

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Bulgaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Ossitetraciclina cloridrato Colistina solfato	5.0 g 3 500 000 UI	Soluzione orale	Polli e suini	Somministrazione orale
Bulgaria	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprim Colistina solfato	3.75 g 50 MIU	Polvere orale	Polli, conigli, suini, vitelli e agnelli	Somministrazione orale
Croazia	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprim Colistina solfato	3.75 g 50 MIU	Polvere orale	Vitelli, agnelli, capretti, suinetti, pollame e conigli	Orale
Croazia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Colistina solfato	100 g 41.67 g	Soluzione orale	Polli, tacchini	Orale
Cipro	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)	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 mg 500,000 I.U.	Polvere per soluzione orale	Vitelli, ovini, caprini, suini, puledri, polli, tacchini (escluse le galline ovaiole)	Somministrare la dose suddivisa in due somministrazioni giornaliere, disciolte in acqua da bere o latte.

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Cipro	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	11.48 g 4.00 g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Premiscela per alimenti medicamentosi in polvere non solubile, da somministrare per via orale correttamente miscelata nel mangime solido.
Repubblica Ceca	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Polvere per soluzione orale per somministrazione in acqua da bere o nel mangime	Suini, polli (da carne)	Orale
Repubblica Ceca	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Colistina solfato Spiramicina adipato	500 000 IU 650 000 IU	Polvere per soluzione orale	Vitelli, suinetti, puledri, polli	Orale
Repubblica Ceca	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprim Colistina solfato	37.5 mg 500 000 IU/g	Polvere per soluzione orale	Polli	Orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Repubblica Ceca	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 mg/g 600 000 IU/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Francia	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Colistina solfato Spiramicina adipato	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Polvere per uso orale	Bovini, suini, pollame	Uso orale
Francia	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicillina triidrato Colistina solfato	25 mg/g 0.075 MIU/g	Polvere per uso orale	Suini, vitelli	Uso orale
Francia	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicillina triidrato Colistina solfato	1 g/tablet 1 MIU/tablet	Compresa	Vitelli	Uso orale
Francia	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Colistina solfato Eritromicina estolato	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Polvere per uso orale	Agnelli, caprini, suinetti, puledri, vitelli	Uso orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Francia	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Colistina solfato Trimetoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Polvere per uso orale	Agnelli, caprini, conigli, suini, vitelli, pollame	Uso orale
Francia	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Colistina solfato Scopolamina Sulfaguanidina	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pasta per uso orale	Puledri, vitelli	Uso orale
Francia	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Colistina solfato Sulfaguanidina	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Compresa	Agnelli, caprini, vitelli	Uso orale
Francia	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Colistina solfato Neomicina solfato	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Polvere per uso orale	Agnelli, caprini, conigli, suini, vitelli, pollame	Uso orale
Francia	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Colistina solfato Ossitetraciclina cloridrato	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, vitelli	Uso orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Francia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicillina triidrato Colistina solfato	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Polvere per uso orale	Agnelli, caprini, vitelli, pollame	Uso orale
Francia	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Colistina solfato Sulfadimetossina	700 000 IU/g 210 mg/g	Premiscela	Agnelli, vitelli	Uso orale
Francia	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistina solfato Sulfametossipiridazina	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Compresa	Agnelli, cani, puledri, vitelli	Uso orale
Ungheria	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini, polli	Somministrazione in acqua da bere
Ungheria	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 g/kg 600 MIU/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Somministrazione con il mangime

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Ungheria	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprim Colistina solfato	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Polvere per soluzione orale	Bovini (vitelli), ovini (agnelli), suini e polli, conigli, caprini	Somministrazione in acqua da bere
Italia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	115 mg/g 40 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli (escluse galline ovaiole in ovodeposizione)	Orale
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 g/kg 600 MIU/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Italia	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	115 g/kg 40 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxiciclina iclato Colistina solfato	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, conigli	Orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Italia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli (tranne galline che producono uova per consumo umano)	Orale
Italia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Polvere per soluzione orale	Vitelli, ovini e caprini, suini, pony, polli, tacchini (escluse galline)	Orale
Italia	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	500 mg/g 200 mg/g	Polvere orale per somministrazione in acqua da bere o mangime liquido	Vitelli, suini, polli (escluse galline ovaiole), tacchini	Orale
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomicina solfato Colistina solfato	200 mg/g 20 000 IU/g	Polvere orale per somministrazione in acqua da bere o mangime liquido	Vitelli, suinetti, polli da carne e tacchini	Orale
Italia	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 mg/g 40 mg/g	Polvere orale	Suini	Uso orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Italia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 mg/g 800 000 IU/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli (tranne galline che producono uova per consumo umano)	Orale
Lettonia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Colistina solfato	100 g 41.67 g	Soluzione per uso orale	Polli, tacchini	Uso orale
Lituania	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Soluzione orale solubile in acqua	Suini, polli	Orale
Lituania	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetoprim Colistina solfato	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Polvere orale	Vitelli, agnelli, capretti, suinetti, pollame e conigli	Orale
Lituania	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Spiramicina adipato Colistina solfato	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Polvere orale	Vitelli, agnelli, capretti, puledri, suinetti, pollame e conigli	Orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Lussemburgo	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Eritromicina estolato Colistina solfato	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Polvere per uso orale	Agnelli, caprini, suinetti, puledri, vitelli	Uso orale
Lussemburgo	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistina solfato Sulfametossipiridazina	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Compresa	Agnelli, cani, puledri, vitelli	Uso orale
Paesi Bassi	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	150 mg/g 500 000 IU/g	Polvere per uso orale in acqua da bere	Suini	Orale in acqua da bere
Polonia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	150 mg/g 500 000 IU/g	Polvere per soluzione orale	Suini	Uso orale
Polonia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 mg/g 500 000 IU/g	Polvere per somministrazione in acqua da bere o latte	Bovini, polli, suini	Uso orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Polonia	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Polvere per soluzione orale	Polli, suini	Uso orale
Polonia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramicina adipato Colistina solfato	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Polvere per somministrazione in acqua da bere	Bovini, polli, suini	Uso orale
Portogallo	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	Ampicillina triidrato Colistina solfato	0.7 g 1 500 000 IU	Polvere per sospensione orale per somministrazione in acqua da bere	Vitelli e agnelli	Orale

