

Anness I

Lista tal-ismijiet, għamliet farmaċewtiċi, qawwiet tal-prodotti mediċinali veterinarji, speċi tal-animali, ir-rota tal-amministrazzjoni, u d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Il-Bulgarija	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oxytetracycline hydrochloride Colistin sulphate	5.0 g 3 500 000 UI	Soluzzjoni orali	Tigieġ u ħnieżer	Amministrazzjoni orali
Il-Bulgarija	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimethoprim Colistin sulphate	3.75 g 50 MIU	Trab orali	Tigieġ, fniek, ħnieżer, għoġġiela u ħrief	Amministrazzjoni orali
Il-Kroazja	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimethoprim Colistin sulphate	3.75 g 50 MIU	Trab orali	Għoġġiela, ħrief, gidjien, qzieqez, tjur u fniek	Orali
Il-Kroazja	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Colistin sulphate	100 g 41.67 g	Soluzzjoni orali	Tigieġ, dundjani	Orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Ċipru	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)	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 mg 500,000 I.U.	Trab għal soluzzjoni orali	Għoġġiela, nagħaġ, mogħoż, ħnieżer, moħor, tiġieġ, dundjani (eskluzi dawk li jbidu)	Agħti d-doża maqsuma f'żewġ amministrazzjonijiet kuljum, mahlula fl-ilma tax-xorb jew fil-ħalib.
Ċipru	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	11.48 g 4.00 g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat fi trab li ma jinħallx, li għandha tiġi amministrata b'mod orali mħallta sewwa f'għalf solidu.
Ir-Repubblika Ċeka	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Trab għal soluzzjoni orali għall-użu fl-ilma tax-xorb jew fl-għalf	Ħnieżer, tiġieġ (brojlers)	Orali
Ir-Repubblika Ċeka	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Colistin sulphate Spiramycin adipate	500 000 IU 650 000 IU	Trab għal soluzzjoni orali	Għoġġiela, qzieqez, moħor, tiġieġ	Orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Ir-Repubblika Ċeka	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimethoprim Colistin sulphate	37.5 mg 500 000 IU/g	Trab għal soluzzjoni orali	Tigieġ	Orali
Ir-Repubblika Ċeka	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 mg/g 600 000 IU/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
Franza	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Colistin sulphate Spiramycin adipate	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Trab għall-użu orali	Ifrat, ħnieżer, tjur	Użu orali
Franza	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicillin trihydrate Colistin sulphate	25 mg/g 0.075 MIU/g	Trab għall-użu orali	Ħnieżer, għoġġiela	Użu orali
Franza	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicillin trihydrate Colistin sulphate	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Pillola	Għoġġiela	Użu orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Franza	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Colistin sulphate Erythromycin estolate	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Trab għall-użu orali	Ħrief, mogħoż, qzieqeż, moħor, għoġġiela	Użu orali
Franza	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Colistin sulphate Trimethoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Trab għall-użu orali	Ħrief, mogħoż, fniek, ħnieżer, għoġġiela, tjur	Użu orali
Franza	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Colistin sulphate Scopolamine Sulfaguanidine	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pejst orali	Moħor, għoġġiela	Użu orali
Franza	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Colistin sulphate Sulfaguanidine	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Pillola	Ħrief, mogħoż, għoġġiela	Użu orali
Franza	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Colistin sulphate Neomycin sulfate	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Trab għall-użu orali	Ħrief, mogħoż, fniek, ħnieżer, għoġġiela, tjur	Użu orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Franza	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Colistin sulphate Oxytetracycline hydrochloride	200 000 IU/g 0.07 g/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer, għoġġiela	Użu orali
Franza	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicillin trihydrate Colistin sulphate	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Trab għall-użu orali	Ħrief, mogħoż, għoġġiela, tjur	Użu orali
Franza	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Colistin sulphate Sulfadimethoxine	700 000 IU/g 210 mg/g	Taħlita lesta minn qabel	Ħrief, għoġġiela	Użu orali
Franza	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistin sulphate Sulfamethoxyypyridazine	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Pillola	Ħrief, klieb, moħor, għoġġiela	Użu orali
L-Ungerija	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Trab għal soluzzjoni orali	Ħnieżer, tiġieġ	Għall-użu fl-ilma tax-xorb

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
L-Ungerija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 g/kg 600 MIU/kg	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer	Għall-użu fl-għalf
L-Ungerija	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimethoprim Colistin sulphate	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Trab għal soluzzjoni orali	Ifrat (għoġġiela), nagħaġ (ħrief), ħnieżer u tiġieġ, fniek, mogħoż	Għall-użu fl-ilma tax-xorb
L-Italja	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	115 mg/g 40 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ (għajr tiġieġ tal-bajd li qegħdin ibidu)	Orali
L-Italja	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 g/kg 600 MIU/kg	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
L-Italja	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	115 g/kg 40 g/kg	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
L-Italja	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxycycline hyclate Colistin sulphate	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer, fniek	Orali
L-Italja	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ (ħlief tiġieġ li jipproduċu bajd għall-konsum mill-bniedem)	Orali
L-Italja	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Trab għal soluzzjoni orali	Għoġġiela, nagħaġ u mogħoż, ħnieżer, ponijiet, tiġieġ, dundjani (esklużi d- dundjani nisa)	Orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
L-Italja	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	500 mg/g 200 mg/g	Trab orali għall-użu fl-ilma tax-xorb jew fl-għalf likwidu	Għoġġiela, ħnieżer, tiġieġ (għajr tiġieġ tal-bajd), dundjani	Orali
L-Italja	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomycin sulfate Colistin sulphate	200 mg/g 20 000 IU/g	Trab orali, għall-użu fl-ilma tax-xorb jew fl-għalf likwidu	Għoġġiela, qżieqez, brojlers u dundjani	Orali
L-Italja	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 mg/g 40 mg/g	Trab orali	Ħnieżer	Użu orali
L-Italja	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 mg/g 800 000 IU/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ (ħlief tiġieġ li jipproduċu bajd għall-konsum mill-bniedem)	Orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Il-Latvja	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Colistin sulphate	100 g 41.67 g	Soluzzjoni għall-użu orali	Tigieġ, dundjani	Użu orali
Il-Litwanja	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteljai	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Soluzzjoni orali li tinħall fl-ilma	Ħnieżer, tigieġ	Orali
Il-Litwanja	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteljai	Trimethoprim Colistin sulphate	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Trab orali	Għoġġiela, ħrief, gidjien, qzieqez, tjur u fniek	Orali
Il-Litwanja	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteljai	Spiramycin adipate Colistin sulphate	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Trab orali	Għoġġiela, ħrief, gidjien, moħor, qzieqez, tjur u fniek.	Orali
Il-Lussemburgu	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erythromycin estolate Colistin sulphate	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Trab għall-użu orali	Ħrief, mogħoż, qzieqez, moħor, għoġġiela	Użu orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Il-Lussemburgu	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistin sulphate Sulfamethoxy-pyridazine	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Pillola	Ħrief, klieb, moħor, għoġġiela	Użu orali
In-Netherlands	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	150 mg/g 500 000 IU/g	Trab għall-użu orali permezz tal- ilma tax-xorb	Ħnieżer	Orali, permezz tal- ilma tax-xorb
Il-Polonja	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	150 mg/g 500 000 IU/g	Trab għal soluzzjoni orali	Ħnieżer	Użu orali
Il-Polonja	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 mg/g 500 000 IU/g	Trab għall- amministrazzjoni fl-ilma tax-xorb jew fil-ħalib	Ifrat, tiġieġ, ħnieżer	Użu orali
Il-Polonja	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kizkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Trab għal soluzzjoni orali	Tiġieġ, ħnieżer	Użu orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Il-Polonja	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramycin adipate Colistin sulphate	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb	Ifrat, tiġieġ, ħnieżer	Użu orali
Il-Portugall	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	Ampicillin trihydrate Colistin sulphate	0.7 g 1 500 000 IU	Trab għal suspensjoni orali għall-amministrazzjoni fl-ilma tax-xorb	Għoġġiela u ħrief	Orali
Il-Portugall	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	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	116 g/kg 40 g/kg	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Il-Portugall	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)	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 mg/g 40 mg/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer u tigieġ (ħlief tal-bajd)	Orali
Ir-Rumanija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxycycline hyclate Colistin sulphate	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Taħlita lesta minn qabel	Ħnieżer	Imħallta fl-għalf
Ir-Rumanija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	100 mg/g 600 000 IU/g	Taħlita lesta minn qabel	Ħnieżer	Imħallta fl-għalf
Ir-Rumanija	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimethoprim Colistin sulphate	37.5 mg 500 000 IU	Trab għal soluzzjoni orali	Għoġġiela, ħrief, gidjien, ħnieżer, fniek u tjur	Amministrazzjoni orali fl-ilma tax-xorb jew fl-għalf likwidu

