

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, dosis de los medicamentos veterinarios, especies de destino, vía de administración y titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Bulgaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Hidrocloruro de oxitetraciclina Sulfato de colistina	5.0 g 3 500 000 UI	Solución oral	Pollos y cerdos	Administración oral
Bulgaria	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprima Sulfato de colistina	3.75 g 50 MIU	Polvo para solución oral	Pollos, conejos, cerdos, terneros y corderos	Administración oral
Croacia	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprima Sulfato de colistina	3.75 g 50 MIU	Polvo para solución oral	Terneros, corderos, cabritos, cochinillos, aves de corral y conejos	Vía oral
Croacia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Sulfato de colistina	100 g 41.67 g	Solución oral	Pollos, pavos	Vía oral
Chipre	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	BACOLAM powder for oral solution for calves, sheep, goats, pigs, foals, chickens, turkeys (excluding layers)	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 mg 500,000 I.U.	Polvo para solución oral	Terneros, ovejas, cabras, cerdos, potros, pollos, pavos (excluyendo ponedoras)	Administrar la dosis subdividida en dos administraciones cada día, disuelta en agua de bebida o en leche.

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Chipre	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	11.48 g 4.00 g	Premezcla para pienso medicinal	Ganado porcino	Premezcla para pienso medicinal en polvo insoluble, para administrar por vía oral adecuadamente mezclado en alimento sólido.
República Checa	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Polvo para solución oral para uso en agua de bebida o en alimento	Cerdos, pollos (pollos de engorde)	Vía oral
República Checa	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Sulfato de colistina, adipato de espiramicina	500 000 IU 650 000 IU	Polvo para solución oral	Terneros, cochinitos, potros, pollos	Vía oral
República Checa	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprima Sulfato de colistina	37.5 mg 500 000 IU/g	Polvo para solución oral	Pollos	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
República Checa	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 mg/g 600 000 IU/g	Premezcla para pienso medicinal	Ganado porcino	Vía oral
Francia	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Sulfato de colistina Adipato de espiramicina	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Polvo para uso oral	Terneros, porcino, aves de corral	Vía oral
Francia	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicilina trihidrato Sulfato de colistina	25 mg/g 0.075 MIU/g	Polvo para uso oral	Cerdos, terneros	Vía oral
Francia	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicilina trihidrato Sulfato de colistina	1 g/tablet 1 MIU/tablet	Comprimido	Terneros	Vía oral
Francia	VETOQUINOL Magny Verneuil 70200 Lure France	COLIDIARYL	Sulfato de colistina, estolato de eritromicina	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Polvo para uso oral	Corderos, cabras, cochinitos, potros, terneros	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Francia	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Sulfato de colistina Trimetoprima	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Polvo para uso oral	Corderos, cabras, conejos, cerdos, terneros, aves de corral	Vía oral
Francia	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Sulfato de colistina Escopolamina Sulfaguanidina	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pasta oral	Potros, terneros	Vía oral
Francia	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Sulfato de colistina Sulfaguanidina	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Comprimido	Corderos, cabras, terneros	Vía oral
Francia	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Sulfato de colistina Sulfato de neomicina	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Polvo para uso oral	Corderos, cabras, conejos, cerdos, terneros, aves de corral	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Francia	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Sulfato de colistina Hidrocloruro de oxitetraciclina	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premezcla para pienso medicinal	Cerdos, terneros	Vía oral
Francia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicilina trihidrato Sulfato de colistina	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Polvo para uso oral	Corderos, cabras, terneros, aves de corral	Vía oral
Francia	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Sulfato de colistina Sulfadimetoxina	700 000 IU/g 210 mg/g	Premezcla	Corderos, terneros	Vía oral
Francia	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Sulfato de colistina Sulfametoxipiridazina	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Comprimido	Corderos, perros, potros, terneros	Vía oral
Hungría	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino, pollos	Uso en agua de bebida