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Portogallo	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	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	116 g/kg 40 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Portogallo	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)	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 mg/g 40 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini e polli (eccetto galline ovaiole)	Orale
Romania	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxiciclina iclato Colistina solfato	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premiscela	Suini	Miscelato nei mangimi

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Romania	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	100 mg/g 600 000 IU/g	Premiscela	Suini	Miscelato nei mangimi
Romania	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprim Colistina solfato	37.5 mg 500 000 IU	Polvere per soluzione orale	Vitelli, agnelli, capretti, suini, conigli e pollame	Somministrazione orale in acqua da bere o mangime liquido
Romania	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Ossitetraciclina cloridrato Colistina solfato	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Compresse	Pollame (urogalli e palmipedi)	Somministrazione orale individuale
Romania	Lavet Pharmecuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Polvere per soluzione orale	Suini, polli	Somministrazione orale in acqua da bere
Slovacchia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Polvere orale	Suini, vitelli, pollame (polli, tacchini), piccioni	Somministrazione orale, dopo integrazione nel mangime

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Slovacchia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Somministrazione orale, dopo integrazione nel mangime
Slovacchia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicillina triidrato Colistina solfato	575 mg/g 81 mg/g	Polvere per soluzione orale	Suini, vitelli, pollame (polli, tacchini), piccioni	Somministrazione orale in acqua da bere
Slovacchia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Colistina solfato Sulfadimidina sodica Trimetoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Polvere per soluzione orale	Polli da carne, suini, conigli, vitelli	Somministrazione orale in acqua da bere
Slovacchia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Clortetraciclina cloridrato Colistina solfato	120 mg/g 120 000 IU/g	Polvere per soluzione orale	Suini, vitelli, pollame (polli)	Somministrazione orale in acqua da bere
Spagna	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicillina triidrato Colistina solfato	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Polvere orale	Agnelli	Somministrazione in acqua da bere

Stato Membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	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	Neomicina solfato Colistina solfato	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Soluzione per somministrazione in acqua da bere	Suini da ingrasso	Somministrazione in acqua da bere

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Riassunto generale della valutazione scientifica di tutti i medicinali veterinari contenenti colistina in associazione con altri agenti antimicrobici per somministrazione orale (vedere Allegato I)

1. Introduzione

La colistina è un agente antibatterico cationico lipopeptidico formato da più componenti, ottenuto da colture di *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. In medicina veterinaria è normalmente utilizzata come sale solfato per preparazioni per uso orale e come metansolfonato per somministrazione parenterale. Appartiene alla classe terapeutica delle polimixine ed è identica alla polimixina E. La colistina è utilizzata per il trattamento e la prevenzione di malattie causate da batteri sensibili (per es. *Escherichia coli*) in suini, pollame, conigli, bovini, ovini e caprini. Associazioni di colistina e altri antimicrobici sono disponibili per trattamenti di gruppo delle infezioni gastrointestinali e respiratorie in animali destinati alla produzione alimentare in alcuni Stati membri dell'UE. Sono disponibili anche prodotti per la somministrazione parenterale, intramammaria e intrauterina, che non rientrano nell'ambito di questo deferimento. La colistina è utilizzata anche in medicina umana.

Alla luce dell'aumento della resistenza batterica agli antimicrobici, sono in corso discussioni a livello sia europeo che internazionale su come contenere e minimizzare questo fenomeno a beneficio della salute umana e animale. In seguito a una richiesta della Commissione europea, nel luglio 2013 il CVMP e il CHMP hanno adottato un parere scientifico e considerazioni dettagliate in merito alla colistina¹. Questo parere ha riesaminato criticamente le informazioni sull'uso della colistina in animali destinati alla produzione alimentare nell'UE, il suo effetto sullo sviluppo della resistenza a questa categoria di agenti antimicrobici in specie batteriche rilevanti per la salute umana e animale e il possibile impatto sulla stessa salute umana e animale.

Sullo stato della colistina come antimicrobico d'importanza critica in medicina umana, il parere afferma:

"Non sono stati segnalati casi di trasferimento della resistenza, né mediante elementi genetici mobili (quali plasmidi) tra batteri né dagli animali all'uomo."

