Unido	Beacon Pharmaceuticals Limited, Tunbridge Wells, Kent TN1 1YG United Kingdom	Colistimethate sodium 1 million I.U. powder for solution for injection	1000000 UI	Pó para solução injetável	via intravenosa, via inalatória
Reino Unido	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin 1 million international units (IU) powder for nebuliser solution	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória

Estado membro (no EEE)	Titular de AIM	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin 1 million international units (IU) powder for solution for infusion	1000000 UI	Pó para solução injetável	via intramuscular, via intravenosa
Reino Unido	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	Colifin 1 MIU powder for nebuliser solutions	1000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória
Reino Unido	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	Colifin 2 MIU powder for nebuliser solutions	2000000 UI	Pó para solução para inalação por nebulização	via inalatória

Anexo II

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.

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e dos folhetos informativos

Alterações acordadas pelo CHMP à informação do produto para medicamentos contendo CMS injetáveis ou para perfusão

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

Nota: O texto desta secção deve ser substituído pela seguinte redação:

[Nome do medicamento] é indicado em adultos e crianças, incluindo recém-nascidos, para o tratamento de infeções graves devido a agentes patogénicos Gram-negativos aeróbios em doentes com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

As orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Nota: O texto desta secção deve ser substituído pela seguinte redação:

A dose a administrar e a duração do tratamento devem ter em conta a gravidade da infeção, assim como a resposta clínica. As diretrizes terapêuticas devem ser cumpridas.

A dose é expressa em unidades internacionais (UI) de colistimetato de sódio (CMS). Encontra-se incluída no final desta secção uma tabela de conversão de CMS em UI para mg de CMS assim como para mg de atividade base da colistina (CBA).

Posologia

As seguintes recomendações posológicas baseiam-se em dados farmacocinéticos populacionais limitados em doentes críticos (ver secção 4.4):

Adultos e adolescentes

Dose de manutenção de 9 MUI/dia dividida em 2-3 doses

Em doentes críticos deve ser administrada uma dose de carga de 9 MUI.

O intervalo de tempo mais apropriado até à primeira dose de manutenção não foi estabelecido.

O modelo sugere que, em alguns casos, podem ser necessárias doses de carga e de manutenção até 12 MUI em doentes com boa função renal. Contudo, a experiência clínica com essas doses é extremamente limitada e a segurança não foi estabelecida.

A dose de carga aplica-se a doentes com função renal normal e com compromisso renal, incluindo doentes submetidos a terapêutica de substituição renal.

Compromisso renal

No compromisso renal são necessários ajustes posológicos, mas os dados farmacocinéticos disponíveis para doentes com compromisso renal são muito limitados.

Os ajustes posológicos que se seguem são sugeridos como orientação.

São recomendadas reduções da dose em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min. Recomenda-se uma dosagem de duas vezes ao dia.

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose diária
< 50-30	5,5-7,5 MUI
<30-10	4,5-5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = milhões de UI

Hemodiálise e hemo(dia)filtração contínua

A colistina parece ser dialisável através de hemodiálise convencional e de hemo(dia)filtração venovenosa contínua (CVVHF, CVVHDF). Existem dados extremamente limitados provenientes de estudos farmacocinéticos populacionais de números muito pequenos de doentes submetidos a terapêutica de substituição renal. Não é possível fazer firmes recomendações de dose. Podem ser considerados os seguintes regimes:

Hemodiálise

Dias sem HD: 2,25 MUI/dia (2,2-2,3 MUI/dia).

Dias de HD: 3 MUI/dia nos dias da hemodiálise, a serem administradas após a sessão de HD.

Recomenda-se uma dosagem de duas vezes ao dia.

CVVHF/ CVVHDF

Como nos doentes com função renal normal. Recomenda-se uma dosagem de três vezes ao dia.

Compromisso hepático

Não existem dados de doentes com compromisso hepático. Aconselha-se precaução na administração de colistimetato de sódio nestes doentes.

Idosos

Nos doentes idosos com função renal normal não é considerado necessário proceder a ajustes posológicos.

População pediátrica

Os dados que suportam o regime posológico em doentes pediátricos são muito limitados. Ao selecionar a dose deve ter-se em consideração a maturidade renal. A dose deve basear-se em peso corporal baixo.

Crianças ≤40 kg

75.000-150.000 UI/kg/dia divididas em 3 doses.