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Hungría	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 g/kg 600 MIU/kg	Premezcla para pienso medicinal	Ganado porcino	Administración en el alimento
Hungría	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprima Sulfato de colistina	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Polvo para solución oral	Ganado (terneros), ovejas (corderos), cerdos y pollos, conejos, cabras	Uso en agua de bebida
Italia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	115 mg/g 40 mg/g	Premezcla para pienso medicinal	Cerdos, pollos (que no sean gallinas ponedoras que estén poniendo)	Vía oral
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 g/kg 600 MIU/kg	Premezcla para pienso medicinal	Ganado porcino	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Italia	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	115 g/kg 40 g/kg	Premezcla para pienso medicinal	Ganado porcino	Vía oral
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxiciclina hclato Sulfato de colistina	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premezcla para pienso medicinal	Cerdos, conejos	Vía oral
Italia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premezcla para pienso medicinal	Cerdos, pollos (excepto gallinas que produzcan huevos para consumo humano)	Vía oral
Italia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Polvo para solución oral	Terneros, ovejas y cabras, cerdos, ponis, pollos, pavos (excluyendo hermbros)	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Italia	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	500 mg/g 200 mg/g	Polvo oral para uso en agua de bebida o alimento líquido	Terneros, cerdos, pollos (que no sean gallinas ponedoras), pavos	Vía oral
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Sulfato de neomicina Sulfato de colistina	200 mg/g 20 000 IU/g	Polvo oral para administración en agua de bebida o alimento líquido	Terneros, cochinitos, pollos de engorde y pavos	Vía oral
Italia	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 mg/g 40 mg/g	Polvo para solución oral	Ganado porcino	Vía oral
Italia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 mg/g 800 000 IU/g	Premezcla para pienso medicinal	Cerdos, pollos (excepto gallinas que produzcan huevos para consumo humano)	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Letonia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacino Sulfato de colistina	100 g 41.67 g	Solución oral	Pollos, pavos	Vía oral
Lituania	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYPOL, geriamieji milteliai	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Solución oral soluble en agua	Cerdos, pollos	Vía oral
Lituania	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetoprima Sulfato de colistina	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Polvo para solución oral	Terneros, corderos, cabritos, cochinillos, aves de corral y conejos	Vía oral
Lituania	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Adipato de espiramicina Sulfato de colistina	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Polvo para solución oral	Terneros, corderos, cabritos, potros, cochinillos, aves de corral y conejos	Vía oral
Luxemburgo	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Estolato de eritromicina Sulfato de colistina	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Polvo para uso oral	Corderos, cabras, cochinillos, potros, terneros	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Luxemburgo	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Sulfato de colistina Sulfametoxipiridazina	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Comprimido	Corderos, perros, potros, terneros	Vía oral
Países Bajos	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	150 mg/g 500 000 IU/g	Polvo para uso oral en agua de bebida	Ganado porcino	Oral, en agua de bebida
Polonia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	150 mg/g 500 000 IU/g	Polvo para solución oral	Ganado porcino	Vía oral
Polonia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 mg/g 500 000 IU/g	Polvo para administración en agua de bebida o leche	Ganado, pollos, cerdos	Vía oral
Polonia	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Polvo para solución oral	Pollos, cerdos	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Polonia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Adipato de espiramicina Sulfato de colistina	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Solución para uso en agua de bebida	Ganado, pollos, cerdos	Vía oral
Portugal	DIVASA FARMAVIC DE PORTUGAL Produtos e Equipamentos Veterinários, Lda. Praceta Jaime Cortesão, Nº 1 – R/C Loja Esq. 2625-170 Póvoa de Santa Iria Portugal	NUTRIVET TOTAL, pó para suspensão oral, para vitelos e cordeiros	Ampicilina trihidrato Sulfato de colistina	0.7 g 1 500 000 IU	Polvo para suspensión oral para administración en agua de bebida	Terneros y corderos	Vía oral
Portugal	VETLIMA-Sociedade Distribuidora de Produtos Agro-Pecuários, S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	COLIMIX (116 g/kg /40 g/kg), pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	116 g/kg 40 g/kg	Premezcla para pienso medicinal	Ganado porcino	Vía oral

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Portugal	Fatro S.p.A Via Emilia N° 285 Ozzano Emilia Italy	Premaxol, 100 mg/g + 40 mg/g de pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, frangos e galinhas (excepto poedeiras)	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 mg/g 40 mg/g	Premezcla para pienso medicinal	Cerdos y pollos (excepto ponedoras)	Vía oral
Rumanía	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Hiclato de doxiciclina Sulfato de colistina	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premezcla	Ganado porcino	Mezclado en piensos
Rumanía	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	100 mg/g 600 000 IU/g	Premezcla	Ganado porcino	Mezclado en piensos
Rumanía	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprima Sulfato de colistina	37.5 mg 500 000 IU	Polvo para solución oral	Terneros, corderos, cabritos, cerdos, conejos y aves de corral	Administración oral en agua de bebida o alimento líquido

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Rumanía	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Hidrocloruro de oxitetraciclina Sulfato de colistina	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Comprimidos	Aves de corral (urogallo y palmípedos)	Administración oral de forma individual
Rumanía	Lavet Pharmecuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Polvo para solución oral	Porcino, pollos	Administración oral en agua de bebida
Eslovaquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Polvo para solución oral	Cerdos, terneras, aves de corral (pollos, pavos), palomas	Administración oral, después de la incorporación al alimento
Eslovaquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premezcla para pienso medicinal	Cerdos	Administración oral, después de la incorporación al alimento
Eslovaquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicilina trihidrato Sulfato de colistina	575 mg/g 81 mg/g	Polvo para solución oral	Cerdos, terneras, aves de corral (pollos, pavos), palomas	Administración oral en agua de bebida

Estado miembro de la UE/el EEU	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Dosis	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Eslovaquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Sulfato de colistina Sulfadimidina sódica, trimetropima	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Polvo para solución oral	Pollo de engorde, cerdo, conejo, ternero	Administración oral en agua de bebida
Eslovaquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Hidrocloruro de clortetraciclina Sulfato de colistina	120 mg/g 120 000 IU/g	Polvo para solución oral	Cerdos, terneros, aves de corral (pollos)	Administración oral en agua de bebida
España	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicilina trihidrato Sulfato de colistina	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Polvo para solución oral	Corderos	Uso en agua de bebida
España	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302. Barcelona 08017 Spain	COLIPHUR 100 000/1 200 000 UI/ml solución para administración en agua de bebida	Sulfato de neomicina Sulfato de colistina	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Solución para uso en agua de bebida	Cerdo para engorde	Uso en agua de bebida

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la retirada de las autorizaciones de comercialización

Resumen global de la evaluación científica de todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas para administración oral (ver Anexo I)

1. Introducción

La colistina es un fármaco antibacteriano, lipopeptídico, multicomponente, catiónico, producido por cultivos de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. En medicina veterinaria, se usa por lo general en forma de sal sulfato para preparados orales y como metanosulfato para administración parenteral. Pertenece a la clase terapéutica de la polimixina y es idéntica a la polimixina E. La colistina se usa para el tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por bacterias sensibles (p. ej. *Escherichia coli*) en cerdos, aves de corral, conejos, ganado, ovejas y cabras. Hay disponibles combinaciones de colistina con otros antimicrobianos para tratamientos en grupo de infecciones gastrointestinales y respiratorias en animales productores de alimentos en algunos Estados miembros europeos. Además hay productos disponibles para la administración parenteral, intramamaria e intrauterina, a los que no se refiere este procedimiento. La colistina también se utiliza en medicina humana.