*"Tuttavia, le infezioni nosocomiali gravi dovute a batteri Gram-negativi multiresistenti (multidrug-resistant, MDR) sono ora responsabili di un livello elevato di morbilità e mortalità nell'uomo. Pertanto, la colistina è oggi un farmaco di ultima istanza in medicina umana per il trattamento delle infezioni causate dagli MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ed *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), nelle quali la mortalità può essere estremamente elevata."*

Per le associazioni di colistina con altri antimicrobici, il parere indica che *"Le autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali devono essere riviste e, a meno che non possa essere fornita una solida giustificazione del fatto che l'associazione è in linea con i principi di un uso responsabile, i medicinali in associazione devono essere ritirati."*

Considerando il significativo numero di medicinali contenenti colistina autorizzati nell'UE, è stato ritenuto appropriato seguire un approccio graduale basato sul rischio per la revisione del riassunto

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

delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti colistina. Tenendo conto delle informazioni disponibili nelle relazioni della Sorveglianza europea del consumo di antimicrobici quali medicinali veterinari dell'EMA² sulle vendite di antimicrobici, del numero di autorizzazioni all'immissione in commercio per forma farmaceutica/via di somministrazione e tipo di uso, i medicinali contenenti esclusivamente colistina per somministrazione orale (trattamento di gruppo) sono stati considerati una priorità.

Nel maggio 2014 la Commissione europea ha avviato una procedura di deferimento, ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE, per tutti i medicinali veterinari contenenti colistina come unico principio attivo per somministrazione orale a specie destinate alla produzione alimentare (EMA/V/A/106). La procedura si è conclusa e il 16 marzo 2015 la Commissione europea ha adottato una decisione³ che limita le indicazioni, le specie di destinazione e la durata del trattamento dei medicinali interessati, oltre a imporre di aggiungere alle informazioni sul prodotto avvertenze sull'uso prudente.

Nella summenzionata decisione della Commissione si afferma che, in linea con l'approccio graduale convenuto, *"Le associazioni di colistina con un'altra sostanza antimicrobica e la somministrazione non per via orale di medicinali contenenti colistina possono essere trattate in una fase successiva, dopo il completamento della presente procedura di deferimento."*

Considerate le preoccupazioni di cui sopra e in linea con le summenzionate raccomandazioni di cui al parere scientifico fornito da EMA/CVMP/CHMP alla Commissione europea, come passo successivo, al Comitato è stato richiesto di riesaminare le autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali veterinari contenenti colistina in associazione con altre sostanze antimicrobiche per somministrazione orale a specie destinate alla produzione alimentare per garantire un uso responsabile della sostanza al fine di proteggere la salute degli animali e limitare la possibilità di rischi per la salute pubblica in futuro.

2. Discussione dei dati disponibili

Introduzione

L'effetto battericida della colistina (e della polimixina B) è il risultato di un'interazione con i cationi bivalenti della membrana esterna dei batteri, che causa una rottura della struttura della cellula, la fuoriuscita del suo contenuto e, di conseguenza, la lisi cellulare⁴. L'attività ad ampio spettro della colistina contro i batteri Gram-negativi implica il legame al lipide A, a cui si ancora il lipopolisaccaride e che rappresenta il principale costituente della membrana esterna di molti batteri⁵. Le polimixine sono particolarmente attive contro una vasta gamma di specie di bacilli Gram-negativi (per es. *E. coli*, le specie di *Salmonella* e *P. aeruginosa*), inclusi quelli che dimostrano resistenza ai carbapenemi, e contro determinate specie di *Mycobacterium*. Le polimixine non hanno un'azione clinicamente utile contro i batteri Gram-positivi, i cocci Gram-negativi, gli anaerobi e i mollicutes, comprese le specie di

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.

*Mycoplasma*⁶. Inoltre, la colistina non ha attività terapeutica contro le specie intrinsecamente resistenti, tra cui i generi *Serratia*, *Stenotrophomonas* e *Proteus*⁷.

La colistina è utilizzata sia in medicina umana che veterinaria fin dagli anni '50 del secolo scorso⁸. Per gli animali destinati alla produzione alimentare nell'UE/SEE oggi giorno, studi sul campo hanno mostrato che è utilizzata principalmente nei suini, anche per trattamenti di gruppo e per la prevenzione della diarrea causata da *E. coli* e dalle specie di *Salmonella*, come trattamento di prima scelta per la diarrea neonatale causata da *E. coli* in suinetti⁹ e vitelli¹⁰, oltre che come terapia contro la colibacillosi in forma lieve nel pollame¹¹. Per quanto riguarda il peso totale degli animali "a rischio" di trattamento nei 26 paesi dell'UE/SEE per i quali erano disponibili dati sulle vendite di medicinali veterinari¹², le polimixine erano al quinto posto tra gli antimicrobici più venduti (6 %), dopo tetracicline (37 %), penicilline (24 %), sulfamidici (10 %) e macrolidi (7 %). La vasta maggioranza del consumo di polimixine negli animali destinati alla produzione alimentare è rappresentata dalla colistina per somministrazione orale, in una varietà di formulazioni differenti (ad es. premiscela, polvere, soluzioni orali). Le vendite dei prodotti di associazione contenenti colistina costituiscono meno del 10 % delle vendite totali di colistina (ESVAC, dati non pubblicati).