Para crianças com um peso corporal superior a 40 kg, deve considerar-se a utilização da recomendação posológica para adultos.

A utilização de doses >150.000 UI/kg/dia tem sido relatada em crianças com fibrose quística.

Não existem dados relativos à utilização ou magnitude da dose de carga em doentes críticos pediátricos.

Não foram estabelecidas recomendações posológicas em crianças com compromisso renal.

Nota: As seguintes recomendações posológicas de administração por via intratecal e intraventricular devem ser incluídas no RCM uma vez que a formulação farmacêutica atual de todos os medicamentos incluídos neste procedimento é adequada para estas vias de administração (com base em pH, ausência de conservantes e antioxidantes e volume de injeção).

Administração intratecal e intraventricular

Com base em dados limitados, recomenda-se a seguinte dose em adultos:

Via intraventricular

125.000 UI/dia

As doses administradas por via intratecal não devem exceder as doses recomendadas para a via intraventricular.

Não é possível fazer recomendações posológicas específicas em crianças para as vias de administração intratecal e intraventricular.

Modo de administração

[Nome do medicamento] é administrado por via intravenosa na forma de uma perfusão lenta ao longo de 30 – 60 minutos.

O colistimetato de sódio é submetido a hidrólise para a substância ativa colistina em solução aquosa. Para a preparação da dose, particularmente quando é necessária a combinação de vários frascos para injetáveis, a reconstituição da dose necessária deve ser feita utilizando a técnica asséptica rigorosa (ver secção 6.6).

Tabela de conversão de doses:

Na UE, a dose de colistimetato de sódio (CMS) deve ser prescrita e administrada apenas na forma de Unidades Internacionais (UI). O rótulo do medicamento indica o número de UI por frasco.

Ocorreram confusão e erros de medicação devido a diferentes expressões da dose em termos de potência. Nos EU, e noutras partes do mundo, a dose é expressa em miligramas de atividade base da colistina (mg de CBA).

A tabela de conversão seguinte foi preparada para fins informativos e os valores devem ser considerados como sendo apenas nominais e aproximados.

Tabela de conversão de CMS

Potência		≈ massa de CMS (mg)*
UI	≈ mg CBA	
12.500	0.4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Potência nominal da substância farmacológica = 12.500 UI/mg

Secção 4.3 Contraindicações

Nota: Caso exista, qualquer contraindicação em miastenia grave deve ser eliminada, devendo ser substituída por uma advertência na secção 4.4, conforme abaixo indicado.

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nota: O texto desta secção deve ser revisto em todos os RCMs de medicamentos para administração intravenosa de CMS/colistina a fim de incluir as seguintes advertências:

Deve ter-se em consideração a administração intravenosa concomitante de colistimetato de sódio com outro agente antibacteriano sempre que tal seja possível, tendo em conta as restantes suscetibilidades do(s) agente(s) patogénico(s) em tratamento. Como tem sido relatado o desenvolvimento de resistência à colistina intravenosa, em particular quando esta é utilizada na forma de monoterapia, a administração concomitante com outros antibacterianos também deve ser tida em consideração a fim de evitar o aparecimento de resistência.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança e eficácia do colistimetato de sódio intravenoso. As doses recomendadas em todas as subpopulações baseiam-se igualmente em dados limitados (dados clínicos e farmacocinéticos/farmacodinâmicos). Em particular, existem dados de segurança limitados para a utilização de doses elevadas (>6 MUI/dia) e a utilização de uma dose de carga, e para populações especiais (doentes com compromisso renal e população pediátrica). O colistimetato de sódio só deve ser utilizado quando outros antibióticos, prescritos com maior frequência, não forem eficazes ou apropriados.

A monitorização da função renal deve ser efetuada no início do tratamento e regularmente durante o tratamento em todos os doentes. A dose de colistimetato de sódio deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Doentes com hipovolemia ou a receberem outros fármacos potencialmente nefrotóxicos apresentam um risco aumentado de nefrotoxicidade da colistina (ver secções 4.5 e 4.8). Em alguns estudos, a nefrotoxicidade foi relatada como estando associada à dose cumulativa e à duração do tratamento. O benefício da duração prolongada do tratamento deve ser ponderado contra o possível aumento do risco de toxicidade renal.

Aconselha-se precaução ao administrar colistimetato de sódio a latentes com <1 ano de idade, uma vez que a função renal ainda não está totalmente madura neste grupo etário. Além disso, o efeito da função renal e metabólica imatura na conversão do colistimetato de sódio para colistina é desconhecido.