A la luz del aumento de la resistencia bacteriana a las sustancias antimicrobianas, se están produciendo discusiones en la UE y a nivel internacional sobre cómo contener y minimizar este fenómeno, en beneficio de la salud humana y animal. Después de una solicitud de la Comisión Europea en julio de 2013, el CVMP y el CHMP emitieron un dictamen científico y consideraciones detalladas sobre colistina¹. En dicho dictamen se revisó de forma crítica información sobre el uso de colistina en animales productores de alimentos en la UE, su efecto en el desarrollo de resistencia a esta categoría de fármacos antimicrobianos en las especies bacterianas importantes para la salud humana y animal y sus posibles consecuencias para la salud humana y animal.

Sobre el estado de colistina como antimicrobiano críticamente importante en la medicina humana, el dictamen afirmaba:

"No se ha comunicado la transferencia de resistencia en elementos genéticos móviles (como plásmidos) entre bacterias o de animales a humanos".

*"Sin embargo, las infecciones nosocomiales graves debidas a bacterias Gram negativas multifármaco-resistentes (MFR) representan en la actualidad una elevada morbilidad y mortalidad en el hombre. Por lo tanto, hoy en día la colistina es el último recurso como fármaco en medicina humana en el contexto del tratamiento de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) multifármaco-resistentes, en las que la mortalidad puede ser extremadamente elevada".*

Con respecto a la combinación de colistina con otros antimicrobianos, el dictamen señala que *"Las autorizaciones de comercialización de estos productos se deberían revisar y a menos que se pueda proporcionar una sólida justificación de que la combinación concuerda con los principios de uso responsable, los productos de combinación se deberían retirar".*

¹ Request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals, answer to the first request from the European Commission (EMA/363834/2013)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146812.pdf

Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health (EMA/755938/2012)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf

Teniendo en cuenta el número significativo de productos que contienen colistina autorizados en la UE, se consideró adecuado seguir un planteamiento paso a paso basado en el riesgo, para la revisión del resumen de las características del producto de los productos que contienen colistina. A la vista de la información disponible en los informes de Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos Veterinarios de la EMA² sobre las ventas de antimicrobianos, el número de autorizaciones de comercialización por forma farmacéutica/vía de administración y los tipos de uso, los productos que contienen solo colistina y se administran oralmente (tratamiento en grupo) se consideraron una prioridad.

En mayo de 2014 la Comisión Europea puso en marcha un procedimiento de arbitraje bajo el Artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE para todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina como único principio activo para administración oral a especies productoras de alimentos (EMEA/V/A/106). El procedimiento concluyó y el 16 de marzo de 2015 la Comisión Europea emitió un Dictamen³ que limitaba las indicaciones, las especies de destino y la duración del tratamiento de los productos afectados, y añadía advertencias sobre el uso prudente en la información sobre el producto.

En la Decisión de la Comisión mencionada anteriormente se afirmaba que de acuerdo con el planteamiento paso a paso "*Las combinaciones de colistina con otra sustancia antimicrobiana y la administración no oral de productos que contienen colistina se pueden abordar en un paso posterior, después de la finalización de este procedimiento de arbitraje*".

A la vista de las anteriores preocupaciones y de acuerdo con las recomendaciones antes mencionadas del consejo científico de EMA/CVMP/CHMP a la Comisión Europea, en un segundo paso se solicitó al Comité que revisase las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas para la administración oral a especies productoras de alimentos, con el fin de garantizar el uso responsable de la sustancia para proteger la salud animal y limitar la posibilidad de un futuro riesgo para la salud pública.

2. Comentario sobre los datos disponibles

Introducción

El efecto bactericida de colistina (y de polimixina B) es el resultado de una interacción con cationes divalentes de la membrana exterior de la bacteria, lo que provoca una alteración de la estructura celular, la fuga del contenido celular y en consecuencia la lisis celular⁴. La actividad de amplio espectro de colistina frente a bacterias Gram negativas implica la unión al lípido A, que es el anclaje para los lipopolisacáridos y el principal componente de la membrana exterior de muchas bacterias⁵. Las polimixinas son activas especialmente frente a una amplia gama de especies de bacilos Gram negativos (p. ej. *E. coli*, *Salmonella spp.* y *P. aeruginosa*), incluyendo los que muestran resistencia a carbapenem, así como ciertas especies de *Mycobacterium spp.* Las polimixinas no tienen actividad clínicamente útil frente a bacterias Gram positivas, cocos Gram negativos, anaerobios y Mollicutes

² European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012. Fourth ESVAC report.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf

³ Commission Decision concerning, in the framework of Article 35 of Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for all veterinary medicinal products containing "Colistin" to be administered orally ((2015)1916 of 16/03/2015)
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo25478.htm>

⁴ Lim LM *et al.* 2010 Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* **30**:1279–91.