In medicina umana, una recente crescita globale dei batteri Gram-negativi multiresistenti (MDR), estensivamente resistenti (XDR, extensively drug-resistant) e pan-resistenti (PDR, pandrug-resistant)¹³ ha costretto i medici a reintrodurre il trattamento sistemico tossico con colistina sotto forma di profarmaco inattivo meno tossico, la colistina metansolfonato, come antimicrobico di ultima istanza per le infezioni provocate da tali batteri, che sono frequentemente causa di infezioni ospedaliere¹⁴. Le infezioni nell'uomo dovute a questi batteri ad alta resistenza sono associate a livelli più elevati di morbilità e mortalità nei pazienti, costi più alti e una degenza ospedaliera più lunga¹⁵. Di conseguenza, la colistina è ricomparsa come opzione terapeutica di ultima istanza per il trattamento di infezioni da bacilli Gram-negativi lattosio fermentanti e non fermentanti, MDR, XDR e PDR, tra cui *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Alla luce dell'importanza critica che la colistina ha assunto in medicina umana, è tempo di rivalutare l'impatto sulla salute pubblica dell'uso attuale e futuro dei medicinali a base di colistina negli animali. Questa necessità è stata supportata da un gruppo di esperti *ad hoc* recentemente incaricato dall'UE di analizzare la resistenza antimicrobica (AMEG) e da una recente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 sui medicinali veterinari contenenti colistina come unico principio attivo per somministrazione orale. Si tratta di una situazione molto diversa in Europa, in quanto la colistina è stata tradizionalmente utilizzata esclusivamente in medicina veterinaria e non aveva una rilevanza critica per la salute umana.

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.

Precedenti conclusioni del CVMP applicabili ai prodotti di associazione contenenti colistina

Nella procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 di cui sopra (EMA/V/A/106) per tutti i medicinali veterinari contenenti colistina come unico principio attivo per somministrazione orale a specie destinate alla produzione alimentare, il CVMP ha raggiunto determinate conclusioni (di seguito descritte) relativamente ad alcune indicazioni, dosaggi e specie di destinazione, che si applicherebbero anche ai prodotti di associazione contenenti colistina.

Nella procedura in questione non sono stati presentati dati o evidenze per l'indicazione di salmonellosi in nessuna specie di destinazione. Nei paesi dell'UE sono stati avviati programmi specifici di controllo per la salmonellosi negli animali destinati alla produzione alimentare. A seguito della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 per i medicinali veterinari contenenti colistina come unico principio attivo (EMA/V/A/106), la colistina non è più raccomandata per il trattamento delle infezioni gastrointestinali causate da specie di *Salmonella* a causa di una valutazione rischio/beneficio negativa. La stessa conclusione si applica alle indicazioni dei prodotti di associazione contenenti colistina per le specie di *Salmonella*. Il rischio per la salute pubblica individuato consiste nel fatto che il trattamento delle infezioni cliniche o subcliniche da *Salmonella* per ridurre il numero di batteri può interferire con i programmi¹⁶ di controllo dell'UE e, di conseguenza, compromettere la salute pubblica e la sicurezza alimentare. Inoltre, alcuni sottotipi di *Salmonella* hanno una sensibilità ridotta alla colistina. Un recente articolo ha individuato un altro rischio relativamente ai medicinali contenenti colistina e alle specie di *Salmonella*.¹⁷ Specificamente, nei paesi dell'UE con un consumo accertato più elevato di medicinali contenenti colistina, le distribuzioni della concentrazione inibitoria minima (MIC) erano superiori per le specie di *Salmonella* isolate da suini e polli, con una percentuale di resistenti fino al 77 %. Le specie di *Salmonella* con MIC elevate per la colistina possono rappresentare un rischio per la salute pubblica.

La precedente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 ha altresì confermato una dose giornaliera di 100 000 UI di colistina per kg di peso corporeo per vitelli, agnelli e suini e una dose giornaliera di 75 000 UI di colistina per kg di peso corporeo nel pollame per 3-5 giorni consecutivi. Inoltre, la dose proposta di 50 000 UI per kg di peso corporeo due volte al giorno è stata ritenuta ragionevole. Nel presente deferimento ai sensi dell'articolo 35, sono stati identificati numerosi medicinali veterinari di associazione contenenti colistina in dosi inferiori a 50 000 UI per kg di peso corporeo. Non sono stati presentati studi clinici né giustificazioni per il sottodosaggio, che può costituire un rischio per la salute pubblica favorendo la proliferazione dei batteri resistenti alla colistina.

