

## **Anexo I**

**Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, vias de administração e titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Bulgária	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI - TETRAVIT	Cloridrato de oxitetraciclina Sulfato de colistina	5.0 g  3 500 000 UI	Solução oral	Galinhas e suínos	Administração oral
Bulgária	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprim Sulfato de colistina	3.75 g 50 MIU	Pó oral	Galinhas, coelhos, suínos, vitelos e borregos	Administração oral
Croácia	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprim Sulfato de colistina	3.75 g 50 MIU	Pó oral	Vitelos, borregos, cabritos, leitões, aves de capoeira e coelhos	Oral
Croácia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacina Sulfato de colistina	100 g 41.67 g	Solução oral	Galinhas, perus	Oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Chipre	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	BACOLAM powder for oral solution for calves, sheep, goats, pigs, foals, chickens, turkeys (excluding layers)	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 mg 500,000 I.U.	Pó para solução oral	Vitelos, ovinos, caprinos, suínos, potros, galinhas, perus (excluindo aves poedeiras)	Administrar a dose subdividida em duas administrações por dia, dissolvida na água de bebida ou no leite.
Chipre	Vetoquinol Italia S.R.L. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	11.48 g 4.00 g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Pré-mistura para alimento medicamentoso em pó insolúvel, a administrar por via oral adequadamente misturada em alimentos sólidos.
República Checa	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pó para solução oral para administração na água de bebida ou nos alimentos	Suínos, galinhas (frangos de carne)	Oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
República Checa	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Sulfato de colistina Adipato de espiramicina	500 000 IU 650 000 IU	Pó para solução oral	Vitelos, leitões, potros, galinhas	Oral
República Checa	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprim Sulfato de colistina	37.5 mg 500 000 IU/g	Pó para solução oral	Galinhas	Oral
República Checa	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 mg/g 600 000 IU/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
França	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Sulfato de colistina  Adipato de espiramicina	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Pó para uso oral	Bovinos, suínos, aves de capoeira	Via oral
França	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Tri-hidrato de ampicilina Sulfato de colistina	25 mg/g 0.075 MIU/g	Pó para uso oral	Suínos, vitelos	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
França	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Tri-hidrato de ampicilina Sulfato de colistina	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Comprimido	Vitelos	Via oral
França	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Sulfato de colistina Estolato de eritromicina	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Pó para uso oral	Borregos, caprinos, leitões, potros, vitelos	Via oral
França	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Sulfato de colistina  Trimetoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Pó para uso oral	Borregos, caprinos, coelhos, suínos, vitelos, aves de capoeira	Via oral
França	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Sulfato de colistina  Escopolamina  Sulfaguanidina	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pasta oral	Potros, vitelos	Via oral
França	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Sulfato de colistina  Sulfaguanidina	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Comprimido	Borregos, caprinos, vitelos	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
França	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Sulfato de colistina  Sulfato de neomicina	300 000 IU/g  60 000 IU/g	Pó para uso oral	Borregos, caprinos, coelhos, suínos, vitelos, aves de capoeira	Via oral
França	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Sulfato de colistina  Cloridrato de oxitetraciclina	200 000 IU/g  0.07 g/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, vitelos	Via oral
França	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Tri-hidrato de ampicilina Sulfato de colistina	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Pó para uso oral	Borregos, caprinos, vitelos, aves de capoeira	Via oral
França	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Sulfato de colistina  Sulfadimetoxina	700 000 IU/g  210 mg/g	Pré-mistura	Borregos, vitelos	Via oral
França	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Sulfato de colistina  Sulfametoxipiridazina	2 MIU/ tablet  1 g/tablet	Comprimido	Borregos, canídeos, potros, vitelos	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Hungria	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Tri-hidrato de amoxicilina  Sulfato de colistina	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Pó para solução oral	Suínos, galinhas	Administração na água de bebida
Hungria	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 g/kg 600 MIU/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Alimento medicamentoso sólido
Hungria	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprim  Sulfato de colistina	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Pó para solução oral	Bovinos (vitelos), ovinos (borregos), suínos e galinhas, coelhos, caprinos	Administração na água de bebida
Itália	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	115 mg/g 40 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, galinhas (à exceção das galinhas poedeiras durante o período de postura)	Oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Itália	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 g/kg 600 MIU/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Itália	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	115 g/kg 40 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Itália	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Hiclato de doxiciclina Sulfato de colistina	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos	Oral
Itália	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, galinhas (exceto galinhas produtoras de ovos para consumo humano)	Oral