No caso de uma reação alérgica, o tratamento com colistimetato de sódio deve ser interrompido, devendo ser implementadas medidas apropriadas.

Foram relatadas concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio, que podem estar associadas a sobredosagem ou à não-redução da dose em doentes com compromisso renal, que conduziram a efeitos neurotóxicos tais como parestesia facial, fraqueza muscular, vertigens, fala indistinta, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apneia. Deve proceder-se a uma monitorização para parestesia perioral e parestesia nas extremidades, que são sinais de sobredosagem (ver secção 4.9).

Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a libertação pré-sináptica de acetilcolina na junção neuromuscular, devendo ser utilizado com a maior precaução em doentes com miastenia grave e apenas se claramente necessário.

Foi relatada paragem respiratória a seguir à administração intramuscular de colistimetato de sódio. O compromisso renal aumenta a possibilidade de apneia e bloqueio neuromuscular a seguir à administração de colistimetato de sódio.

O colistimetato de sódio deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com porfíria.

Foram relatadas colite associada a antibióticos e colite pseudomembranosa com praticamente todos os agentes antibacterianos, podendo ocorrer com colistimetato de sódio. Em termos de gravidade, estas podem ser desde ligeiras a constituírem perigo de vida. É importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia durante ou após a utilização de colistimetato de sódio (ver secção 4.8). Deve considerar-se a interrupção da terapêutica e a administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos inibidores da peristalse.

Nota: Se a administração por via intratecal estiver incluída no RCM do seu medicamento, o seguinte também deve ser incluído:

O colistimetato de sódio intravenoso não cruza a barreira hemato-encefálica numa extensão clinicamente relevante. A utilização da administração por via intratecal ou intraventricular de colistimetato de sódio no tratamento da meningite não foi sistematicamente investigada em ensaios clínicos e é apenas suportada por relatórios de caso. Os dados que suportam a posologia são muito limitados. O efeito adverso da administração de CMS observado com maior frequência foi meningite asséptica (ver secção 4.8).

Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: O texto desta secção deve ser revisto em todos os RCMs de medicamentos para administração intravenosa de CMS/colistina a fim de incluir as seguintes afirmações:

A utilização concomitante de colistimetato de sódio intravenoso com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou neurotóxicos deve ser feita com grande precaução.

Deve tomar-se precaução com a utilização concomitante de outras formulações de colistimetato de sódio, uma vez que existe pouca experiência, havendo a possibilidade de toxicidade cumulativa.

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. O mecanismo de conversão do colistimetato de sódio na substância ativa, colistina, não está caracterizado. O mecanismo de depuração da colistina, incluindo a depuração renal, é igualmente desconhecido. Colistimetato de sódio ou colistina não induziu a atividade de qualquer enzima P 450 (CYP) testada (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4/5) em estudos *in vitro* em hepatócitos humanos.

A possibilidade de interações fármaco-fármaco deve ser tida em mente quando [Nome do medicamento] é administrado concomitantemente com fármacos conhecidos como sendo inibidores ou indutores das enzimas que metabolizam o fármaco ou fármacos conhecidos como sendo substratos para os mecanismos de transporte renal.

Devido aos efeitos da colistina na libertação da acetilcolina, os relaxantes musculares não-despolarizantes devem ser utilizados com precaução em doentes a receberem colistimetato de sódio, uma vez que os seus efeitos podem ser prolongados (ver secção 4.4).

O tratamento concomitante com colistimetato de sódio e macrólidos, tais como azitromicina e claritromicina, ou fluoroquinolonas, tais como norfloxacin e ciprofloxacina, deve ser feito com precaução em doentes com miastenia grave (ver secção 4.4).

Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Nota: O texto desta secção deve ser revista em todos os RCMs de medicamentos para administração intravenosa de CMS/colistina a fim de incluir as seguintes afirmações:

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para utilização sistémica, outros antibacterianos, polimixinas.

Código ATC: J01XB01

Mecanismo de ação

A colistina é um agente antibacteriano polipeptídico cíclico pertencente ao grupo das polimixinas. As polimixinas danificam a membrana celular e os efeitos fisiológicos resultantes são letais para a bactéria. As polimixinas são seletivas para bactérias Gram-negativas aeróbias que possuam uma membrana externa hidrofóbica.