Alcuni dei medicinali oggetto di questa procedura di deferimento sono indicati per l'uso nei puledri. L'infezione gastrointestinale da *E. coli* (colibacillosi) non è una patologia riconosciuta nei puledri o nei cavalli adulti. La colibacillosi non è un termine utilizzato in medicina equina, mentre viene adoperato per suini, pollame e ruminanti. La colibacillosi è un'infezione del colon causata da enterobatteriacee, specialmente *E. coli*, che provoca sintomi quali diarrea e altre manifestazioni nel pollame. La setticemia da *E. coli* è una malattia riconosciuta nei puledri appena nati che, talvolta, si manifesta con diarrea e altri sintomi. La letteratura scientifica attuale non supporta l'uso di prodotti di associazione contenenti colistina nei puledri perché potrebbero disturbare l'equilibrio della microflora gastrointestinale, portando a colite da antimicrobici con esiti fatali noti, tipicamente associata a *Clostridium difficile*. Di conseguenza, l'uso della colistina nei puledri è considerato un rischio grave per la sicurezza degli animali di destinazione e i puledri non possono essere considerati una specie animale di destinazione per i prodotti di associazione contenenti colistina. Il rischio individuato mantenendo questa indicazione è che si favorisca il trattamento di una patologia non identificata, con conseguente insuccesso della

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

terapia in quanto la vera causa (per es. virale, altri batteri, protozoi, parassiti) non è colpita dai trattamenti combinati a base di colistina. L'insuccesso del trattamento potrebbe compromettere la salute dei puledri in questi casi. La recente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 relativa ai medicinali orali contenenti colistina come unico principio attivo ha prodotto la medesima conclusione.

Giustificazione dei prodotti di associazione contenenti colistina

Nell'ambito di questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 sono stati prodotti dati proprietari, riferimenti scientifici e relazioni di esperti a supporto di alcune indicazioni per alcuni dei medicinali in oggetto. Inoltre, ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stato chiesto di giustificare i benefici dell'utilizzo di un prodotto di associazione contenente colistina rispetto all'uso in monoterapia per il trattamento delle rispettive condizioni, particolarmente in riferimento alle linee guida del CVMP sui prodotti farmaceutici a combinazione fissa¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Per le indicazioni non gastrointestinali, esistono preoccupazioni sulla mancanza di una giustificazione per i prodotti di associazione contenenti colistina. Questo perché la colistina non viene assorbita nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale e quindi non contribuisce all'efficacia terapeutica complessiva in tali indicazioni. Non è stato possibile identificare principi terapeutici validi per le indicazioni non gastrointestinali e, di conseguenza, l'associazione non offre alcun vantaggio rispetto ai singoli principi attivi utilizzati in monoterapia, come descritto nelle linee guida del CVMP sui prodotti farmaceutici a combinazione fissa (EMA/CVMP/83804/2005). Il risultato finale è un uso non necessario della colistina. Considerata la recente importanza critica della colistina in medicina umana, l'uso veterinario può essere giustificato solamente se in conformità con i principi di un uso prudente, che non include i prodotti di associazione contenenti colistina per indicazioni non gastrointestinali. Questo è un problema che riguarda soprattutto determinati prodotti di associazione contenenti colistina (per es. colistina e neomicina o colistina e ossitetraciclina), in cui entrambi i principi attivi non vengono assorbiti, ma che sono comunque attualmente autorizzati per indicazioni non gastrointestinali.

Anche per le indicazioni gastrointestinali sussistono dubbi sulla necessità dei prodotti di associazione contenenti colistina rispetto alla monoterapia. Per esempio, l'attuale preoccupazione per quanto riguarda i patogeni gastrointestinali Gram-negativi (per es. *E. coli*) nell'UE è che le MIC per la colistina sono molto basse e le concentrazioni coloniche di colistina molto elevate (per es. 20 volte la MIC); di conseguenza, i medicinali monoterapici potrebbero essere sufficienti in tali indicazioni. La maggior parte degli studi clinici presentati in questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 hanno dimostrato che i medicinali monoterapici hanno la stessa efficacia dei prodotti di associazione contenenti colistina. Le obiezioni relative alle infezioni polimicrobiche erano prevalentemente teoriche e prodotte dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio soltanto per le indicazioni respiratorie e cutanee. Come precedentemente indicato, ciò non ha alcuna rilevanza clinica per quanto riguarda i prodotti di associazione contenenti colistina, in quanto la colistina non viene assorbita nel tratto gastrointestinale e, quindi, non contribuirà mai a contrastare le infezioni polimicrobiche in altri tessuti target. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non hanno individuato infezioni gastrointestinali polimicrobiche per le specie animali né elencato le indicazioni per i loro medicinali. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno individuato patologie gastrointestinali concomitanti correlate a *E. coli* (per es. setticemia) come complicanze derivanti dalla patologia gastrointestinale originaria per diffusione sistemica diretta o immunosoppressione. Non sono stati presentati studi clinici specifici a supporto di infezioni da *E. coli* invasive secondarie a malattia gastrointestinale. Di conseguenza, non è noto se un prodotto di associazione offra un valore aggiunto rispetto alla monoterapia per questa indicazione. Inoltre, non è chiaro se, alla comparsa delle complicanze sistemiche da colibacillosi, la patologia principale sia ancora costituita dalla malattia gastrointestinale oppure dalle complicanze sistemiche. Non è stato possibile identificare nessuna

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

ragione specifica per la necessità di un prodotto di associazione contenente colistina per gli animali destinati alla produzione alimentare nell'UE, né in termini di una maggiore attività (sinergica o additiva) né in termini di un più ampio spettro d'azione. Pertanto, il CVMP ha concluso che i prodotti di associazione contenenti colistina non sono giustificati per nessuna indicazione gastrointestinale.