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Itália	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Pó para solução oral	Vitelos, ovinos e caprinos, suínos, pôneis, galinhas, perus (excluindo as fêmeas)	Oral
Itália	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	500 mg/g 200 mg/g	Pó oral para administração na água de bebida ou em alimentos líquidos	Vitelos, suínos, galinhas (exceto galinhas poedeiras), perus	Oral
Itália	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Sulfato de neomicina Sulfato de colistina	200 mg/g 20 000 IU/g	Pó oral para administração na água de bebida ou em alimentos líquidos	Vitelos, leitões, frangos de carne e perus	Oral
Itália	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 mg/g 40 mg/g	Pó oral	Suínos	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Itália	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 mg/g 800 000 IU/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, galinhas (exceto galinhas produtoras de ovos para consumo humano)	Oral
Letónia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacina Sulfato de colistina	100 g 41.67 g	Solução para uso oral	Galinhas, perus	Via oral
Lituânia	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Solução oral solúvel em água	Suínos, galinhas	Oral
Lituânia	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetoprim Sulfato de colistina	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Pó oral	Vitelos, borregos, cabritos, leitões, aves de capoeira e coelhos	Oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Lituânia	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Adipato de espiramicina  Sulfato de colistina	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Pó oral	Vitelos, borregos, cabritos, potros, leitões, aves de capoeira e coelhos	Oral
Luxemburgo	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Estolato de eritromicina  Sulfato de colistina	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Pó para uso oral	Borregos, caprinos, leitões, potros, vitelos	Via oral
Luxemburgo	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Sulfato de colistina  Sulfametoxipiridazina	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Comprimido	Borregos, canídeos, potros, vitelos	Via oral
Países Baixos	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	150 mg/g 500 000 IU/g	Pó para uso oral através da água de bebida	Suínos	Oral, através da água de bebida
Polónia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	150 mg/g 500 000 IU/g	Pó para solução oral	Suínos	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Polónia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 mg/g 500 000 IU/g	Pó para administração na água de bebida ou no leite	Bovinos, galinhas, suínos	Via oral
Polónia	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pó para solução oral	Galinhas, suínos	Via oral
Polónia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Adipato de espiramicina  Sulfato de colistina	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Pó para administração na água de bebida	Bovinos, galinhas, suínos	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Portugal	DIVASA FARMAVIC DE PORTUGAL Produtos e Equipamentos Veterinários, Lda. Praceta Jaime Cortesão, Nº 1 – R/C Loja Esq. 2625-170 Póvoa de Santa Iria Portugal	NUTRIVET TOTAL, pó para suspensão oral, para vitelos e cordeiros	Tri-hidrato de ampicilina Sulfato de colistina	0.7 g 1 500 000 IU	Pó para suspensão oral para administração na água de bebida	Vitelos e borregos	Oral
Portugal	VETLIMA-Sociedade Distribuidora de Produtos Agro-Pecuários, S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	COLIMIX (116 g/kg /40 g/kg), pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	116 g/kg 40 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Portugal	Fatro S.p.A Via Emilia Nº 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)	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 mg/g 40 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos e galinhas (exceto galinhas poedeiras)	Oral
Roménia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Hiclato de doxiciclina Sulfato de colistina	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Pré-mistura	Suínos	Misturada nos alimentos
Roménia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	100 mg/g 600 000 IU/g	Pré-mistura	Suínos	Misturada nos alimentos
Roménia	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprim Sulfato de colistina	37.5 mg 500 000 IU	Pó para solução oral	Vitelos, borregos, cabritos, suínos, coelhos e aves de capoeira	Administração oral na água de bebida ou em alimentos líquidos

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Roménia	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Cloridrato de oxitetraciclina Sulfato de colistina	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Comprimidos	Aves de capoeira (galinha-brava e palmípedes)	Administração oral individualmente
Roménia	Lavet Pharmecuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pó para solução oral	Suínos, galinhas	Administração oral na água de bebida
Eslováquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Pó oral	Suínos, vitelos, aves de capoeira (galinhas, perus), pombos	Administração oral, após incorporação nos alimentos
Eslováquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Administração oral, após incorporação nos alimentos
Eslováquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Tri-hidrato de amoxicilina Sulfato de colistina	575 mg/g 81 mg/g	Pó para solução oral	Suínos, vitelos, aves de capoeira (galinhas, perus), pombos	Administração oral através da água de bebida

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Eslováquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Sulfato de colistina Sulfadimidina sódica Trimetoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Pó para solução oral	Frangos de carne, suínos, coelhos, vitelos	Administração oral através da água de bebida
Eslováquia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Cloridrato de clortetraciclina Sulfato de colistina	120 mg/g 120 000 IU/g	Pó para solução oral	Suínos, vitelos, aves de capoeira (galinhas)	Administração oral através da água de bebida
Espanha	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Tri-hidrato de ampicilina Sulfato de colistina	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Pó oral	Borregos	Administração na água de bebida
Espanha	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302. Barcelona 08017 Spain	COLIPHUR 100 000/1 200 000 UI/ml solución para administración en agua de bebida	Sulfato de neomicina Sulfato de colistina	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Solução para administração na água de bebida	Suínos para engorda	Administração na água de bebida



## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a retirada das Autorizações de Introdução no Mercado**

# Resumo geral da avaliação científica de todos os medicamentos veterinários que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas para administração por via oral (ver Anexo I)