⁵ Gales AC *et al.* 2011 Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *J Antimicrob Chemother* **66**:2070–4.

incluyendo *Mycoplasma spp.*⁶. Además, la colistina carece de actividad terapéutica frente a especies con resistencia intrínseca, incluyendo los géneros *Serratia*, *Stenotrophomonas* y *Proteus*⁷.

La colistina se ha utilizado desde la década de 1950, en medicina tanto humana como veterinaria⁸. En el caso de los animales productores de alimentos en la UE/el EEE en la actualidad, los estudios de campo han demostrado que se usa principalmente para cerdos, incluyendo tratamientos en grupo y prevención de la diarrea causada por *E. coli* y *Salmonella spp.*, como tratamiento de primera elección para la diarrea neonatal causada por *E. coli* en cochinitos⁹ y terneros¹⁰, así como para el tratamiento de la colibacilosis leve en aves de corral¹¹. En relación con el peso total en animales considerados para el tratamiento de 26 países de la UE/el EEE en los que había disponibles datos de ventas de productos veterinarios¹², las polimixinas fueron el quinto grupo más vendido de antimicrobianos (6%), después de las tetraciclinas (37%), las penicilinas (24%), las sulfonamidas (10%) y los macrólidos (7%). La inmensa mayoría del consumo de polimixinas en animales productores de alimentos se corresponde con colistina administrada por vía oral, en diversas formulaciones distintas (p. ej. premezcla, polvo, soluciones orales). Las ventas de productos de combinación con colistina representaron menos del 10% de las ventas globales de colistina (ESVAC, datos sin publicar).

Un reciente aumento global en medicina humana de bacterias Gram negativas que son multifármaco-resistentes (MFR), extremadamente fármaco-resistentes (EFR) y totalmente fármaco-resistentes (TFR)¹³ ha obligado a los médicos a reintroducir el tratamiento sistémico tóxico con colistina en forma de su profármaco inactivo menos tóxico, metanosulfonato de colistina, como antimicrobiano de último recurso para las infecciones por estas bacterias, que son con frecuencia la causa de infecciones relacionadas con la atención sanitaria¹⁴. Las infecciones en humanos por bacterias tan resistentes se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad de pacientes, a mayores costes y a una duración más prolongada de la estancia en el hospital¹⁵. Así, la colistina ha resurgido como opción terapéutica de último recurso para tratar infecciones debidas a bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores de lactosa MFR, EFR y TFR, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Debido al nuevo estado de colistina como críticamente importante en medicina humana, en este momento hay que reevaluar el impacto sobre la salud pública del uso actual o futuro de los productos con colistina en animales. Esto se ha visto respaldado recientemente por un grupo *ad hoc* de expertos en resistencia antimicrobiana (AMEG) comisionado por la UE, así como por un reciente procedimiento de arbitraje conforme al Artículo 35 sobre productos veterinarios que contienen colistina como único principio activo para su administración oral. Esta es una situación muy distinta en Europa, puesto que tradicionalmente colistina solo se ha usado en medicina veterinaria y no era críticamente importante para la salud humana.

⁶ Falagas ME *et al.* 2005 Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* **40**:1333–41.

⁷ Pogue JM *et al.* 2011 Revisiting 'older' antimicrobials in the era of multidrug resistance. *Pharmacotherapy* **31**:912–21.

⁸ Koyama Y *et al.* 1950 A new antibiotic 'colistin' produced by spore-forming soil bacteria. *J Antibiot (Tokyo)* **3**:457–8.

⁹ Callens B *et al.* 2012 Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Prev Vet Med* **106**:53–62.

¹⁰ Pardon B *et al.* 2012 Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *J Antimicrob Chemother* **67**:1027–38.

¹¹ Kempf I *et al.* 2013 What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? *Int J Antimicrob Agents* **42**:379–83.

¹² European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2015. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013'. Fifth ESVAC report.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf

¹³ Magiorakos AP *et al.* 2012 Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* **18**:268–81.

¹⁴ Nation RL and Li J 2009 Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* **22**:535–43.

¹⁵ Cosgrove SE 2006 The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* **42**:S82–9.

Conclusiones anteriores del CVMP aplicables a los productos de combinación con colistina

En el procedimiento de arbitraje bajo el Artículo 35 antes mencionado (EMEA/V/A/106) para todos los productos veterinarios que contienen colistina como único principio activo para su administración oral a especies productoras de alimentos, el CVMP llegó a ciertas conclusiones (que se describen a continuación) sobre algunas indicaciones, dosis y especies de destino, que se referirían también a los productos de combinación con colistina.

En el procedimiento actual no se presentaron datos o pruebas para la indicación de salmonelosis en ninguna especie de destino. Se han implementado programas específicos de control de la salmonelosis en animales productores de alimentos en los países de la UE. Después del procedimiento de arbitraje conforme al Artículo 35 para medicamentos veterinarios que contienen colistina como único principio activo (EMEA/V/A/106), ya no se recomienda el tratamiento con colistina para las infecciones gastrointestinales causadas por *Salmonella spp.* por una evaluación de beneficio-riesgo negativa. Esto mismo se refiere a las indicaciones para *Salmonella spp.* de los productos de combinación con colistina. El riesgo identificado para la salud pública es que el tratamiento de las infecciones clínicas o subclínicas por *Salmonella* con el objetivo de reducir el número de bacterias puede interferir con los programas de control en la UE¹⁶ y por lo tanto comprometer la salud pública y la seguridad alimentaria. Además, algunos subtipos de *Salmonella* han reducido la sensibilidad a colistina. Un artículo reciente ha identificado otro riesgo de los productos de colistina y *Salmonella spp.*¹⁷. En concreto, en países de la UE en los que se sabe que hay un mayor consumo de productos con colistina, las distribuciones de la concentración mínima inhibitoria (CMI) fueron superiores en aislados de *Salmonella spp.* de cerdos y pollos, clasificándose como resistentes hasta el 77%. Especies de *Salmonella spp.* con CMI elevadas frente a colistina podrían representar un riesgo para la salud pública.