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Ir-Rumanija	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oxytetracycline hydrochloride Colistin sulphate	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Pilloli	Tjur (gallozz u web-footed)	Amministrazzjoni orali individwalment
Ir-Rumanija	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Trab għal soluzzjoni orali	Ħnieżer, tiġieġ	Amministrazzjoni orali fl-ilma tax-xorb
Is-Slovakkja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Trab orali	Ħnieżer, għoġġiela, tjur (tiġieġ, dundjani), ħamiem	Amministrazzjoni orali, wara inkorporazzjoni fl-għalf
Is-Slovakkja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Taħlita lesta minn qabel għal għalf medikat	Ħnieżer	Amministrazzjoni orali, wara inkorporazzjoni fl-għalf
Is-Slovakkja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicillin trihydrate Colistin sulphate	575 mg/g 81 mg/g	Trab għal soluzzjoni orali	Ħnieżer, għoġġiela, tjur (tiġieġ, dundjani), ħamiem	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax-xorb

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-animali	Rotta tal-amministrazzjoni
Is-Slovakkja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Colistin sulphate Sulfadimidine sodium Trimethoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Trab għal soluzzjoni orali	Tiġieġ brojler, ħnieżer, fniek, għoġġiela	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax-xorb
Is-Slovakkja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Chlortetracycline hydrochloride Colistin sulphate	120 mg/g 120 000 IU/g	Trab għal soluzzjoni orali	ħnieżer, għoġġiela, tjur (tiġieġ)	Amministrazzjoni orali permezz tal-ilma tax-xorb
Spanja	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicillin trihydrate Colistin sulphate	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Trab orali	ħrief	Għall-użu fl-ilma tax- xorb
Spanja	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	Neomycin sulfate Colistin sulphate	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Soluzzjoni għall- użu fl-ilma tax- xorb	ħnieżer għat-tismin	Għall-użu fl-ilma tax- xorb

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-irtirar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika tal-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom colistin flimkien ma' sustanzi antimikrobiċi oħra li għandhom jiġu amministrati b'mod orali (ara l-Anness I)

1. Introduzzjoni

Il-colistin huwa sustanza antibatterika lipopeptide katjonika, b'ħafna komponenti, prodotta minn kulturi ta' *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Fil-mediċina veterinarja, ġeneralment jintuża b'ħala l-melħ tas-sulfat għal preparazzjonijiet orali u b'ħala l-metansulfonat għal amministrazzjoni parenterali. Huwa jappartjeni għall-klassi terapewtika tal-polimiksini u huwa identiku għall-polimiksin E. Il-colistin jintuża għall-kura u l-prevenzjoni ta' mard ikkawżat minn batterji sensittivi (eż. *Escherichia coli*) fil-ħnieżer, tjur, fniek, ifrat, nagħaġ u mogħoż. Il-kombinazzjonijiet tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra huma disponibbli għall-kura fi gruppi ta' infezzjonijiet gastrointestinali u respiratorji f'annimali li jipproduċu l-ikel f'xi Stati Membri Ewropej. Hemm ukoll prodotti disponibbli għal amministrazzjoni parenterali, intramammarju u ġol-utru, li ma jaqgħux fil-kamp ta' applikazzjoni ta' dan ir-riferiment. Il-colistin jintuża wkoll fil-mediċina umana.

Fid-dawl taż-żieda fir-reżistenza batterika għas-sustanzi antimikrobiċi, għaddejjin diskussjonijiet fl-UE u fuq livell internazzjonali dwar kif għandu jiġi kkontrollat u minimizzat dan il-fenomen u għall-benefiċċju tas-saħħa tal-bniedem u tal-annimali. Wara talba mill-Kummissjoni Ewropea, f'Lulju 2013 is-CVMP u s-CHMP adottaw parir xjentifiku u konsiderazzjonijiet dettaljati dwar il-colistin¹. Dan il-parir analizza b'mod kritiku informazzjoni dwar l-użu tal-colistin f'annimali li jipproduċu l-ikel fl-UE, l-effett tiegħu fuq l-iżvilupp tar-reżistenza għal din il-kategorija ta' sustanzi antimikrobiċi fi speċi batteriċi li huma ta' importanza għas-saħħa tal-bniedem u tal-annimali, u l-impatt possibbli fuq is-saħħa tal-bniedem u tal-annimali.