## 1. Introdução

A colistina é um agente antibacteriano multicomponente lipopeptídico catiónico produzido por culturas de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Em medicina veterinária, é utilizada tipicamente como o sal de sulfato para preparações orais e como o metanossulfonato para administração parentérica. Pertence à classe terapêutica das polimixinas e é idêntica à polimixina E. A colistina é utilizada para o tratamento e a prevenção de doenças causadas por bactérias sensíveis (p. ex., *Escherichia coli*) em suínos, aves de capoeira, coelhos, bovinos, ovinos e caprinos. Estão disponíveis associações de colistina com outros agentes antimicrobianos para tratamentos em grupo de infeções gastrointestinais e respiratórias em animais destinados à produção de alimentos nalguns Estados-Membros europeus. Também estão disponíveis medicamentos para administração parentérica, intramamária e intrauterina, que não se inserem no âmbito desta consulta. A colistina também é utilizada na medicina humana.

Face ao aumento da resistência bacteriana às substâncias antimicrobianas, estão a decorrer discussões na UE e a nível internacional sobre como conter e minimizar este fenómeno para o benefício da saúde humana e animal. Na sequência de um pedido da Comissão Europeia, em julho de 2013, o CVMP e o CHMP adotaram aconselhamento científico e considerações detalhadas sobre a colistina<sup>1</sup>. Este aconselhamento reviu de forma crítica as informações sobre o uso da colistina em animais destinados à produção de alimentos na UE, o seu efeito no desenvolvimento de resistência a esta categoria de agentes antimicrobianos em espécies de bactérias que são importantes para a saúde humana e animal, bem como o possível impacto na saúde humana e animal.

Relativamente ao estatuto da colistina como um agente antimicrobiano criticamente importante na medicina humana, o aconselhamento afirmava:

*«Não foi notificada transferência de resistência em elementos genéticos móveis (tais como plasmídeos) entre bactérias ou de animais para seres humanos.»*

*«No entanto, as infeções nosocomiais graves causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes (MR) são agora responsáveis por altas taxas de morbilidade e mortalidade nos humanos. Por conseguinte, a colistina é, hoje em dia, um fármaco de último recurso na medicina humana, no contexto do tratamento de infeções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) MR, nas quais a mortalidade pode ser extremamente alta.»*

Relativamente a associações da colistina com outros agentes antimicrobianos, o aconselhamento indica que *«As Autorizações de Introdução no Mercado para esses medicamentos devem ser revistas e, a menos que seja possível fornecer uma justificação sólida de que a associação está em consonância com os princípios de uso responsável, os medicamentos de associação devem ser retirados.»*

---

<sup>1</sup> 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](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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf)

Tendo em conta o número significativo de medicamentos que contêm colistina autorizados na UE, foi considerado adequado seguir uma abordagem gradual baseada no risco para a revisão do resumo das características do medicamento dos medicamentos que contêm colistina. Face à informação disponível nos relatórios do projeto europeu de vigilância do consumo de agentes antimicrobianos em veterinária<sup>2</sup> (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*) da EMA sobre a venda de agentes antimicrobianos, o número de Autorizações de Introdução no Mercado por forma farmacêutica/via de administração e os tipos de uso, os medicamentos que só contêm colistina e que são administrados por via oral (tratamento em grupo) foram considerados uma prioridade.

Em maio de 2014, a Comissão Europeia iniciou um procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para todos os medicamentos veterinários que contêm colistina como substância ativa única para administração por via oral a espécies destinadas à produção de alimentos (EMEA/V/A/106). O procedimento foi concluído e, em 16 de março de 2015, a Comissão Europeia adotou uma decisão<sup>3</sup> restringindo as indicações, as espécies-alvo e a duração do tratamento dos medicamentos em causa, bem como adicionando, à informação do medicamento, advertências relativas ao uso prudente.

Na decisão da Comissão supramencionada, é afirmado que, de acordo com a abordagem gradual acordada, «As associações da colistina com outra substância antimicrobiana e a administração não oral de medicamentos contendo colistina podem ser abordadas como um próximo passo, após a conclusão deste procedimento de consulta».

Face às preocupações supra e de acordo com as recomendações supracitadas do aconselhamento científico da EMA/CVMP/CHMP à Comissão Europeia, como um segundo passo, foi pedido ao Comité para rever as Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos veterinários que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas para administração por via oral a espécies destinadas à produção de alimentos, com vista a assegurar um uso responsável da substância protegendo a saúde animal e limitando a possibilidade de risco futuro para a saúde pública.