Además, el procedimiento de arbitraje anterior conforme al Artículo 35 confirmó una dosis de 100.000 UI de colistina por kilo de peso corporal al día para terneros, corderos y cerdos y una dosis de 75.000 UI de colistina por kg de peso corporal al día en aves de corral durante 3-5 días consecutivos. También se acordó que la dosis sugerida de 50.000 UI por kg de peso corporal dos veces al día era razonable. En el proceso de arbitraje actual bajo el Artículo 35, se identificaron varios medicamentos veterinarios de combinación con colistina, con dosis de colistina de menos de 50.000 UI por kg de peso corporal. No se proporcionaron estudios clínicos o una justificación para la infradosificación, que podría representar un riesgo para la salud pública al fomentar las bacterias resistentes a colistina.

Algunos de los productos incluidos en este proceso de arbitraje están indicados para su uso en potros. La infección gastrointestinal causada por *E. coli* (colibacilosis) no es una enfermedad clínica reconocida en potros o caballos adultos. La colibacilosis no es un término que se utilice en medicina equina, sino un término que se usa para cerdos, aves de corral y rumiantes. La colibacilosis se define como una infección del colon por Enterobacteriaceae, especialmente por *E. coli*, que da lugar a una manifestación de la enfermedad, por lo general diarrea y otras manifestaciones, en aves de corral. La septicemia por *E. coli* es una enfermedad reconocida en potros neonatales que a veces se puede expresar en forma de diarrea, entre otros síntomas. La bibliografía científica actual no respalda el uso de productos de combinación con colistina en potros y su uso podría alterar el equilibrio de la microflora gastrointestinal, dando lugar a una colitis fatal muy conocida asociada a antimicrobianos, que generalmente se asocia a *Clostridium difficile*. Por lo tanto, se considera que el uso de colistina en potros es un riesgo grave en relación con la seguridad del animal de destino y no se puede respaldar la consideración de los potros como especie de destino para los productos de combinación con colistina.

¹⁶ Commission Regulation (EC) No 1177/2006 of 1 August 2006 implementing Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programmes for the control of salmonella in poultry <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1177&from=en>

¹⁷ de Jong A et al. 2012 Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* **67**: 638–651

El riesgo identificado si se mantiene esta indicación es que se fomenta el tratamiento de una enfermedad clínica desconocida, lo que produce fracasos del tratamiento ya que la verdadera causa (p. ej. vírica, otras bacterias, protozoos, parásitos) no se ve afectada por los tratamientos de combinación con colistina. Los fracasos del tratamiento podrían comprometer la salud de los potros en estos casos. En el reciente procedimiento de arbitraje bajo el Artículo 35 sobre productos orales con colistina en monoterapia se llegó a la misma conclusión.

Justificación de los productos de combinación de colistina

Se proporcionaron datos reservados, bibliografía científica e informes de expertos en este procedimiento de arbitraje bajo el Artículo 35 para respaldar algunas indicaciones de algunos de los productos incluidos en el ámbito del procedimiento. Además, se pidió a los titulares de la autorización de comercialización que justificasen el beneficio de usar un producto de combinación con colistina frente al uso de monoterapia para el tratamiento de las correspondientes patologías, teniendo en cuenta especialmente la directriz del CVMP sobre los productos farmacéuticos de combinación fija¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

En el caso de las indicaciones no gastrointestinales, existen preocupaciones sobre la falta de justificación de los productos de combinación con colistina. Esto se debe a que colistina no se absorbe en el tubo gastrointestinal después de la administración oral y por lo tanto no contribuye a la eficacia terapéutica global de estas indicaciones. No se pudieron identificar principios terapéuticos válidos para las indicaciones no gastrointestinales y por lo tanto la combinación no ofrece ventajas frente a sus principios activos cuando se usan como principios activos únicos, tal y como se describe en la directriz del CVMP sobre productos farmacéuticos de combinación fija (EMA/CVMP/83804/2005). El resultado final es un uso innecesario de colistina. Si tenemos en cuenta la reciente importancia crítica de colistina en medicina humana, el uso veterinario solo se puede justificar bajo principios de uso prudente, lo que no es el caso en los productos de combinación con colistina para indicaciones no gastrointestinales. Esto representa especialmente una preocupación en el caso de ciertos productos de combinación con colistina (p. ej. colistina y neomicina o colistina y oxitetraciclina) en los que ambos principios activos no se absorben, pero aun así los productos están autorizados actualmente con indicaciones fuera del tubo gastrointestinal.