Resistência

As bactérias resistentes são caracterizadas pela modificação dos grupos fosfato dos lipopolissacarídeos, que são substituídos pela etanolamina ou aminoarabinose. As bactérias Gram-negativas naturalmente resistentes, tais como *Proteus mirabilis* e *Burkholderia cepacia*, apresentam uma substituição completa do

seu fosfolípido pela etanolamina ou aminoarabinose.

Prevê-se resistência cruzada entre a colistina (polimixina E) e a polimixina B. Uma vez que o mecanismo de ação das polimixinas é diferente do de outros agentes antibacterianos, não se prevê que a resistência à colistina e polimixina pelo mecanismo anteriormente mencionado por si só resulte em resistência a outras classes de fármacos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Foi relatado que as polimixinas têm um efeito bactericida dependente da concentração em bactérias suscetíveis. Considera-se que fAUC/MIC está correlacionada com a eficácia clínica.

Limites superiores de suscetibilidade (*breakpoints*) EUCAST

	Suscetível (S)	Resistente (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S _≤ 2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S _≤ 2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp	S _≤ 4	R>4 mg/L

^a Os limites superiores de suscetibilidade aplicam-se à dosagem de 2-3 MUI x 3. Pode ser necessária uma dose de carga (9 MUI).

Suscetibilidade

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo desejável informação local sobre resistência, particularmente no tratamento de infecções graves. Conforme necessário, deve procurar-se aconselhamento especializado se a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente, pelo menos nalguns tipos de infecção, é questionável.

Espécies normalmente suscetíveis
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Espécies nas quais a resistência adquirida pode constituir um problema
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (anteriormente <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Organismos com resistência inerente
<i>Burkholderia cepacia</i> e espécies relacionadas
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

Secção 5.2 Propriedades farmacodinâmicas

Nota: O texto desta secção deve ser revisto em todos os RCMs de medicamentos para administração intravenosa de CMS/colistina a fim de incluir as seguintes afirmações:

A informação sobre a farmacocinética de colistimetato de sódio (CMS) e colistina é limitada. Existem indicações que a farmacocinética em doentes críticos difere da de doentes com disfunção fisiológica menos

grave e da de voluntários saudáveis. Os dados seguintes baseiam-se em estudos utilizando HPLC para determinar as concentrações plasmáticas de CMS/colistina.

Após a perfusão de colistimetato de sódio, o profármaco inativo é convertido em colistina ativa. Demonstrou-se que as concentrações plasmáticas máximas de colistina ocorreram com um atraso de até 7 horas após a administração de colistimetato de sódio em doentes críticos.

Distribuição

O volume de distribuição da colistina em indivíduos saudáveis é baixo e corresponde aproximadamente ao fluido extracelular (FEC). O volume de distribuição é relevantemente aumentado em doentes críticos. A ligação à proteína é moderada e diminui com concentrações mais elevadas. Na ausência de inflamação meníngea, a penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é mínima, mas aumenta na presença de inflamação meníngea.

Tanto o CMS como a colistina apresentam uma farmacocinética linear no intervalo posológico clinicamente relevante.

Eliminação

Calcula-se que, aproximadamente, 30% do colistimetato de sódio é convertido em colistina em indivíduos saudáveis, a sua depuração é dependente da depuração da creatinina e, à medida que a função renal diminui, uma maior porção de CMS é convertida em colistina. Em doentes com função renal muito fraca (depuração da creatinina <30 ml/min), a extensão da conversão pode ser de 60% a 70%. O CMS é eliminado predominantemente pelos rins através de filtração glomerular. Em indivíduos saudáveis, 60% a 70% do CMS é eliminado inalterado na urina no prazo de 24 horas.

A eliminação da colistina ativa encontra-se caracterizada de forma incompleta. A colistina é submetida a reabsorção tubular renal extensa e tanto pode ser depurada por via não renal como ser submetida ao metabolismo renal com o potencial para acumulação renal. A depuração da colistina é reduzida no compromisso renal, possivelmente devido ao aumento da conversão do CMS.

A semivida da colistina em indivíduos saudáveis e doentes com fibrose quística é relatada como sendo de cerca de 3 horas e 4 horas, com uma depuração total de cerca de 3 L/h. Em doentes críticos, a semivida foi comunicada como sendo prolongada para cerca de 9-18 horas.