## 2. Discussão dos dados disponíveis

### Introdução

O efeito bactericida da colistina (e da polimixina B) é o resultado de uma interação com catiões divalentes na membrana bacteriana externa, que causa uma rotura da estrutura celular, fuga dos conteúdos celulares e, desse modo, lise celular<sup>4</sup>. A atividade de largo espectro da colistina contra bactérias Gram-negativas envolve a ligação ao lípido A, a âncora para o lipopolissacarídeo e o principal constituinte da membrana exterior de muitas bactérias<sup>5</sup>. As polimixinas são ativas particularmente contra uma ampla gama de espécies de bacilos Gram-negativos (p. ex., *E. coli*, *Salmonella spp.* e *P. aeruginosa*), incluindo os que apresentam resistência ao carbapeneme, bem como certas *Mycobacterium spp.* As polimixinas não têm atividade clinicamente útil contra bactérias Gram-positivas, cocos Gram-negativos, anaeróbios e Mollicutes, incluindo *Mycoplasma spp.*<sup>6</sup>. Além disso, a

<sup>2</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf)

<sup>3</sup> 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>

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

colistina não possui atividade terapêutica contra espécies inerentemente resistentes, incluindo os géneros *Serratia*, *Stenotrophomonas* e *Proteus*<sup>7</sup>.

A colistina tem sido utilizada desde a década de 1950 na medicina humana e veterinária<sup>8</sup>. Atualmente, para os animais destinados à produção de alimentos na UE/no EEE, os estudos de campo demonstraram que é utilizada principalmente para suínos, incluindo tratamentos em grupo e prevenção da diarreia causada por *E. coli* e *Salmonella spp.*, como tratamento de primeira escolha para a diarreia neonatal causada por *E. coli* em leitões<sup>9</sup> e vitelos de engorda<sup>10</sup>, bem como para o tratamento da colibacilose ligeira em aves de capoeira<sup>11</sup>. Em relação ao peso total dos animais «em risco» de tratamento em 26 países da UE/do EEE para os quais estavam disponíveis dados de vendas veterinárias<sup>12</sup>, as polimixinas eram o quinto grupo mais vendido de agentes antimicrobianos (6 %), após as tetraciclina (37 %), penicilinas (24 %), sulfonamidas (10 %) e macrólidos (7 %). A vasta maioria do consumo de polimixinas em animais destinados à produção de alimentos corresponde à colistina administrada por via oral, numa variedade de formulações distintas (p. ex., pré-mistura, pó, soluções orais). As vendas de medicamentos de associação com colistina representavam menos de 10 % das vendas globais de colistina (ESVAC, dados não publicados).

Um recente aumento global das bactérias Gram-negativas na medicina humana que são multirresistentes (MR), extensivamente resistentes (ER) e pan-resistentes (PR)<sup>13</sup> forçou os médicos a reintroduzirem o tratamento sistémico tóxico com colistina na forma do seu pró-fármaco inativo menos tóxico, o metanossulfonato de colistina, um agente antimicrobiano de último recurso para infeções por essas bactérias, que são frequentemente a causa de infeções associadas aos cuidados de saúde<sup>14</sup>. As infeções humanas causadas por essas bactérias altamente resistentes estão associadas a uma maior morbidade e mortalidade dos doentes, maiores custos e maior duração do internamento hospitalar<sup>15</sup>. Deste modo, a colistina reemergiu como uma opção terapêutica de último recurso para tratar infeções devidas a bacilos Gram-negativos MR, ER e PR, fermentadores e não fermentadores de lactose, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Devido ao novo estatuto da colistina como criticamente importante na medicina humana, é necessário avaliar agora o impacto na saúde pública do uso atual ou futuro de medicamentos com colistina em animais. Isto foi apoiado por um recente grupo de peritos *ad hoc* sobre a resistência aos agentes antimicrobianos (AMEG), criado pela UE, bem como por um procedimento de consulta recente nos termos do artigo 35.º sobre os medicamentos veterinários que contêm colistina como substância ativa única para administração por via oral. Esta é uma situação muito diferente na Europa, pois a colistina, tradicionalmente, só tem sido utilizada em medicina veterinária e não tem sido criticamente importante para a saúde humana.

### **Conclusões anteriores do CVMP aplicáveis aos medicamentos de associação com colistina**

No supracitado procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º (EMA/V/A/106) para todos os medicamentos veterinários que contêm colistina como substância ativa única para administração por via oral a espécies destinadas à produção de alimentos, o CVMP chegou a certas conclusões (descritas

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

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

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

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf)

<sup>13</sup> 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.

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

<sup>15</sup> 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.

mais à frente) sobre algumas indicações, dosagens e espécies-alvo, que também se aplicam a medicamentos de associação com colistina.

No presente procedimento, não foram apresentados dados ou provas para a indicação de salmonelose em nenhuma espécie-alvo. Foram implementados programas de controlo específicos para a salmonelose em animais destinados à produção de alimentos nos países da UE. Na sequência do procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º para medicamentos veterinários que contêm colistina como substância ativa única (EMEA/V/A/106), a colistina deixou de ser recomendada para o tratamento de infeções gastrointestinais causadas por *Salmonella* spp. devido a uma avaliação benefício-risco negativa. O mesmo se aplica para as indicações de *Salmonella* spp. para medicamentos de associação com colistina. O risco para a saúde pública identificado assenta no facto de o tratamento de infeções clínicas ou subclínicas por *Salmonella* com o objetivo de reduzir o número de bactérias poder interferir com os programas de controlo da UE<sup>16</sup>, comprometendo assim a saúde pública e a segurança dos alimentos. Além disso, alguns subtipos de *Salmonella* têm sensibilidade reduzida à colistina. Um artigo recente identificou outro risco colocado pelos medicamentos com colistina e *Salmonella* spp.<sup>17</sup>. Especificamente, em países da UE com maiores consumos conhecidos de medicamentos com colistina, as distribuições das concentrações inibitórias mínimas (CIM) eram superiores para os isolados de *Salmonella* spp. de suínos e galinhas, com até 77 % classificados como resistentes. As *Salmonella* spp. com CIM aumentadas para a colistina poderão constituir um risco para a saúde pública.