En el caso de las indicaciones gastrointestinales, también existe la preocupación de si los productos de combinación con colistina son necesarios frente a la monoterapia. Por ejemplo, la situación actual para patógenos gastrointestinales Gram negativos relevantes (p. ej. *E. coli*) en la UE es que las CMI para colistina son muy bajas y las concentraciones de colistina en el colon son muy elevadas (p. ej. 20 veces más que la CMI) de manera que un producto en monoterapia podría ser suficiente para estas indicaciones. La mayoría de los estudios clínicos proporcionados en este procedimiento de arbitraje bajo el Artículo 35 demostraron que los productos en monoterapia tenían la misma eficacia que los productos de combinación con colistina. Los argumentos para las infecciones polimicrobianas fueron teóricos en su mayor parte y los titulares de las autorizaciones de comercialización solo los discutieron en relación con las indicaciones respiratorias y cutáneas. Tal y como se ha comentado anteriormente, esto no es relevante en el caso de los productos de combinación con colistina, ya que colistina no se absorbe en el tubo gastrointestinal y por lo tanto nunca participará en la lucha contra las infecciones polimicrobianas en otros tejidos diana. Los titulares de las autorizaciones de comercialización no identificaron infecciones gastrointestinales polimicrobianas en las especies animales y las indicaciones de sus productos. Los titulares de las autorizaciones de comercialización identificaron la aparición de enfermedades gastrointestinales concurrentes relacionadas con *E. coli* (p. ej. septicemia) como complicaciones de la enfermedad gastrointestinal original, a través de la propagación sistémica directa o la inmunosupresión. No se proporcionaron estudios clínicos específicos para *E. coli* invasiva

¹⁸ CVMP guideline on pharmaceutical fixed combination products (EMA/CVMP/83804/2005)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004645.pdf

secundaria a una enfermedad gastrointestinal. Por lo tanto, no se sabe si un producto de combinación proporciona un valor añadido frente a un producto en monoterapia para esta indicación. Además, no está claro si en el momento de las complicaciones sistémicas por colibacilosis la enfermedad clínica principal sigue siendo la enfermedad gastrointestinal o lo son las complicaciones sistémicas. No se pudieron identificar motivos específicos que hiciesen necesario un producto de combinación con colistina para animales productores de alimentos en la UE, ni por una mejora de la actividad (actividad sinérgica o aditiva) ni por una ampliación del espectro de actividad. Por lo tanto, el CVMP concluyó que no se pudieron respaldar indicaciones gastrointestinales para los productos de combinación con colistina.

Varios titulares de las autorizaciones de comercialización identificaron la sinergia antimicrobiana *in vitro*, que se vio respaldada por publicaciones científicas, basándose tanto en una reducción de la CMI para los patógenos diana en presencia de la combinación con colistina como en un descenso del índice fraccionario de la concentración inhibitoria. Sin embargo, estos estudios *in vitro* son poco fiables puesto que el principal problema del uso de métodos de sensibilidad *in vitro* para establecer la eficacia de las combinaciones de colistina frente a estas bacterias es que la precisión de las distintas técnicas disponibles, como la microdilución del caldo de cultivo, la dilución en agar y Etest, es cuestionable debido a las propiedades catiónicas de colistina¹⁹. Los actuales valores críticos clínicos del Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos están bajo revisión por estos motivos. La prueba de difusión en disco se aplica en todo el mundo de forma rutinaria, pero rara vez es fiable debido a la incapacidad de colistina de difundirse con regularidad en el agar y producir un gradiente de concentración constante. Esto quiere decir que con la falta de unas técnicas estándar internacionales para las pruebas de sensibilidad a colistina, no existen unos estándares acordados para la evaluación *in vitro* de la sinergia de las combinaciones de colistina. No hay datos publicados disponibles que hayan identificado el mecanismo por el que se podría producir sinergia en las combinaciones de colistina. Además, la relevancia clínica de la sinergia con combinaciones de colistina es muy dudosa ya que las concentraciones en el colon de colistina sola son muy superiores a la CMI (p. ej. 20 veces más a la CMI) para *E. coli* y otras bacterias, en monoterapia, por lo que la sinergia *in vitro* de las combinaciones de colistina no tiene un valor clínico añadido. Los conceptos de sinergia de la combinación de colistina son más relevantes en medicina humana, ya que se inyectan dosis bajas de colistina parenteralmente con otros antimicrobianos con el fin de evitar la toxicidad.

En conclusión, los productos de combinación con colistina están destinados a abordar distintas necesidades clínicas frente a los productos en monoterapia. Estas necesidades clínicas adicionales pueden incluir un espectro más amplio de cobertura antimicrobiana en el organismo, para ampliar la cobertura antimicrobiana al resto del organismo además de al tubo gastrointestinal (p. ej. infección gastrointestinal más septicemia), o para conseguir una cobertura antimicrobiana extra dentro del tubo gastrointestinal debido a circunstancias extenuantes (p. ej. resistencia antimicrobiana o infecciones polimicrobianas). Los titulares de las autorizaciones de comercialización no presentaron datos convincentes sobre estos puntos, de ensayos clínicos u otros estudios científicamente aceptables, en relación con escenarios clínicos en los que los productos de combinación de colistina resulten fundamentales para animales productores de alimentos en la UE en comparación con los productos en monoterapia.

¹⁹ Lo-Ten-Foe JR *et al.* 2007 Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, Etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* **51**:3726–30.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Evaluación del beneficio

Los medicamentos veterinarios que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas para administrar oralmente a especies productoras de alimentos son unos antimicrobianos de uso común en medicina veterinaria. En animales de producción, los estreses en neonatos y los relacionados con el destete dan lugar a disbacteriosis y diarrea por *E. coli*, que parecen clínicamente similares. Las cepas más virulentas pueden producir una enfermedad más grave, que puede dar lugar además a septicemia y/o inmunosupresión con el resultado de enfermedad multiorgánica o infecciones polimicrobianas. Se considera que los productos de combinación con colistina desempeñan un papel en estas enfermedades más complejas relacionadas con la producción y hay disponibles estudios clínicos con algunas combinaciones que han demostrado su eficacia en algunas patologías. Además, los datos de farmacovigilancia no han puesto de manifiesto informes de falta de eficacia con los productos de combinación con colistina.