Dwar l-istatus tal-colistin b'ħala antimikrobiku kritikament importanti fil-mediċina umana, il-parir sostna:

"Ma ġiex irrappurtat trasferiment ta' reżistenza jew fuq elementi ġenetiċi mobbli (b'ħal plasmidi) bejn il-batterji jew mill-annimali għall-bnedmin."

*"Madankollu, infezzjonijiet nosokomjali severi minħabba batterji Gram-negattivi reżistenti għal ħafna mediċini (MDR) issa huma responsabbli għal morbidità u mortalità għolja fil-bnedmin. Għalhekk, illum il-ġurnata Colistin huwa mediċina tal-aħħar għażla fil-mediċina tal-bniedem fil-kuntest tal-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* u *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), li għalihom il-mortalità tista' tkun għolja ħafna."*

Dwar kombinazzjonijiet ta' colistin ma' antimikrobiċi oħra, il-parir jindika li "L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal dawn il-prodotti għandhom jiġu riveduti u sakemm ma tkunx tista' tiġi pprovduta ġustifikazzjoni soda li l-kombinazzjoni hija konformi mal-prinċipji ta' użu responsabbli, il-prodotti ta' kombinazzjoni għandhom jiġu rtirati."

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

Minhabba n-numru sinifikanti ta' prodotti li fihom il-colistin awtorizzati fl-UE, tqies xieraq li jiġi segwit approċċ gradwali bbażat fuq ir-riskju għar-reviżjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għall-prodotti li fihom il-colistin. Fid-dawl tal-informazzjoni disponibbli fir-rapporti tas-Sorveljanza Ewropea tal-Konsum tal-Antimikrobiċi għal Użu Veterinarju tal-EMA² dwar il-bejgħ tal-antimikrobiċi, in-numru ta' awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal kull għamla farmaċewtika/rotta ta' amministrazzjoni u tipi ta' użu, il-prodotti li fihom colistin biss u li jiġu amministrati b'mod orali (kura ta' gruppi) tqiesu bħala prijorità.

F'Mejju 2014 il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom il-colistin bħala l-unika sustanza attiva għall-amministrazzjoni orali lil speċi li jipproduċu l-ikel (EMA/V/A/106). Il-proċedura kienet konkluziva u fis-16 ta' Marzu 2015 il-Kummissjoni Ewropea adottat Deċiżjoni³ li tillimita l-indikazzjonijiet, l-ispeċi fil-mira, u t-tul tal-kura tal-prodotti kkonċernati, kif ukoll żiedet twissijiet dwar l-użu prudenti mal-informazzjoni dwar il-prodott.

Fid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni hawn fuq imsemmija jingħad li bi qbil mal-approċċ gradwali maqbul "Il-kombinazzjonijiet ta' colistin ma' sustanza antimikrobika oħra u l-amministrazzjoni mhux orali ta' prodotti li fihom colistin jistgħu jiġu indirizzati bħala l-pass li jmiss wara t-tlestija ta' din il-proċedura ta' riferiment."

Fid-dawl tat-tħassib ta' hawn fuq u bi qbil mar-rakkomandazzjonijiet imsemmija qabel mill-parir xjentifiku tal-EMA/CVMP/CHMP lill-Kummissjoni Ewropea, bħala t-tieni pass, il-Kumitat kien mitlub jeżamina l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom colistin f'kombinazzjoni ma' sustanzi antimikrobiċi oħra għall-amministrazzjoni orali lil speċi li jipproduċu l-ikel sabiex ikun assigurat l-użu responsabbli tas-sustanza fil-protezzjoni tas-saħħa tal-annimali u tiġi limitata l-possibbiltà ta' riskju ġejjieni għas-saħħa pubblika.

2. Diskussjoni tad-data disponibbli

Introduzzjoni

L-effett batteriċida tal-colistin (u l-polimiksin B) huwa r-riżultat ta' interazzjoni ma' ketajins divalenti tal-membrana esterna tal-batterji, li tikkawża tfixkil fl-istruttura taċ-ċelloli, tnixxija tal-kontenut taċ-ċelloli u b'hekk il-liżi taċ-ċelloli⁴. L-attività bi spettru wiesa' tal-colistin kontra batterji Gram-negattivi tinvolvi t-twaħħil mal-lipidu A, l-ankra għal-lipopolisakkarida u l-kostitwent prinċipali tal-membrana esterna ta' bosta batterji⁵. Il-polimiksini huma attivi b'mod partikolari kontra firxa wiesgħa ta' speċi ta' baċilli Gram-negattivi (eż. *E. coli*, *Salmonella spp.* u *P. aeruginosa*), inklużi dawk li juru reżistenza għall-carbapenem, kif ukoll ċerti *Mycobacterium spp.* Il-polimiksini ma għandhom l-ebda attività klinikament utli kontra batterji Gram-pożittivi, kokki Gram-negattivi, anerobji u Mollicutes, inkluż il-*Mycoplasma spp.*⁶. Barra minn hekk, il-colistin m'għandux attività terapewtika kontra speċi inerentement reżistenti, inklużi l-ispeċi *Serratia*, *Stenotrophomonas* u *Proteus*⁷.

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.

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.

Il-colistin ilu jintuża min-1950s kemm fil-mediċina umana kif ukoll fil-mediċina veterinarja⁸. Għall-annimali li jipproduċu l-ikel fl-UE/ŻEE llum, l-istudji fil-kamp urew li dan jintuża primarjament għall-ħnieżer, li jinkludi l-kura ta' gruppi u l-prevenzjoni ta' dijarea kkawżata mill-*E. coli* u s-*Salmonella spp.*, bħala kura tal-ewwel għażla għad-dijarea fl-annimali ftit wara li jitwieldu kkawżata mill-*E. coli* fil-qżieq⁹ u fl-għoġġiela tal-vitella¹⁰ kif ukoll għat-terapija ta' kolibaċillożi ħafifa fit-tjur¹¹. Fir-rigward tal-piż totali tal-annimali 'f'riskju' tal-kura f'26 pajjiż tal-UE/ŻEE li għalihom kienet disponibbli data dwar il-bejgħ veterinarju¹², il-polimiksini kienu l-ħames l-aktar grupp mibjugħ ta' antimikrobiċi (6%), wara t-tetracilini (37%), il-penicillini (24%), is-sulfonamidi (10%) u l-makrolidi (7%). Il-maġġoranza kbira tal-konsum tal-polimiksini fl-annimali li jipproduċu l-ikel isir permezz tal-colistin amministrat b'mod orali, f'varjetà ta' formulazzjonijiet differenti (eż. taħlita lesta minn qabel, trab, soluzzjonijiet orali). Il-bejgħ ta' prodotti ta' kombinazzjoni bil-colistin kien jirrappreżenta anqas minn 10% tal-bejgħ globali tal-colistin (ESVAC, data mhux ippubblikata).