Além disso, o anterior procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º confirmou uma dose de 100 000 UI de colistina por kg de peso corporal diariamente para vitelos, borregos e suínos, e uma dose de 75 000 UI de colistina por kg de peso corporal diariamente em aves de capoeira durante 3–5 dias consecutivos. Por outro lado, foi acordado que a dose sugerida de 50 000 UI por kg de peso corporal duas vezes por dia era razoável. Na presente consulta nos termos do artigo 35.º, foram identificados vários medicamentos veterinários de associações de colistina com doses de colistina inferiores a 50 000 UI por kg de peso corporal. Não foram fornecidos estudos clínicos nem qualquer justificação para a subdosagem, que poderá constituir um risco para a saúde pública ao promover bactérias resistentes à colistina.

Alguns dos medicamentos incluídos no âmbito deste procedimento de consulta são indicados para uso em potros. A infeção gastrointestinal causada por *E. coli* (colibacilose) não é uma doença clínica reconhecida em potros ou equídeos adultos. «Colibacilose» não é um termo utilizado em medicina equina, mas antes um termo utilizado para suínos, aves de capoeira e ruminantes. A colibacilose é definida como uma infeção do cólon por *Enterobacteriaceae*, especialmente *E. coli*, que resulta numa manifestação patológica, tipicamente diarreia e outras manifestações em aves de capoeira. A septicemia por *E. coli* é uma doença reconhecida em potros recém-nascidos que, por vezes, pode manifestar-se na forma de diarreia, entre outros sintomas. A atual literatura científica não sustenta o uso de medicamentos de associação com colistina em potros, pois o seu uso pode alterar o equilíbrio da microflora gastrointestinal, levando a uma bem reconhecida colite fatal associada a antimicrobianos, tipicamente associada a *Clostridium difficile*. Deste modo, considera-se que o uso de colistina em potros representa um risco sério em relação à segurança do animal-alvo e os potros não podem ser suportados como uma espécie-alvo para os medicamentos de associação com colistina. O risco identificado ao manter esta indicação é que promove o tratamento de uma doença clínica desconhecida, levando a falhas de tratamento pois a verdadeira causa (p. ex., viral, outras bactérias,

<sup>16</sup> 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>

<sup>17</sup> 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

protozoários, parasitas) não é afetada pelos tratamentos de associação com colistina. Nestes casos, as falhas de tratamento poderão comprometer a saúde dos potros. Chegou-se à mesma conclusão no recente procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º sobre os medicamentos orais de monoterapia de colistina.

### **Justificação dos medicamentos de associação com colistina**

Foram fornecidos dados proprietários, referências científicas e relatórios de peritos neste procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º para sustentar algumas das indicações de alguns dos medicamentos incluídos no âmbito do procedimento. Além disso, foi pedido aos titulares das AIM que justificassem os benefícios da utilização de um medicamento de associação com colistina por oposição ao uso de monoterapia para o tratamento das respetivas patologias, em particular tendo em consideração a norma orientadora do CVMP relativa a medicamentos de associação de dose fixa<sup>18</sup> (EMA/CVMP/83804/2005).

Quanto às indicações não gastrointestinais, existem receios de falta de justificação para os medicamentos de associação com colistina. Isto porque a colistina não é absorvida a partir do trato gastrointestinal após administração por via oral e, portanto, não contribui para a eficácia terapêutica global para estas indicações. Não foi possível identificar quaisquer princípios terapêuticos válidos para as indicações não gastrointestinais, pelo que a associação não proporciona nenhuma vantagem em relação às suas substâncias ativas quando utilizadas em medicamentos de uma única substância, conforme descrito na norma orientadora do CVMP relativa a medicamentos de associação de dose fixa (EMA/CVMP/83804/2005). O resultado final é um uso desnecessário da colistina. Tendo em conta a recente importância crítica da colistina na medicina humana, o uso veterinário só pode ser justificado sob princípios de uso prudente, o que não é o caso para os medicamentos de associação com colistina para indicações não gastrointestinais. Isto constitui uma preocupação especialmente para certos medicamentos de associação com colistina (p. ex., colistina e neomicina ou colistina e oxitetraciclina) em que ambas as substâncias ativas não são absorvidas, mas, no entanto, os medicamentos estão presentemente autorizados com indicações fora do trato gastrointestinal.