Varios informes científicos y datos de vigilancia en la UE^{17,20} han demostrado de forma continua unos niveles muy bajos de resistencia a colistina en animales productores de alimento, así como niveles inferiores de resistencia a varios otros antimicrobianos que se usan en productos de combinación con colistina, a pesar del uso generalizado de estos productos en la UE durante algunos años.

Evaluación de riesgos

En los últimos cinco años se ha producido un cambio considerable en relación con la importancia de colistina en medicina humana y veterinaria - de ser una molécula que se usaba solo en medicina veterinaria, colistina se ha convertido en una molécula críticamente importante en medicina humana. Con el uso renovado de colistina en medicina humana, especialmente como opción terapéutica de último recurso para tratar infecciones por bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores de lactosa multifármaco-resistentes, extremadamente fármaco-resistentes y totalmente fármaco-resistentes, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, han surgido posibles preocupaciones de salud pública por el uso veterinario continuo de esta sustancia. Hasta hace poco parecía que las preocupaciones por la salud pública eran pequeñas debido a las características conocidas de la resistencia a colistina en medicina veterinaria, incluyendo el hecho de que estas bacterias resistentes a colistina son raras, poseen solo elementos genéticos no transferibles a otras bacterias y son inestables, lo que significa que las bacterias resistentes a colistina no perduran. Históricamente, se pensaba que la inestabilidad de la resistencia a polimixina y la ausencia de transferencia genética horizontal de estas mutaciones reducían el riesgo de una rápida propagación de la resistencia a colistina²¹. Sin embargo, es importante señalar que la resistencia estable a nivel subclínico (heteroresistencia) puede permanecer sin detectar mediante las técnicas convencionales de cultivo/sensibilidad²². Las biopelículas son capas protectoras alrededor de las bacterias que se forman, por ejemplo, en el tubo digestivo como comunidades de biopelícula en las mucosas²³. Hasta hace poco, la resistencia a polimixina había implicado solo mutaciones cromosómicas, pero nunca se había comunicado mediante la transferencia horizontal de genes. Durante un proyecto de vigilancia rutinaria sobre resistencia antimicrobiana en *E. coli* comensal, en animales productores de alimento en China, se demostró que la resistencia a polimixina se debía especialmente al gen *mcr-1* y era mediada por

²⁰ Catry, B *et al.* 2015 Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. *International Journal of Antimicrobial Agents* **46(3)**: 297 – 306.

²¹ Landman D *et al.* 2008 Polymyxins revisited. *Clin Micro-biol Rev* **21**:449–65.

²² Snitkin ES *et al.* 2013 Genomic insights into the fate of colistin resistance and *Acinetobacter baumannii* during patient treatment. *Genome Res* **23**:1155–62.

²³ Fite A *et al.* 2013 Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol* **51**:849–56.

plásmidos²⁴. Además, la presencia de *mcr-1* en aislados de *E. coli* se halló también en 78 (15%) de 523 muestras de productos de carne cruda y en 166 (21%) animales de una muestra de 804 en el período 2011–2014. Esta existencia de *MCR-1* en animales y en bacterias relacionadas con humanos anuncia la aparición en el último grupo de antibióticos, las polimixinas, de resistencia transferible mediada por plásmidos. Desde el descubrimiento en China, la resistencia a colistina en *MCR-1* mediada por plásmidos se ha comunicado en una serie de países en todo el mundo. Por lo tanto, ya no se da el caso de que las bacterias resistentes a colistina en animales no estén relacionadas con la salud pública y el ejemplo hallado en China demuestra que la resistencia transferible a colistina en el gen *mcr-1* puede aparecer en animales productores de alimento y en productos cárnicos y representar potencialmente un riesgo para la salud pública.

El uso de productos de combinación representa un riesgo por el uso innecesario de colistina en casos en los que no se ha demostrado un beneficio adicional, frente al uso de una única sustancia.

En este procedimiento de arbitraje no se evaluaron la calidad, la seguridad para el animal de destino, la seguridad para el usuario, el riesgo medioambiental ni los residuos.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

A la luz del uso renovado de colistina en medicina humana y de su importancia fundamental para la salud pública, es esencial asegurar el uso prudente de la sustancia en medicina veterinaria con el fin de evitar un aumento en el desarrollo de resistencia antimicrobiana. En un procedimiento de arbitraje anterior bajo el Artículo 35 para todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina para administración oral, el Comité acordó una indicación armonizada, la limitación de la duración del tratamiento hasta 7 días y frases de advertencia sobre el uso prudente.

Las mismas consideraciones para los productos de colistina en monoterapia sirven también para los productos que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas. Las indicaciones para prevención y profilaxis ya no se pueden justificar. No se pudieron proporcionar datos reservados o justificaciones válidas para las afirmaciones sobre prevención y profilaxis. Tampoco se pudieron proporcionar datos reservados o justificaciones válidas para respaldar las indicaciones en *Salmonella spp.* La infección gastrointestinal causada por *E. coli* (colibacilosis) no es una enfermedad clínica reconocida en potros o caballos adultos y no se proporcionaron datos para respaldar el uso de colistina en potros, por lo tanto se debe eliminar esta especie de destino. Las indicaciones no gastrointestinales se consideran un uso innecesario de colistina ya que la sustancia no contribuye a ningún efecto terapéutico en otros órganos infectados por infecciones bacterianas. En este contexto, los productos de combinación con colistina no se utilizan bajo principios de uso prudente ni cumplen los criterios que se describen en la directriz de combinaciones fijas para la aprobación de estos productos.