Żieda globali riċenti f' batterji Gram-negattivi fil-mediċina umana li huma rezistenti għal ħafna mediċini (MDR), estensivament rezistenti għall-mediċini (XDR) u rezistenti għall-mediċina pan (PDR)¹³ ġieghlet lil dawk li jmessu l-kliniċi jintroduċu mill-ġdid kura tossika sistemika bil-colistin fil-forma tal-promediċina inattiva anqas tossika tiegħu, il-colistin methanesulfonate, bħala antimikrobiku tal-aħħar għażla għall-infezzjonijiet b'dawn il-batterji, li sikwit huma l-kawża ta' infezzjonijiet assoċjati mal-kura tas-saħħa¹⁴. L-infezzjonijiet b'dawn il-batterji rezistenti ħafna fil-bniedem huma assoċjati ma' morbidità u mortalità ogħla fil-pazjenti, spejjeż ogħla u rikoveru itwal fl-isptar¹⁵. Għalhekk, il-colistin reġa' tfaċċa bħala opzjoni terapewtika tal-aħħar għażla għall-kura ta' infezzjonijiet minħabba batterji MDR, XDR u PDR, baċilli Gram-negattivi li jiffermentaw u li ma jiffermentawx il-lattożju, inklużi l-*Pseudomonas aeruginosa* u l-*Acinetobacter baumannii*. Minħabba l-istatus il-ġdid tal-colistin bħala kritikament importanti fil-mediċina umana, l-impatt fuq is-saħħa pubblika, tal-użu preżenti jew ġejjieni tal-prodotti tal-colistin fl-annimali, irid jerġa' jiġi valutat f'dan iż-żmien. Dan kien appoġġat minn grupp *ad hoc* riċenti ta' esperti kkummissjonat mill-UE dwar ir-reżistenza antimikrobika (AMEG) kif ukoll proċedura ta' riferiment riċenti skont l-Artikolu 35 dwar prodotti mediċinali veterinarji li fihom il-colistin bħala l-unika sustanza attiva li għandha tiġi amministrata b'mod orali. Din hija sitwazzjoni differenti ħafna fl-Ewropa billi l-colistin tradizzjonalment kien jintuża biss fil-mediċina veterinarja u mhuwiex kritikament importanti għas-saħħa tal-bniedem.

Konkluzjonijiet preċedenti tas-CVMP applikabbli għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra

Fil proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 35 imsemmija hawn fuq (EMA/V/A/106) għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom il-colistin bħala l-unika sustanza attiva għall-amministrazzjoni orali lil speċi li jipproduċu l-ikel, is-CVMP wasal għal ċerti konkluzjonijiet (deskritti hawn taħt) dwar xi indikazzjonijiet, dożi u speċi fil-mira, li japplikaw ukoll għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra.

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.

Fil-proċedura preżenti ma kienet ippreżentata l-ebda data jew evidenza għall-indikazzjoni tas-salmonellożi f'xi speċi fil-mira. Fil-pajjiżi tal-UE kienu implimentati programmi ta' kontrolli speċifiċi għas-salmonellożi fl-annimali li jipproduċu l-ikel. Wara l-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 35 għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom il-colistin bħala l-unika sustanza attiva (EMEA/V/A/106), il-colistin m'għadux rakkomandat għall-kura ta' infezzjonijiet gastrointestinali kkawżati mis-*Salmonella* spp. minħabba valutazzjoni negattiva tal-benefiċċji-riskji. L-istess japplika għall-indikazzjonijiet tas-*Salmonella* spp. għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. Ir-riskju għas-saħħa pubblika identifikat f'dik il-kura ta' infezzjonijiet kliniċi jew subkliniċi bis-*Salmonella* bil-għan li jitnaqqas l-għadd ta' batterji jista' jinterferixxi mal-programmi ta' kontroll tal-UE¹⁶ u b'hekk jikkomprometti s-saħħa pubblika u s-sigurtà fl-ikel. Barra minn hekk, xi sottotipi ta' *Salmonella* għandhom sensitività mnaqqsa għall-colistin. Dokument riċenti identifika riskju ieħor tal-prodotti li fihom il-colistin u s-*Salmonella* spp.¹⁷. B'mod speċifiku, f'pajjiżi tal-UE b'konsumi magħrufa oġġla ta' prodotti li fihom il-colistin, id-distribuzzjonijiet tal-konċentrazzjoni minima inibitorja (MIC) kienu oġġla għall-iżolati tas-*Salmonella* spp. mill-ħnieżer u t-tigieg, b'sa 77% ikunu kklassifikati bħala reżistenti. *Salmonella* spp. b'MICs għoljin għall-colistin tista' tikkostitwixxi riskju għas-saħħa pubblika.

Barra dan, il-proċedura ta' riferiment preċedenti skont l-Artikolu 35 ikkonfermat doża ta' 100,000 IU ta' colistin għal kull kg tal-piż tal-ġisem kuljum għall-għoġġela, il-ħrief u l-ħnieżer, u doża ta' 75,000 IU ta' colistin għal kull kg tal-piż tal-ġisem kuljum fit-tjur għal 3–5 ijiem wara xulxin. Barra minn hekk, ġie maqbul li d-doża ssuġġerita ta' 50,000 IU għal kull kg tal-piż tal-ġisem darbtejn kuljum kienet raġonevoli. Fir-riferiment preżenti skont l-Artikolu 35, kienu identifikati diversi prodotti mediċinali veterinarji ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra, b'doži tal-colistin ta' anqas minn 50,000 IU għal kull kg tal-piż tal-ġisem. Ma ngħataw l-ebda studju kliniku jew ġustifikazzjoni għad-doża aktar baxxa milli suppost li tista' tikkostitwixxi riskju għas-saħħa pubblika billi tippromwovi batterji reżistenti għall-colistin.