Para as indicações gastrointestinais, também existem preocupações relativas à necessidade dos medicamentos de associação com colistina face à monoterapia. Por exemplo, o atual estatuto para agentes patogénicos Gram-negativos gastrointestinais relevantes (p. ex., *E. coli*) na UE é que as CIM para a colistina são muito baixas e as concentrações de colistina no cólon são muito altas (p. ex., 20 vezes superiores à CIM), de tal modo que um medicamento em monoterapia poderá ser suficiente para estas indicações. A maior parte dos estudos clínicos fornecidos neste procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º demonstrou que os medicamentos em monoterapia partilhavam a mesma eficácia que os medicamentos de associação com colistina. Os argumentos relativos a infeções polimicrobianas eram essencialmente teóricos e só foram discutidos pelos titulares das AIM relativamente às indicações respiratórias e cutâneas. Conforme referido anteriormente, isto não tem nenhuma relevância clínica para os medicamentos de associação com colistina, pois a colistina não é absorvida a partir do trato gastrointestinal e, portanto, nunca irá participar no combate a infeções polimicrobianas noutros tecidos-alvo. As infeções polimicrobianas gastrointestinais não foram identificadas pelos titulares das AIM para as espécies-alvo nem para as indicações referidas para os seus medicamentos. As doenças gastrointestinais concomitantes relacionadas com a *E. coli* (p. ex., septicemia) foram identificadas pelos titulares das AIM como ocorrendo como complicações da doença gastrointestinal original através de disseminação sistémica direta ou de imunossupressão. Não foram fornecidos estudos clínicos específicos relativos a *E. coli* invasiva secundária a doença gastrointestinal. Portanto, não se sabe se um medicamento de associação proporciona um valor acrescido em relação a um medicamento em monoterapia para esta indicação. Além disso, não é claro se, na altura das

<sup>18</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004645.pdf)

complicações sistêmicas da colibacilose, a principal doença clínica ainda é a doença gastrointestinal ou se são as complicações sistêmicas. Não foi possível identificar nenhum motivo específico para a necessidade de um medicamento de associação com colistina para animais destinados à produção de alimentos na UE com uma melhoria da atividade (atividade sinérgica ou aditiva) ou um alargamento do espectro de atividade. Por conseguinte, o CVMP concluiu que não poderá ser sustentada nenhuma indicação gastrointestinal para medicamentos de associação com colistina.

Foi identificada por vários titulares das AIM e corroborada por publicações científicas uma sinergia antimicrobiana *in vitro*, com base quer numa redução da CIM para os agentes patogénicos alvo na presença da associação com colistina quer numa redução do índice da concentração inibitória fracionária. Contudo, estes estudos *in vitro* não são fiáveis, pois o principal problema com a utilização de métodos de suscetibilidade *in vitro* para estabelecer a eficácia de associações de colistina contra bactérias é que a exatidão das diferentes técnicas disponíveis, tais como microdiluição em caldo, diluição em ágar e Etest, é questionável devido às propriedades catiónicas da colistina<sup>19</sup>. Os atuais *breakpoints* clínicos do Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) para as *Enterobacteriaceae* estão a ser revistos devido a estes problemas. O teste de difusão em disco é aplicado rotineiramente a nível mundial; no entanto, raramente é fiável devido à incapacidade da colistina para se difundir regularmente no ágar e produzir um gradiente de concentração consistente. Isto significa que, com a falta de técnicas padrão internacionais para o teste da suscetibilidade à colistina, não existem normas acordadas para a avaliação da sinergia *in vitro* nas associações de colistina. Não estão disponíveis dados publicados que tenham identificado o mecanismo através do qual a sinergia possa ocorrer para as associações de colistina. Além disso, a relevância clínica da sinergia com as associações de colistina é altamente dúbia, pelo motivo de as concentrações de colistina no cólon, isoladamente, serem de tal modo superiores à CIM (p. ex., 20 vezes superiores à CIM) para *E. coli* e outras bactérias, em monoterapia, que não existe nenhum valor clínico acrescido para uma sinergia *in vitro* de associações de colistina. Os conceitos de sinergia das associações de colistina são mais relevantes na medicina humana, pois são injetadas, parentericamente, doses baixas de colistina com outros agentes antimicrobianos para evitar a toxicidade.

Em conclusão, os medicamentos de associação com colistina destinam-se a suprir necessidades clínicas distintas das dos medicamentos em monoterapia. Estas necessidades clínicas adicionais podem incluir um espectro mais alargado de cobertura antimicrobiana no organismo, para estender a cobertura antimicrobiana ao resto do corpo para além do trato gastrointestinal (p. ex., infeção gastrointestinal mais septicemia) ou cobertura antimicrobiana adicional no trato gastrointestinal devido a circunstâncias especiais (p. ex., resistência antimicrobiana ou infeções polimicrobianas). Relativamente a estes pontos, os titulares das AIM não forneceram dados convincentes, em termos de ensaios clínicos ou outros estudos cientificamente aceitáveis, no que respeita a cenários clínicos em que os medicamentos de associação com colistina sejam essenciais para os animais destinados à produção de alimentos na UE em comparação com os medicamentos em monoterapia.