Numerosi titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno individuato una sinergia antimicrobica *in vitro*, supportata da pubblicazioni scientifiche, basata sia su una riduzione della MIC per i patogeni target in presenza di associazioni contenenti colistina sia su una riduzione dell'indice di concentrazione inibitoria frazionata. Tuttavia, questi studi *in vitro* non sono affidabili in quanto il principale problema correlato all'utilizzo *in vitro* di metodi di sensibilità per stabilire l'efficacia antibatterica delle associazioni contenenti colistina è rappresentato dal fatto che l'accuratezza delle differenti tecniche disponibili, quali microdiluizione in brodo, diluizione su agar ed E-test, è dubbia a causa delle proprietà cationiche della colistina¹⁹. Gli attuali valori soglia clinici stabiliti dal Comitato europeo sui test di sensibilità antimicrobica per le enterobatteriacee sono in corso di revisione a causa di questi problemi. Il test per diffusione su disco è un metodo di routine applicato in tutto il mondo, ma raramente affidabile a causa dell'incapacità della colistina di diffondersi in agar e produrre un gradiente di concentrazione costante. Ciò significa che, in assenza di tecniche standard internazionali per i test di sensibilità alla colistina, non esistono standard convenuti per la valutazione *in vitro* della sinergia delle associazioni contenenti colistina. Non vi sono dati pubblicati sull'identificazione del meccanismo che potrebbe essere alla base della sinergia di dette associazioni contenenti colistina. Inoltre, la rilevanza clinica delle stesse è molto incerta perché le concentrazioni coloniche della colistina in monoterapia sono talmente superiori alla MIC (per es. di 20 volte) per *E. coli* e altri batteri, che non vi è un valore clinico aggiunto per la sinergia delle associazioni contenenti colistina *in vitro*. La questione della sinergia delle associazioni contenenti colistina è più rilevante in medicina umana, in quanto basse dosi di colistina vengono iniettate per via parenterale insieme ad altri antimicrobici per evitare tossicità.

In conclusione, i prodotti di associazione contenenti colistina sono destinati a soddisfare differenti necessità cliniche rispetto ai medicinali monoterapici. Queste necessità cliniche aggiuntive possono includere una copertura antimicrobica a più ampio spettro al fine di estenderla al resto dell'organismo, oltre che al tratto gastrointestinale (per es. infezione gastrointestinale più setticemia), o di garantire una copertura antimicrobica aggiuntiva all'interno del tratto gastrointestinale a causa di circostanze che possano attenuare l'efficacia del prodotto (per es. resistenza antimicrobica o infezioni polimicrobiche). In merito a questi punti, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non hanno fornito dati convincenti, in termini di sperimentazioni cliniche o altri studi scientificamente accettabili, per quanto riguarda gli scenari clinici in cui i prodotti di associazione contenenti colistina sono essenziali per gli animali destinati alla produzione alimentare nell'UE rispetto ai medicinali monoterapici.

3. Valutazione rischi/benefici

Valutazione dei benefici

I medicinali veterinari contenenti colistina in associazione con altri antimicrobici per somministrazione orale alle specie destinate alla produzione alimentare costituiscono antimicrobici comunemente utilizzati in medicina veterinaria. Negli animali destinati alla produzione alimentare, gli stress nei neonati e quelli correlati allo svezzamento causano disbatteriosi e diarrea da *E. coli*, che hanno caratteristiche cliniche simili. Ceppi più virulenti all'origine di patologie più gravi possono provocare anche setticemia e/o immunosoppressione, con conseguenti patologie multi-organo o infezioni polimicrobiche. È stato osservato che i prodotti di associazione contenenti colistina rivestono un ruolo in queste patologie più complesse correlate alla produzione e per alcune di tali associazioni sono

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.

disponibili studi clinici che ne hanno dimostrato l'efficacia per determinate affezioni. Inoltre, i dati di farmacovigilanza non hanno rivelato segnalazioni di mancanza di efficacia per i prodotti di associazione contenenti colistina.

Numerose relazioni scientifiche e i dati sulla sorveglianza dell'UE¹⁷²⁰ hanno dimostrato un livello continuo molto basso di resistenza alla colistina negli animali destinati alla produzione alimentare, oltre a una riduzione della resistenza ad altri antimicrobici impiegati in prodotti di associazione contenenti colistina, nonostante l'ampio utilizzo di tali medicinali nell'UE per alcuni anni.