Xi wħud mill-prodotti inklużi fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment huma indikati għall-użu fil-moħor. L-infezzjoni gastrointestinali kkawżata mill-*E. coli* (kolibaċillożi) mhijiex marda klinika rikonoxxuta fil-moħor jew fiż-żwiemel adulti. Il-kolibaċillożi mhijiex terminu użat fil-mediċina taż-żwiemel, iżda terminu użat għall-ħnieżer, it-tjur u r-ruminanti. Il-kolibaċillożi hija definita bħala infezzjoni tal-kolon bl-Enterobacteriaceae, speċjalment l-*E. coli*, li tirriżulta f'manifestazzjoni ta' mard, ġeneralment dijarea u manifestazzjonijiet oħra fit-tjur. Is-settiċemija mill-*E. coli* hija marda rikonoxxuta fil-moħor li ma jkunux ilhom li twieldu, li xi drabi tista' tkun espressa bħala dijarea, fost sintomi oħra. Il-letteratura xjentifika preżenti ma tappoġġax l-użu ta' prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra fil-moħor billi l-użu tiegħu jista' jfjixkel il-bilanċ tal-mikroflora gastrointestinali, u jwassal għal kolite fatali rikonoxxuta sewwa assoċjata mal-antimikrobiċi, ġeneralment assoċjata mal-*Clostridium difficile*. Għalhekk, l-użu tal-colistin fil-moħor huwa meqjus li jippreżenta riskju serju fir-rigward tas-sigurtà tal-annimali fil-mira u l-moħor ma jistgħux ikunu appoġġati bħala speċi ta' annimali fil-mira għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. Ir-riskju identifikat biż-żamma ta' din l-indikazzjoni huwa li din tippromwovi l-kura ta' marda klinika mhux magħrufa, li jwassal għal fallimenti tal-kura minħabba li l-kawża vera (eż. virali, batterji oħra, protozoans, parassiti) ma tigix affettwata mill-kuri ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. Il-fallimenti tal-kura jistgħu jikkompromettu s-saħħa tal-moħor f'dawn il-każijiet. Il-proċedura ta' riferiment riċenti skont l-Artikolu 35 dwar prodotti ta' monoterapija b'colistin orali waslet għall-istess konkluzjoni.

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

Ġustifikazzjoni tal-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra

F'din il-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 35 kienu pprovduti data proprjetarja, referenzi xjentifiċi u rapporti ta' esperti b'appoġġ għal xi indikazzjonijiet ta' xi wħud mill-prodotti inklużi fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura. Barra minn hekk, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kienu mitluba jiġġustifikaw il-benefiċċji tal-użu ta' prodott ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra fuq l-użu ta' monoterapija għall-kura tal-kundizzjonijiet rispettivi, b'mod partikolari fid-dawl tal-linja gwida tas-CVMP dwar prodotti farmaċewtiċi ta' kombinazzjoni fissa¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Għall-indikazzjonijiet mhux gastrointestinali hemm tħassib ta' nuqqas ta' ġustifikazzjoni għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. Dan minħabba li l-colistin ma' jiġix assorbit mill-apparat gastrointestinali wara l-amministrazzjoni orali u għalhekk ma' jikkontribwixx għall-effikaċja terapewtika ġenerali għal dawn l-indikazzjonijiet. Ma seta' jiġi identifikat l-ebda prinċipju terapewtiku validu għall-indikazzjonijiet mhux gastrointestinali u għalhekk il-kombinazzjoni ma' toffri l-ebda vantaġġ fuq is-sustanzi attivi tagħha meta jintużaw bħala prodotti b'sustanza waħda, kif deskritt fil-linja gwida tas-CVMP dwar prodotti farmaċewtiċi ta' kombinazzjoni fissa (EMA/CVMP/83804/2005). Ir-riżultat finali huwa użu bla bżonn tal-colistin. Minħabba l-importanza kritika riċenti tal-colistin fil-medicina umana, l-użu veterinarju jista' jiġi ġustifikat biss skont il-prinċipji tal-użu prudenti, li mhuwix il-każ għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra għal indikazzjonijiet mhux gastrointestinali. Dan huwa ta' tħassib b'mod partikolari għal ċerti prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra (eż. colistin u neomycin jew colistin u oxytetracycline) fejn iż-żewġ sustanzi attivi ma' jiġux assorbiti iżda madankollu l-prodotti huma preżentement awtorizzati b'indikazzjonijiet mhux tal-apparat gastrointestinali.

Għall-indikazzjonijiet gastrointestinali, hemm tħassib ukoll jekk il-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra humiex neċessarji minflok monoterapija. Pereżempju, l-istatus preżenti għal patoġeni gastrointestinali Gram-negattivi rilevanti (eż. *E. coli*) fl-UE huwa li l-MICs għall-colistin huma baxxi ħafna u l-konċentrazzjonijiet tal-colistin fil-kolon huma għoljin ħafna (eż. 20 darba aktar mill-MIC) tant li prodott ta' monoterapija jkun biżżejjed għal dawn l-indikazzjonijiet. Il-biċċa l-kbira tal-istudji kliniċi pprovduti f'din il-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 35 urew li l-prodotti ta' monoterapija kellhom l-istess effikaċja bħall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. L-argumenti għall-infezzjonijiet polimikrobiċi kienu fil-biċċa l-kbira teoretiċi u kienu diskussi biss mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tal-indikazzjonijiet respiratorji u tal-ġilda. Kif ingħad qabel, dan ma' għandu l-ebda rilevanza klinika għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra, billi l-colistin ma' jiġix assorbit mill-apparat gastrointestinali u għalhekk qatt mhu se jipparteċipa sabiex jiġġieled infezzjonijiet polimikrobiċi f'tessuti oħra fil-mira. L-infezzjonijiet gastrointestinali polimikrobiċi ma' kinux identifikati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-ispeċi ta' animali u l-indikazzjonijiet elenkati għall-prodotti tagħhom. Mard gastrointestinali simultanju relatat mal-*E. coli* (eż. settiċemija) kien identifikat mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bħala li jseħħ bħala kumplikazzjonijiet mill-marda gastrointestinali oriġinali jew permezz ta' tixrid sistemiku dirett jew permezz ta' immunosoppressjoni. Ma kien ipprovdut l-ebda studju kliniku speċifiku għal *E. coli* invażiva b'riżultat ta' mard gastrointestinali. Għalhekk, mhux magħruf jekk prodott ta' kombinazzjoni jipprovdix valur miżjud fuq prodott ta' monoterapija għal din l-indikazzjoni. Barra minn hekk, mhux ċar jekk fil-waqt tal-kumplikazzjonijiet sistemici mill-kolibacillożi, il-marda klinika prinċipali tkunx għadha l-marda gastrointestinali jew il-kumplikazzjonijiet sistemici. Ma setgħet tiġi identifikata l-ebda raġuni speċifika għall-htieġa ta' prodott ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra għall-animali li jipproduċu l-ikel fl-UE, b'titjib tal-attività (attività sinergistika jew addittiva) jew twessigh tal-ispettru tal-attività. Għalhekk, is-CVMP ikkonkluda li ma' setgħet tiġi

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

appoġġata l-ebda indikazzjoni gastrointestinali għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra.