### **3. Avaliação benefício-risco**

#### **Avaliação dos benefícios**

Os medicamentos veterinários que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas a administrar por via oral a espécies destinadas à produção de alimentos representam agentes antimicrobianos frequentemente utilizados em medicina veterinária. Nos animais destinados à produção, o stress nos recém-nascidos e o relacionado com o desmame levam a disbacteriose e

<sup>19</sup> 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.

diarreia por *E. coli*, que parecem clinicamente semelhantes. As estirpes mais virulentas que provocam doenças mais graves podem ainda levar a septicemia e/ou imunossupressão, com o resultado de doença multiórgãos ou infecções polimicrobianas. Os medicamentos de associação com colistina são vistos como desempenhando um papel para estas doenças mais complexas relacionadas com a produção e estão disponíveis estudos clínicos para algumas associações, que demonstraram eficácia em algumas patologias. Além disso, os dados de farmacovigilância não revelaram notificações de falta de eficácia para os medicamentos de associação com colistina.

Vários relatórios científicos e dados de vigilância da UE17,<sup>20</sup> demonstraram um nível continuado muito baixo de resistência à colistina em animais destinados à produção de alimentos, bem como níveis reduzidos de resistência a vários outros agentes antimicrobianos utilizados em medicamentos de associação com colistina, apesar do amplo uso destes medicamentos na UE durante alguns anos.

### **Avaliação dos riscos**

Ocorreu uma alteração substancial ao longo dos últimos cinco anos relativamente à importância da colistina na medicina humana e veterinária — de uma molécula utilizada apenas em medicina veterinária, a colistina tornou-se uma molécula criticamente importante na medicina humana. Com o uso renovado da colistina na medicina humana, em particular como opção terapêutica de último recurso para tratar infeções causadas por bacilos Gram-negativos multirresistentes (MR), extensivamente resistentes (ER) e pan-resistentes (PR), fermentadores e não fermentadores de lactose, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, passaram a existir potenciais preocupações de saúde pública com o uso veterinário continuado da substância. Até há pouco tempo, considerava-se que as preocupações de saúde pública eram pequenas devido às características conhecidas da resistência à colistina identificadas em medicina veterinária, incluindo o facto de estas bactérias resistentes à colistina serem raras, possuírem apenas elementos genéticos não transferíveis a outras bactérias e serem instáveis, significando que as bactérias resistentes à colistina não persistem. Historicamente, considerava-se que a instabilidade da resistência à polimixina e a ausência de transferência genética horizontal destas mutações reduziam o risco de rápida disseminação da resistência à colistina<sup>21</sup>. Contudo, é importante realçar que a resistência estável ao nível subclínico (heterorresistência) pode permanecer sem ser detetada por técnicas convencionais de cultura/sensibilidade<sup>22</sup>. Os biofilmes são camadas protetoras em torno das bactérias que são formadas, por exemplo, no trato digestivo como comunidades de biofilmes das mucosas<sup>23</sup>. Até há pouco tempo, a resistência à polimixina só tinha envolvido mutações cromossómicas, sem nunca ter sido descrita através de transferência genética horizontal. Durante um projeto de vigilância de rotina sobre resistência antimicrobiana em *E. coli* comensal de animais destinados à produção de alimentos na China, foi demonstrado que a resistência à polimixina era devida particularmente ao gene *mcr-1* mediado por plasmídeos<sup>24</sup>. Além disso, esta presença do *mcr-1* em isolados de *E. coli* também foi encontrada em 78 (15 %) de 523 amostras de produtos de carne crua e 166 (21 %) de 804 animais testados durante 2011–2014. Esta emergência do *MCR-1* em animais e bactérias relacionadas com seres humanos anuncia a quebra do último grupo de antibióticos, as polimixinas, por resistência transferível mediada por plasmídeos. Desde a descoberta na China, a resistência à colistina mediada por plasmídeos devida ao *MCR-1* foi descrita em vários países por todo o mundo. Portanto, já não é verdade que as bactérias resistentes à colistina em animais não estejam relacionadas com a saúde

<sup>20</sup> 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.

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

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

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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



pública e o exemplo detetado na China demonstra realmente que a resistência transferível à colistina através do gene *mcr-1* pode ocorrer em animais destinados à produção de alimentos e em produtos à base de carne e, potencialmente, constituir um risco para a saúde pública.

O uso de medicamentos de associação representa um risco de uso desnecessário da colistina em casos onde não foi demonstrado nenhum benefício adicional em relação ao uso de apenas uma substância.

A qualidade, a segurança dos animais-alvo, a segurança dos utilizadores, o risco ambiental e os resíduos não foram avaliados neste procedimento de consulta.