Valutazione dei rischi

Negli ultimi cinque anni l'importanza della colistina in medicina umana e veterinaria è notevolmente cambiata: da molecola impiegata esclusivamente in campo veterinario, è diventata una molecola di importanza critica in medicina umana. Con questo nuovo utilizzo della colistina in medicina umana, specialmente come opzione terapeutica di ultima istanza per il trattamento di infezioni da bacilli Gram-negativi lattosio fermentanti e non fermentanti, multiresistenti (MDR), estensivamente resistenti (XDR) e pan-resistenti (PDR), tra cui *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, l'uso veterinario protratto della sostanza potrebbe comportare problemi per la salute pubblica. Fino a poco tempo fa si riteneva che i rischi per la salute pubblica fossero ridotti in virtù delle note caratteristiche di resistenza alla colistina identificate in medicina veterinaria, compreso il fatto che questi batteri resistenti sono rari, possiedono solo elementi genetici non trasferibili ad altri batteri e sono instabili, il che significa che i batteri resistenti alla colistina non sono persistenti. Storicamente, si considerava che questa instabilità della resistenza alle polimixine e l'assenza di un trasferimento genico orizzontale di tali mutazioni riducessero il rischio di una rapida diffusione della resistenza alla colistina²¹. Tuttavia, è importante notare che la resistenza stabile a livello subclinico (eteroresistenza) può non essere rilevata dalle tecniche di coltura/sensibilità convenzionali²². I biofilm sono strati protettivi che si formano attorno ai batteri, per esempio nel tratto digerente, sotto forma di comunità di biofilm a livello della mucosa²³. Fino a poco tempo fa, la resistenza alle polimixine era ascritta solo a mutazioni cromosomiche e non erano mai stati descritti casi dovuti a trasferimento genico orizzontale. Durante un progetto di sorveglianza di routine sulla resistenza antimicrobica in popolazioni commensali di *E. coli* in animali destinati alla produzione alimentare in Cina, è stato evidenziato che la resistenza alle polimixine era unicamente dovuta al gene *mcr-1* tramite un meccanismo mediato da plasmidi²⁴. Inoltre, la presenza di questo vettore di *mcr-1* in isolati di *E. coli* è stata registrata in 78 (15 %) dei 523 campioni di prodotti a base di carne cruda e in 166 (21 %) degli 804 animali testati tra il 2011 e il 2014. Questa comparsa di *MCR-1* in batteri presenti negli animali e nell'uomo preannuncia il superamento dell'ultima classe di antibiotici, le polimixine, a causa del possibile trasferimento della resistenza mediato da plasmidi. Dalla scoperta in Cina, la resistenza alla colistina mediata da plasmidi *MCR-1* è stata segnalata in vari paesi in tutto il mondo. A questo punto, non è più possibile ritenere che l'esistenza di batteri resistenti alla colistina negli animali non abbia conseguenze sulla salute pubblica e l'esempio della Cina dimostra che la resistenza alla colistina attraverso il gene trasferibile *mcr-1* può manifestarsi negli animali destinati alla produzione alimentare e nei prodotti a base di carne, costituendo un rischio potenziale per la salute pubblica.

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.

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

L'utilizzo di prodotti di associazione espone al rischio di uso non necessario della colistina in casi in cui non sono stati dimostrati benefici aggiuntivi rispetto all'uso di una sola sostanza.

Qualità, sicurezza per gli animali di destinazione, sicurezza per l'utilizzatore, rischio ambientale e residui non sono stati valutati in questa procedura di deferimento.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Alla luce del rinnovato uso della colistina in medicina umana e della sua importanza critica per la salute pubblica è quindi fondamentale assicurare un uso prudente della sostanza in medicina veterinaria, per evitare un aumento dello sviluppo di resistenza antimicrobica. In una precedente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 per tutti i medicinali veterinari contenenti colistina per somministrazione orale, il Comitato ha convenuto sull'adozione di un'indicazione armonizzata, una limitazione della durata del trattamento a un massimo di 7 giorni e frasi di avvertenza sull'uso prudente.

Le stesse considerazioni adottate per i medicinali a base di colistina in monoterapia si applicano anche ai prodotti contenenti colistina in associazione con altri antimicrobici. Le indicazioni per la prevenzione e la profilassi non sono più giustificabili: non è stato possibile ottenere dati proprietari o giustificazioni valide a supporto delle stesse. Inoltre, non è stato possibile ottenere dati proprietari o giustificazioni valide a supporto delle indicazioni per le *specie di Salmonella*. L'infezione gastrointestinale causata da *E. coli* (colibacillosi) non è una patologia clinica riconosciuta nei puledri o nei cavalli adulti e non sono stati forniti dati a supporto dell'uso della colistina nei puledri, pertanto queste specie di destinazione devono essere eliminate. Le indicazioni non gastrointestinali sono considerate un uso non necessario della colistina in quanto la sostanza non apporta nessun beneficio terapeutico agli altri organi colpiti da infezioni batteriche. In tale contesto, i prodotti di associazione contenenti colistina non rispondono ai principi dell'uso prudente e non sono in linea con i criteri enunciati nelle linee guida relative alle associazioni fisse per l'approvazione di tali medicinali.

Sulla base delle informazioni fornite dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, che comprendono dati proprietari, riferimenti scientifici e relazioni degli esperti, una possibile misura per la mitigazione del rischio presa in considerazione in questo deferimento ai sensi dell'articolo 35 è stata l'ulteriore limitazione dell'impiego dei prodotti di associazione contenenti colistina esclusivamente al trattamento di singoli animali e l'eliminazione delle formulazioni destinate al trattamento di gruppo.