Is-sinerġija antimikrobika *in vitro* kienet identifikata minn diversi detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u appoġġata minn pubblikazzjonijiet xjentifiċi, ibbażata kemm fuq tnaqqis tal-MIC għall-patoġeni fil-mira fil-preżenza tal-kombinazzjoni tal-colistin kif ukoll tnaqqis fl-indiċi tal-koncentrazzjoni inibitorja frazzjonali. Madankollu, dawn l-istudji *in vitro* mhumieq affidabbli minħabba li l-problema prinċipali bl-użu tal-metodi tas-suxxettibilità *in vitro* għall-istabbiliment tal-effikaċja tal-kombinazzjonijiet tal-colistin kontra l-batterji hija li l-preċiżjoni tat-tekniki differenti disponibbli bħall-broth microdilution, id-dilwizzjoni tal-agar, u l-Etest, hija kwestjonabbli minħabba l-proprietajiet katjonici tal-colistin¹⁹. Il-valuri tal-limitu kliniċi preżenti tal-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibilità Antimikrobika għall-Enterobacteriaceae qed jiġu riveduti minħabba dawn il-kwistjonijiet. It-test tad-diffużjoni tad-disk huwa applikat b'mod regolari madwar id-dinja kollha, madankollu huwa rarament affidabbli minħabba n-nuqqas ta' abilità tal-colistin li jixtered b'mod regolari fl-agar u jipproduċi gradjent ta' koncentrazzjoni konsistenti. Dan ifisser li bin-nuqqas ta' tekniki standard internazzjonali għall-ittestjar tas-suxxettibilità għall-colistin, ma jeżistux standards maqbuli għall-evalwazzjoni tas-sinerġija *in vitro* għall-kombinazzjonijiet tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. Mhija disponibbli l-ebda data ppubblikata li identifikat il-mekkaniżmu li bih jista' jsejtn is-sinerġiżmu għall-kombinazzjonijiet tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. Barra minn hekk, ir-rilevanza klinika tas-sinerġija b'kombinazzjonijiet tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra hija dubjuża ħafna minħabba li l-koncentrazzjonijiet tal-colistin waħdu fil-kolon huma ferm ogħla mill-MIC (eż. 20 darba aktar mill-MIC) għall-*E. coli* u batterji oħra, bħala monoterapija, u għalhekk ma hemm l-ebda valur miżjud kliniku għal sinerġija *in vitro* tal-kombinazzjonijiet tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. Il-kunċetti tas-sinerġija bil-kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra huma aktar rilevanti fil-medicina umana billi dozi baxxi tal-colistin jiġu injettati b'mod parenterali ma' antimikrobiċi oħra sabiex tiġi evitata t-tossiċità.

Bħala konklużjoni, il-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra huma maħsuba sabiex jindirizzaw htigijiet kliniċi differenti għall-prodotti ta' monoterapija. Dawn il-htigijiet kliniċi addizzjonali jistgħu jinkludu spettru aktar wiesa' ta' kopertura antimikrobika fil-ġisem sabiex jew jestendi l-kopertura antimikrobika għall-bqija tal-ġisem kif ukoll l-apparat gastrointestinali (eż. infezzjoni gastrointestinali flimkien ma' settiċemija), jew kopertura antimikrobika addizzjonali fl-apparat gastrointestinali minħabba ċirkustanzi estenwanti (eż. reżistenza antimikrobika jew infezzjonijiet polimikrobiċi). Dwar dawn il-punti, ma kienet ipprovduta l-ebda data konvinċenti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, f'termini ta' provi kliniċi jew studji oħra xjentifikament aċċettabbli, dwar ix-xenarji kliniċi fejn huma essenzjali prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra għall-annimali li jipproduċu l-ikel fl-UE meta mqabbel ma' prodotti ta' monoterapija.

3. Valutazzjoni benefiċċji-riskji

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Il-prodotti mediċinali veterinarji li fihom il-colistin flimkien ma' sustanzi antimikrobiċi oħra li għandhom jiġu amministrati b'mod orali lil speċi li jipproduċu l-ikel jirrapprezentaw antimikrobiċi użati b'mod komuni fil-medicina veterinarja. Fl-annimali tal-produzzjoni, l-istress fl-annimali li jkunu għandhom kemm jitwieldu u dak relatat mal-ftim iwassal għal dysbacteriosis u dijarea kkawżata mill-*E. coli*, li jidhru klinikament simili. Razez aktar virulenti li jirriżultaw f'mard aktar sever jistgħu jwasslu wkoll għal settiċemija u/jew immunosoppressjoni bir-riżultat jew ta' mard f'ħafna organi jew infezzjonijiet polimikrobiċi. Il-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra huma meqjusa li jaqdu

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.

rwol għal dan il-mard aktar kumpless relatat mal-produzzjoni u huma disponibbli studji kliniċi għal xi kombinazzjonijiet, li wrew l-effikaċja għal xi kundizzjonijiet. Barra minn hekk, id-data ta' farmakoviġilanza ma żvelat l-ebda rapport ta' nuqqas ta' effikaċja għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra.

Diversi rapporti xjentifiċi u data ta' sorveljanza tal-UE^{17,20} urew livell baxx ħafna kontinwu ta' reżistenza għall-colistin fl-annimali li jipproduċu l-ikel, kif ukoll livelli mnaqqsa ta' reżistenza għal diversi antimikrobiċi oħra użati fi prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra, minkejja l-użu estensiv ta' dawn il-prodotti fl-UE għal xi snin.