Folheto informativo

1. O que é [Nome do medicamento] e para que é utilizado

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo:

[Nome do produto] é administrado na forma de injeção para tratar alguns tipos de infeções graves causadas por determinadas bactérias.

[Nome do medicamento] é utilizado quando outros antibióticos não são adequados.

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> [Nome do medicamento]

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo. Caso exista, qualquer contraindicação em miastenia grave deve ser eliminada, devendo ser substituída por uma advertência, conforme abaixo indicado.

Não <tome> <utilize> [Nome do medicamento]

- se tem alergia (hipersensibilidade) a colistimetato de sódio, colistina ou a outras polimixinas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar [Nome do medicamento]

- se tem ou teve problemas renais.
- se sofre de miastenia grave
- se sofre de porfíria

Em bebês prematuros e recém-nascidos deve ter-se um cuidado especial durante a utilização de [Nome do medicamento], uma vez que os rins ainda não estão totalmente desenvolvidos.

Outros medicamentos e [Nome do produto]

- medicamentos que podem afetar o modo como os seus rins funcionam. Tomar esses medicamentos ao mesmo tempo que [Nome do medicamento] pode aumentar o risco de danos nos rins.
- medicamentos que podem afetar o sistema nervoso. Tomar esses medicamentos ao mesmo tempo que [Nome do medicamento] pode aumentar o risco de efeitos secundários no sistema nervoso.
- medicamentos denominados relaxantes musculares, frequentemente utilizados durante a anestesia geral. [Nome do medicamento] pode aumentar os efeitos destes medicamentos. Se lhe for administrado um anestésico geral, informe o seu anestesista de que está a utilizar [Nome do medicamento].

Se sofre de miastenia grave e também está a tomar outros antibióticos denominados macrólidos (p. ex., azitromicina, claritromicina ou eritromicina) ou antibióticos denominados fluoroquinolonas (p. ex., ofloxacina, norfloxacin e ciprofloxacina), a toma de [Nome do medicamento] aumenta ainda mais o risco de fraqueza muscular e dificuldades respiratórias.

Receber [Nome do medicamento] por perfusão ao mesmo tempo que recebe [Nome do medicamento] por inalação pode aumentar o risco de efeitos secundários.

3. Como <tomar> <utilizar> [Nome do medicamento]

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo. Uma apresentação tabelada da posologia pode ser considerada aceitável.

[Nome do medicamento] é administrado pelo seu médico na forma de perfusão numa veia ao longo de 30 – 60 minutos.

A dose diária habitual em adultos é de 9 milhões de unidades, divididas em duas ou três doses. Se se sentir bastante mal, ser-lhe-á administrada uma dose mais elevada de 9 milhões de unidades de uma vez no início do tratamento.

Em alguns casos, o seu médico pode decidir administrar-lhe uma dose diária mais elevada de até 12 milhões de unidades.

A dose diária habitual em crianças com peso até 40 kg é de 75.000 a 150.000 unidades por quilograma de peso corporal, dividida em três doses.

Ocasionalmente, foram administradas doses mais elevadas em fibrose quística.

A crianças e adultos com problemas renais, incluindo doentes submetidos a diálise, são normalmente administradas doses mais baixas.

O seu médico vigiará a sua função renal regularmente enquanto estiver a receber [Nome do medicamento].

Alterações acordadas pelo CHMP à informação do produto para medicamentos contendo CMS para solução para inalação ou nebulização

Resumo das Características do Medicamento

Nota: O texto desta secção deve ser substituído pela seguinte redação:

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

[Nome do medicamento] é indicado para o controlo em adultos e em pediatria de infeções pulmonares crónicas devido a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com fibrose quística (ver secção 5.1).

As orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Nota: O texto desta secção deve ser substituído pela seguinte redação:

Recomenda-se que colistimetato de sódio (CMS) seja administrado sob a supervisão de médicos com experiência apropriada na sua utilização.

Posologia

A dosagem pode ser ajustada dependendo da gravidade da condição e da resposta clínica.

Intervalo posológico recomendado:

Administração por inalação

Adultos, adolescentes e crianças ≥ 2 anos

1-2 MUI duas a três vezes ao dia (máx. 6 MUI/dia)

Crianças < 2 anos

0,5-1 MUI duas vezes ao dia (máx. 2 MUI/dia)

Deve cumprir-se a orientação clínica relevante sobre regimes de tratamento, incluindo duração do tratamento, periodicidade e administração concomitante de outros agentes antibacterianos.