Ciononostante, è stato sollevato il dubbio se le indicazioni gastrointestinali per i prodotti di associazione contenenti colistina siano giustificate quando sarebbe più prudente utilizzare un medicinale in monoterapia. Attualmente, lo stato dei patogeni gastrointestinali Gram-negativi rilevanti (per es. *E. coli*) nell'UE è che le MIC per la colistina sono molto basse e le concentrazioni coloniche molto elevate (per es. 20 volte la MIC) e quindi un prodotto in monoterapia sarebbe sufficiente per queste indicazioni. Nella maggior parte degli studi clinici presentati nella presente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35, i medicinali monoterapici hanno dimostrato la stessa efficacia dei prodotti di associazione contenenti colistina. Non è stato possibile identificare nessuna ragione specifica per la necessità di ricorrere a un prodotto di associazione contenente colistina per gli animali destinati alla produzione alimentare nell'UE, né in termini di una maggiore attività (sinergica o additiva) né in termini di un più ampio spettro d'azione. Il CVMP ha considerato che il risultato finale dell'impiego di prodotti di associazione contenenti colistina al posto della monoterapia rappresenti un uso non necessario della sostanza.

Mentre nel caso di altre sostanze utilizzate in medicina veterinaria vi erano ancora opzioni terapeutiche per la medicina umana, in questo caso ogni potenziale contributo della catena alimentare alla resistenza alla colistina in medicina umana determinerebbe l'assenza di opzioni terapeutiche contro le infezioni da batteri MDR, XDR e PDR nell'uomo. Poiché si ritiene che anche un uso limitato dei prodotti

di associazione contenenti colistina porti a un uso non necessario della colistina e potrebbe contribuire allo sviluppo di resistenza antimicrobica, le misure precedentemente discusse non sono state considerate sufficienti per mitigare il rischio individuato. Questa considerazione, insieme alla mancanza di studi clinici di qualità e di altre prove attendibili che corroborino il valore aggiunto dei prodotti di associazione contenenti colistina rispetto alla monoterapia, in combinazione con il mancato rispetto dei principi di uso prudente e delle linee guida del CVMP sui prodotti farmaceutici a combinazione fissa (EMA/CVMP/83804/2005), ha portato alla conclusione che non sussista una giustificazione valida per l'utilizzo dei prodotti di associazione contenenti colistina in medicina veterinaria.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

Nella presente procedura, al CVMP è stato richiesto di rivedere le autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali veterinari contenenti colistina in associazione con altre sostanze antimicrobiche per somministrazione orale a specie destinate alla produzione alimentare per garantire un uso responsabile della sostanza al fine di proteggere la salute degli animali e limitare la possibilità di rischi per la salute pubblica in futuro.

È stato riconosciuto che i prodotti di associazione contenenti colistina potrebbero essere efficaci per il trattamento e la metafilassi delle malattie gastrointestinali causate da *E. coli* sensibile a entrambi i principi attivi in suinetti, pollame, vitelli e agnelli appena nati, purché la dose e la durata del trattamento siano aggiustati in base alle precedenti raccomandazioni del CVMP. Tuttavia, non è stato possibile dimostrare alcun beneficio dei prodotti di associazione contenenti colistina rispetto alla monoterapia né individuare misure di mitigazione del rischio attuabili per contrastare il potenziale rischio identificato per la salute pubblica, in quanto anche un utilizzo limitato dei prodotti di associazione contenenti colistina è stato considerato un uso non necessario della sostanza.

Dopo aver considerato tutti i dati presentati in forma scritta, il CVMP è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici per tutti i medicinali veterinari contenenti colistina in associazione con altri antimicrobici da somministrare per via orale a specie destinate alla produzione alimentare è negativo, a causa di una mancanza di rilevanza clinica e alla luce della sovraesposizione alla colistina, che potrebbe costituire un potenziale rischio per la salute umana e animale a causa di un'accelerazione della comparsa di resistenza alla colistina.

Pertanto, il CVMP ha raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali veterinari contenenti colistina in associazione con altri antimicrobici da somministrare per via orale.

Motivi della revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il CVMP ha ritenuto che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non abbiano fornito dati convincenti, in termini di sperimentazioni cliniche o altri studi scientificamente accettabili, per quanto riguarda gli scenari clinici in cui i prodotti di associazione contenenti colistina sono essenziali per gli animali destinati alla produzione alimentare nell'UE rispetto ai medicinali monoterapici;
- il CVMP ha ritenuto che anche un uso limitato dei prodotti di associazione contenenti colistina porti verosimilmente a un uso non necessario della colistina e potrebbe contribuire allo sviluppo di resistenza antimicrobica;

- il CVMP ha ritenuto che lo sviluppo di resistenza antimicrobica alla colistina sia un rischio per la salute umana in quanto la colistina è utilizzata anche come ultima opzione terapeutica in medicina umana nel trattamento di specifiche infezioni batteriche altamente farmaco-resistenti;
- il CVMP è giunto alla conclusione che la valutazione rischi/benefici per tutti i medicinali veterinari contenenti colistina in associazione con altri antimicrobici per somministrazione orale sia negativa e che i medicinali potrebbero costituire un potenziale rischio per la salute umana,

il CVMP ha raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali veterinari contenenti colistina in associazione con altri agenti antimicrobici per somministrazione orale elencati nell'Allegato I.