Valutazzjoni tar-riskju

Matul dawn l-aħħar ħames snin seħħet bidla sostanzjali rigward l-importanza tal-colistin fil-medicina umana u dik veterinarja – minn molekula użata biss fil-medicina veterinarja, il-colistin sar molekula kritikament importanti fil-medicina umana. Bl-użu mġedded tal-colistin fil-medicina umana, b'mod partikolari bħala opzjoni terapewtika tal-aħħar għażla għall-kura ta' infezzjonijiet minħabba baċilli Gram-negattivi reżistenti għal ħafna medicini (MDR), estensivament reżistenti għall-medicini (XDR) u reżistenti għall-medicina pan (PDR), baċilli Gram-negattivi li jiffermentaw u li ma jiffermentawx il-lattożju, inklużi *Pseudomonas aeruginosa* u *Acinetobacter baumannii*, hemm tħassib potenzjali għas-saħħa pubblika bl-użu veterinarju kontinwat tas-sustanza. Sa ftit taż-żmien ilu kien jinħass li t-tħassib għas-saħħa pubblika kien żgħir minħabba l-karatteristiċi magħrufa tar-reżistenza għall-colistin identifikata fil-medicina veterinarja, inkluż li dawn il-batterji reżistenti għall-colistin huma rari, għandhom biss elementi ġenetiċi mhux trasferibbli għal batterji oħra u huma instabbli, li jfisser li l-batterji reżistenti għall-colistin ma jppersistux fit-tul. Storikament, din l-instabilità tar-reżistenza għall-polimiksini, u n-nuqqas ta' trasferiment orizzontali tal-ġeni ta' dawn il-mutazzjonijiet, kien maħsub li jnaqqas ir-riskju tat-tixrid rapidu tar-reżistenza għall-colistin²¹. Madankollu, importanti li jiġi nnotat li r-reżistenza stabbli fil-livell subkliniku (eteroreżistenza) tista' tibqa' ma tinstabx bit-tekniki konvenzjonali tal-kultura/sensittività²². Il-biofilms huma saffi protettivi madwar il-batterji li jiġu ffurmati, pereżempju, fl-apparat diġestiv bħala komunitajiet ta' biofilm mukożali²³. Sa ftit taż-żmien ilu, ir-reżistenza għall-polimiksini kienet tinvolvi biss mutazzjonijiet kromożomiċi iżda qatt ma ġiet irrappurtata permezz tat-trasferiment orizzontali ta' ġeni. Waqt proġett ta' sorveljanza ta' rutina dwar ir-reżistenza antimikrobika f'*E. coli* kommensali minn annimali tal-ikel fiċ-Ċina, ir-reżistenza għall-polimiksini ntweriet li hija minħabba l-ġene *mcr-1* medjat mill-plasmidi²⁴. Barra minn hekk, dan l-*mcr-1* carriage f'izolati tal-*E. coli* nstab ukoll fi 78 (15%) minn 523 kampjun ta' prodotti tal-laħam mhux imsajjar u f'166 (21%) minn 804 annimali meħuda bħala kampjun matul il-perjodu 2011–14. It-tfaċċar tal-*MCR-1* fl-annimali u batterji relatati mal-bniedem jimmarka l-ksur tal-aħħar grupp ta' antibijotiċi, il-polimiksini, b'reżistenza trasferibbli medjata mill-plasmidi. Mill-iskoperta fiċ-Ċina 'l hawn, kienet irrappurtata reżistenza *MCR-1* għall-colistin medjata mill-plasmidi f'numru ta' pajjiżi madwar id-dinja kollha. Għalhekk, m'għadux aktar il-każ li l-batterji reżistenti għall-colistin fl-annimali mhumiex relatati mas-saħħa pubblika u l-eżempju li nstab iċ-Ċina juri li r-reżistenza trasferibbli għall-colistin mill-ġene *mcr-1* tista' sseħħ fl-annimali tal-ikel u l-prodotti tal-laħam u potenzjalment tikkostitwixxi riskju għas-saħħa pubblika.

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-użu tal-prodotti ta' kombinazzjoni jirrappreżenta riskju ta' użu bla bżonn tal-colistin f'każijiet fejn ma ntwera l-ebda benefiċċju addizzjonali fuq l-użu ta' sustanza waħda waħedha.

Il-kwalità, is-sigurtà tal-annimali fil-mira, is-sigurtà tal-utent, ir-riskju ambjentali u r-residwi li ma ġewx evalwati f'din il-proċedura ta' riferiment.

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

Fid-dawl tal-użu mġedded tal-colistin fil-medicina umana u l-importanza kritika tiegħu għas-saħħa pubblika, huwa essenzjali li jiġi assigurat użu prudenti tas-sustanza fil-medicina veterinarja sabiex tiġi evitata zieda fl-iżvilupp tar-reżistenza għall-antimikrobiċi. Fi proċedura ta' riferiment preċedenti skont l-Artikolu 35 għall-prodotti medicinali veterinarji kollha li fihom colistin li għandhom jiġu amministrati b'mod orali, il-Kumitat qabel dwar indikazzjoni armonizzata, limitazzjoni tat-tul tal-kura sa 7 ijiem u sentenzi ta' twissija dwar l-użu prudenti.

L-istess konsiderazzjonijiet meħuda għall-prodotti ta' monoterapija bil-colistin japplikaw għall-prodotti li fihom il-colistin f'kombinazzjoni ma' sustanzi antimikrobiċi oħra. L-indikazzjonijiet għall-prevenzjoni u l-profilassi m'għadhomx jistgħu jiġu ġustifikati aktar. Ma setgħu jiġu pprovduti l-ebda data proprjetarja jew ġustifikazzjonijiet validi b'apport għall-argumenti dwar il-prevenzjoni u l-profilassi. Barra minn hekk, ma setgħu jiġu pprovduti l-ebda data proprjetarja jew ġustifikazzjonijiet validi b'apport għall-indikazzjonijiet tas-*Salmonella spp.* L-infezzjoni gastrointestinali kkawżata mill-*E. coli* (kolibaċillozi) mhijiex marda klinika rikonoxxuta fil-moħor jew fiż-żwiemel adulti u ma kienet iprovduta l-ebda data sabiex tappoġġja l-użu tal-colistin fil-moħor, għalhekk din l-ispeċi fil-mira għandha titneħħa. L-indikazzjonijiet mhux gastrointestinali huma kkunsidrati bħala użu bla bżonn tal-colistin billi s-sustanza ma tikkontribwixxi għall-ebda effett terapewtiku ta' organi oħra infettati b'infezzjonijiet batteriċi. F'dan il-kuntest, il-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra ma jintużawx skont il-prinċipji tal-użu prudenti u lanqas jissodisfaw il-kriterji spjegati fil-linja gwida dwar il-kombinazzjonijiet fissi għall-approvazzjoni ta' dawn il-prodotti.

Fuq il-bażi tal-informazzjoni pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, li tinkludi data proprjetarja, referenzi xjentifiċi u rapporti ta' esperti, miżura possibbli ta' mitigazzjoni tar-riskju kkunsidrata f'dan ir-riferiment skont l-Artikolu 35 kienet li l-użu tal-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra jiġi limitat ulterjorment għall-kura ta' annimali individwali biss u jitneħħew il-preżentazzjonijiet ta' prodotti maħsuba għall-kura ta' gruppi.