Idosos

O ajuste posológico não é considerado necessário.

Compromisso renal

O ajuste posológico não é considerado necessário, no entanto, aconselha-se precaução em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O ajuste posológico não é considerado necessário.

Modo de administração

Via inalatória.

[Pode ser incluída informação sobre nebulizador(es) adequado(s) e características de saída]

O colistimetato de sódio é submetido a hidrólise para a substância ativa colistina em solução aquosa. Para precauções especiais de eliminação e manuseamento das soluções reconstituídas, ver secção 6.6.

Se estiverem a ser tomados outros medicamentos, estes devem ser tomados na ordem recomendada pelo médico.

Tabela de conversão de doses:

Na UE, a dose de colistimetato de sódio (CMS) deve ser prescrita e administrada apenas na forma de Unidades Internacionais (UI). O rótulo do medicamento indica o número de UI por frasco.

Ocorreram confusão e erros de medicação devido a diferentes expressões da dose em termos de potência. Nos EU, e noutras partes do mundo, a dose é expressa em miligramas de atividade base da colistina (mg de CBA).

A tabela de conversão seguinte foi preparada para fins informativos e os valores devem ser considerados como sendo apenas nominais e aproximados.

Tabela de conversão de CMS

Potência		≈ massa de CMS (mg)*
UI	≈ mg CBA	
12.500	0.4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Potência nominal da substância farmacológica = 12.500 UI/mg

Folheto informativo

1. O que é [Nome do medicamento] e para que é utilizado

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo:

[Nome do medicamento] é administrado na forma de inalação para tratar infeções pulmonares crónicas em doentes com fibrose quística.

[Nome do medicamento] é utilizado quando estas infeções são causadas por bactérias específicas denominadas *Pseudomonas aeruginosa*.

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> [Nome do medicamento]

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo. Caso exista, qualquer contraindicação em miastenia grave deve ser eliminada, devendo ser substituída por uma advertência, conforme abaixo indicado.

Não <tome> <utilize> [Nome do medicamento]

- se tem alergia (hipersensibilidade) a colistimetato de sódio, colistina ou a outras polimixinas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar [Nome do medicamento]

- se tem ou teve problemas renais.
- se sofre de miastenia grave

- se sofre de porfíria
- se sofre de asma.

Em bebês prematuros e recém-nascidos deve ter-se um cuidado especial durante a utilização de [Nome do medicamento], uma vez que os rins ainda não estão totalmente desenvolvidos.

Outros medicamentos e [Nome do produto]

- medicamentos que podem afetar o modo como os seus rins funcionam. Tomar esses medicamentos ao mesmo tempo que [Nome do medicamento] pode aumentar o risco de danos nos rins.
- medicamentos que podem afetar o sistema nervoso. Tomar esses medicamentos ao mesmo tempo que [Nome do medicamento] pode aumentar o risco de efeitos secundários no sistema nervoso.
- medicamentos denominados relaxantes musculares, frequentemente utilizados durante a anestesia geral. [Nome do medicamento] pode aumentar os efeitos destes medicamentos. Se lhe for administrado um anestésico geral, informe o seu anestesista de que está a utilizar [Nome do medicamento].

Se sofre de miastenia grave e também está a tomar outros antibióticos denominados macrólidos (p. ex., azitromicina, claritromicina ou eritromicina) ou antibióticos denominados fluoroquinolonas (p. ex., ofloxacina, norfloxacin e ciprofloxacina), a toma de [Nome do medicamento] aumenta ainda mais o risco de fraqueza muscular e dificuldades respiratórias.

Receber [Nome do medicamento] por perfusão ao mesmo tempo que recebe [Nome do medicamento] por inalação pode aumentar o risco de efeitos secundários.

3. Como <tomar> <utilizar> [Nome do medicamento]

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo. Uma apresentação tabelada da posologia pode ser considerada aceitável.

A dose habitual em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos é de 1-2 milhões de unidades duas a três vezes ao dia (máximo de 6 milhões de unidades por dia).

A dose habitual em crianças com menos de 2 anos de idade é de 0,5-1 milhão de unidades duas vezes ao dia (máximo de 2 milhões de unidades por dia).

Dependendo das suas circunstâncias, o seu médico pode decidir ajustar a dose. Se também toma outros medicamentos inaláveis, o seu médico dir-lhe-á em que ordem os deve tomar.