Basándose en la información proporcionada por los titulares de las autorizaciones de comercialización, incluyendo datos reservados, bibliografía científica e informes de expertos, una posible medida de mitigación del riesgo que se consideró en este procedimiento de arbitraje bajo el Artículo 35 fue limitar más el uso de los productos de combinación con colistina, solo al tratamiento de animales individuales, y eliminar las presentaciones de los productos destinados al tratamiento de grupos.

Sin embargo, surgieron cuestiones sobre si las indicaciones gastrointestinales de los productos de combinación con colistina se justifican, cuando sería más prudente utilizar un producto en monoterapia. En la actualidad la situación para los patógenos gastrointestinales Gram negativos relevantes (p. ej. *E. coli*) en la UE es que las CMI de colistina son muy bajas y las concentraciones de colistina en el colon son muy altas (p. ej. 20 veces por encima de la CMI), de manera que un producto

²⁴ Liu YY *et al.* 2015 Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *MCR-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet* **16(2)**:161-8

en monoterapia sería suficiente para estas indicaciones. En la mayoría de los estudios clínicos facilitados en este procedimiento de arbitraje bajo el Artículo 35, los productos en monoterapia demostraron la misma eficacia que los productos de combinación con colistina. No se pudieron identificar motivos específicos que hiciesen necesario un producto de combinación con colistina para animales productores de alimentos en la UE, ni por una mejora de la actividad (actividad sinérgica o aditiva) ni por una ampliación del espectro de actividad. El CVMP consideró que el resultado final de usar productos de combinación con colistina en vez de productos en monoterapia es un uso innecesario de colistina.

Mientras que en los casos que se refieren a otras sustancias que se usan en medicina veterinaria seguía habiendo opciones terapéuticas para medicina humana, en este caso cualquier contribución potencial a la resistencia a colistina en medicina humana relacionada con la cadena alimentaria produciría la falta de opciones terapéuticas para infecciones en humanos frente a bacterias MFR, EFR y TFR. Puesto que se considera que incluso un uso limitado de productos de combinación con colistina da lugar a un uso innecesario de colistina y podría contribuir potencialmente al desarrollo de resistencia antimicrobiana, las medidas que se han comentado más arriba no se consideraron suficientes para mitigar el riesgo identificado. Esto, junto con la falta de estudios clínicos de calidad y de otras pruebas creíbles que confirmen el valor añadido de los productos de combinación de colistina frente a la monoterapia, además de la falta de cumplimiento de los principios de uso prudente y de la directriz del CVMP sobre productos farmacéuticos de combinación fija (EMEA/CVMP/83804/2005), lleva a la conclusión de que no existe una justificación válida para el uso de los productos de combinación con colistina en medicina veterinaria.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo-beneficio

En este procedimiento, se pidió al CVMP que revisase las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas para la administración oral a especies productoras de alimento, con el fin de asegurar el uso responsable de esta sustancia a la hora de proteger la salud animal y limitar la posibilidad de un futuro riesgo para la salud pública.

Se reconoce que los productos de combinación con colistina podrían ser eficaces para el tratamiento y la metafilaxis de las enfermedades gastrointestinales causadas por *E. coli* sensible a ambos principios activos en cochinitos, aves de corral, terneros neonatales y corderos, siempre que la dosis y la duración del tratamiento se ajusten según lo recomendado anteriormente por el CVMP. Sin embargo, no se pudo demostrar ningún beneficio del uso de los productos de combinación con colistina frente a la monoterapia y no se pudieron identificar medidas de mitigación del riesgo factibles para abordar el posible riesgo identificado para la salud humana, ya que incluso un uso limitado de productos de combinación con colistina se consideró un uso innecesario de colistina.

Habiendo considerado todos los datos presentados por escrito, el CVMP concluyó que la relación riesgo-beneficio para todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas para administración oral a especies productoras de alimento es negativa, debido a una falta de relevancia clínica y a la vista de una sobre-exposición a colistina que podría representar un riesgo potencial para la salud humana y animal por una aceleración de la aparición de resistencia a colistina.

Por lo tanto, el CVMP recomendó la retirada de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas de administración oral.

Motivos de la retirada de las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- el CVMP consideró que los titulares de las autorizaciones de comercialización no habían proporcionado datos convincentes, de ensayos clínicos u otros estudios científicamente aceptables, en cuanto a los escenarios clínicos en los que los productos de combinación con colistina serían fundamentales para los animales productores de alimentos en la UE en comparación con los productos en monoterapia;
- el CVMP consideró que incluso un uso limitado de productos de combinación con colistina produce un uso innecesario de colistina y podría contribuir potencialmente al desarrollo de resistencia antimicrobiana;
- el CVMP consideró que el desarrollo de resistencia antimicrobiana a colistina es un riesgo para la salud humana ya que colistina se usa también como tratamiento de último recurso en medicina humana en el contexto del tratamiento de infecciones bacterianas específicas muy resistentes a fármacos;
- el CVMP concluyó que la evaluación riesgo-beneficio de todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas de administración oral es negativa y que los productos podrían representar un riesgo potencial para la salud humana;

el CVMP ha recomendado la retirada de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos veterinarios que contienen colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas de administración oral, tal y como aparece en el Anexo I.