Madankollu, tqajjem tħassib dwar jekk l-indikazzjonijiet gastrointestinali għall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra humiex ġustifikati meta jkun aktar prudenti li jintuża prodott ta' monoterapija. Attwalment, l-istatus għal patoġeni gastrointestinali Gram-negattivi rilevanti (eż. *I-E. coli*) fl-UE huwa li l-MICs tal-colistin huma baxxi ħafna u l-konċentrazzjonijiet tal-colistin fil-kolon huma għoljin ħafna (eż. 20 darba ogħla mill-MIC) tant li prodott ta' monoterapija jkun biżżejjed għal dawn l-indikazzjonijiet. Fil-biċċa l-kbira tal-istudji kliniċi pprovduti f'din il-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 35, il-prodotti ta' monoterapija wrew l-istess effikaċja bħall-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra. Ma setgħet tiġi identifikata l-ebda raġuni speċifika għall-ħtieġa ta' prodott ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra għall-annimali li jipproduċu l-ikel fl-UE, b'titjib tal-attività (attività sinerġistika jew addittiva) jew twessigh tal-ispettru tal-attività. Is-CVMP ħass li r-riżultat finali tal-użu ta' prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra minflok monoterapija huwa użu bla bżonn tal-colistin.

Filwaqt li f'każijiet li jinvolvu sustanzi oħra użati fil-medicina veterinarja xorta kien hemm opzjonijiet terapewtiċi għall-medicina umana, f'dan il-każ kwalunkwe kontribut potenzjali relatat mal-katina alimentari għar-reżistenza għall-colistin fil-medicina umana jwassal għall-ebda opzjoni terapewtika għall-infezzjonijiet tal-bniedem kontra batterji MDR, XDR u PDR. Billi anki użu limitat ta' prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra huwa meqjus li jwassal għal użu bla bżonn tal-colistin

u jista' potenzjalment iwassal għall-iżvilupp ta' rezistenza għall-antimikrobiċi, il-miżuri diskussi hawn fuq ma tqisux suffiċjenti sabiex jimmitigaw ir-riskju identifikat. Dan flimkien man-nuqqas ta' studji kliniċi ta' kwalità u ta' evidenza kredibbli oħra sabiex jikkonfermaw il-valur miżjud tal-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra fuq monoterapija, flimkien man-nuqqas ta' konformità mal-prinċipji tal-użu prudenti u l-linja gwida tas-CVMP dwar prodotti farmaċewtiċi ta' kombinazzjoni fissa (EMEA/CVMP/83804/2005), iwassal għall-konkluzjoni li ma hemm ebda ġustifikazzjoni valida għall-użu ta' prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra fil-medicina veterinarja.

Evalwazzjoni u konkluzjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

F'din il-proċedura s-CVMP kien mitlub jeżamina l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom colistin f'kombinazzjoni ma' sustanzi antimikrobiċi oħra għall-amministrazzjoni orali lil speċi li jipproduċu l-ikel sabiex ikun assigurat l-użu responsabbli tas-sustanza fil-protezzjoni tas-saħħa tal-annimali u tiġi limitata l-possibbiltà ta' riskju ġejjieni għas-saħħa pubblika.

Huwa rikonoxxut li l-prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra jistgħu jkun effikaċi għall-kura u l-metafilassi ta' mard gastrointestinali kkawżat minn *E. coli* suxxettibbli għaž-żewġ sustanzi attivi fil-qżieqez, it-tjur, l-għoġġiela u l-ħrief li ma jkunux ilhom li twieldu, bil-kundizzjoni li d-doża u t-tul tal-kura jiġu aġġustati skont dawk rakkomandati qabel mis-CVMP. Madankollu, ma seta' jintwera l-ebda benefiċċju fl-użu ta' prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra minflok monoterapija u ma setgħet tiġi identifikata l-ebda miżura ta' mitigazzjoni tar-riskju fattibbli sabiex jiġi indirizzat ir-riskju potenzjali identifikat għas-saħħa tal-bniedem, billi anki l-użu limitat ta' prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra kien meqjus bħala użu bħala bżonn tal-colistin.

Wara li kkunsidra d-data kollha pprezentata bil-miktub, is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom colistin f'kombinazzjoni ma' sustanzi antimikrobiċi oħra li għandhom jiġu amministrati b'mod orali lil speċi li jipproduċu l-ikel huwa negattiv, minħabba nuqqas ta' rilevanza klinika u fid-dawl ta' esponiment eċċessiv għall-colistin li jista' johloq riskju potenzjali għas-saħħa tal-annimali u tal-bniedem minħabba aċċellerazzjoni tas-seħħ tar-rezistenza għall-colistin.

Għalhekk, is-CVMP irrakkomanda l-irtirar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom colistin f'kombinazzjoni ma' sustanzi antimikrobiċi oħra li għandhom jiġu amministrati b'mod orali.

Raġunijiet għall-irtirar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- is-CVMP qies li ma kienet ipprovduta l-ebda data konvinċenti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, f'termini ta' provi kliniċi jew studji oħra xjentifikament aċċettabbli, dwar ix-xenarji kliniċi fejn huma essenzjali prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra għall-annimali li jipproduċu l-ikel fl-UE meta mqabbel ma' prodotti ta' monoterapija;
- is-CVMP qies li anki l-użu limitat ta' prodotti ta' kombinazzjoni tal-colistin ma' antimikrobiċi oħra huwa meqjus li jwassal għal użu bla bżonn tal-colistin u jista' potenzjalment iwassal għall-iżvilupp ta' rezistenza għall-antimikrobiċi, il-miżuri diskussi hawn fuq ma tqisux suffiċjenti sabiex jimmitigaw ir-riskju identifikat;

- is-CVMP qies li l-iżvilupp ta' rezistenza antimikrobika għall-colistin hija meqjusa bħala riskju għas-saħħa tal-bniedem billi l-colistin jintuża wkoll bħala kura tal-aħħar għażla fil-medicina umana fil-kuntest ta' kura ta' infezzjonijiet batteriċi speċifiċi rezistenti ħafna għall-medicini;
- is-CVMP ikkonkluda li l-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom colistin f'kombinazzjoni ma' sustanzi antimikrobiċi oħra li għandhom jiġu amministrati b'mod orali hija negattiva u li l-prodotti jistgħu jipprezentaw riskju potenzjali għas-saħħa tal-bniedem;

is-CVMP irrakkomanda l-irtirar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom colistin f'kombinazzjoni ma' sustanzi antimikrobiċi oħra li għandhom jiġu amministrati b'mod orali kif imsemmija fl-Anness I.