### **Medidas de mitigação ou gestão dos riscos**

Face ao uso renovado da colistina na medicina humana e à sua importância crítica para a saúde pública, é essencial assegurar um uso prudente da substância na medicina veterinária para evitar um aumento do desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Num anterior procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º para todos os medicamentos veterinários que contêm colistina para administração por via oral, o Comité concordou numa indicação harmonizada, numa limitação da duração do tratamento até 7 dias e na adição de frases de advertência sobre o uso prudente.

As considerações relativas aos medicamentos de monoterapia de colistina também se aplicam aos medicamentos que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas. Já não é possível justificar as indicações para prevenção e profilaxia. Não foi possível fornecer dados proprietários ou justificações válidas para sustentar as reivindicações de prevenção e profilaxia. Além disso, não foi possível fornecer dados proprietários ou justificações válidas para sustentar as indicações de *Salmonella spp.* A infeção gastrointestinal causada por *E. coli* (colibacilose) não é uma doença clínica reconhecida em potros ou equídeos adultos e não foram fornecidos dados para sustentar o uso da colistina em potros, pelo que esta espécie-alvo deve ser removida. As indicações não gastrointestinais são consideradas um uso desnecessário da colistina, pois a substância não contribui para nenhum efeito terapêutico noutros órgãos afetados por infeções bacterianas. Neste contexto, os medicamentos de associação com colistina não são utilizados ao abrigo dos princípios de uso prudente nem satisfazem os critérios indicados na norma orientadora de associações de dose fixa para a aprovação desses medicamentos.

Com base na informação fornecida pelos titulares das AIM, incluindo dados proprietários, referências científicas e relatórios de peritos, uma possível medida de mitigação do risco considerada nesta consulta nos termos do artigo 35.º foi limitar ainda mais o uso dos medicamentos de associação com colistina ao tratamento apenas de animais individuais e retirar as apresentações de medicamentos destinadas ao tratamento em grupo.

Contudo, foram levantados receios relativamente a se as indicações gastrointestinais para os medicamentos de associação com colistina eram justificadas quando seria mais prudente utilizar um medicamento em monoterapia. Atualmente, o estatuto para agentes patogénicos Gram-negativos gastrointestinais relevantes (p. ex., *E. coli*) na UE é que as CIM para a colistina são muito baixas e as concentrações de colistina no cólon são muito altas (p. ex., 20 vezes acima da CIM), de tal modo que um medicamento em monoterapia será suficiente para estas indicações. Na maior parte dos estudos clínicos fornecidos neste procedimento de consulta nos termos do artigo 35.º, os medicamentos em monoterapia demonstraram a mesma eficácia que os medicamentos de associação com colistina. Não foi possível identificar nenhum motivo específico para a necessidade de um medicamento de associação com colistina para animais destinados à produção de alimentos na UE com uma melhoria da atividade (atividade sinérgica ou aditiva) ou um alargamento do espetro de atividade. O CVMP considerou que o resultado final da utilização de medicamentos de associação com colistina em vez de monoterapia é um uso desnecessário da colistina.

Enquanto em casos que envolvem outras substâncias utilizadas em medicina veterinária continuam a existir opções terapêuticas para a medicina humana, neste caso, qualquer potencial contribuição relacionada com a cadeia alimentar para a resistência à colistina na medicina humana conduzirá à ausência de opções terapêuticas para infecções humanas contra bactérias MR, ER e PR. Dado que se considera que mesmo um uso limitado de medicamentos de associação com colistina leva ao uso desnecessário de colistina e poderá potencialmente contribuir para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, as medidas discutidas supra não foram consideradas suficientes para mitigar o risco identificado. Isto, combinado com a falta de estudos clínicos de qualidade e de outros dados credíveis para confirmar o valor acrescido de medicamentos de associação com colistina em relação à monoterapia, combinado com a falta de cumprimento dos princípios de uso prudente e da norma orientadora do CVMP sobre medicamentos de associação de dose fixa (EMEA/CVMP/83804/2005), leva à conclusão de que não existe uma justificação válida para o uso de medicamentos de associação com colistina em medicina veterinária.

### **Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco**

Neste procedimento, foi pedido ao CVMP para rever as Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos veterinários que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas para administração por via oral a espécies destinadas à produção de alimentos, com vista a assegurar um uso responsável da substância protegendo a saúde animal e limitando a possibilidade de risco futuro para a saúde pública.

É reconhecido que os medicamentos de associação com colistina podem ser eficazes para o tratamento e a metafilaxia de doenças gastrointestinais causadas por *E. coli* suscetíveis a ambas as substâncias ativas em leitões, aves de capoeira, vitelos e borregos recém-nascidos, desde que a dose e a duração do tratamento sejam ajustadas de acordo com as anteriormente recomendadas pelo CVMP. Contudo, não foi possível demonstrar nenhum benefício da utilização de medicamentos de associação com colistina em relação à monoterapia e não foi possível identificar medidas viáveis de mitigação dos riscos para resolver o potencial risco identificado para a saúde humana, pois mesmo um uso limitado de medicamentos de associação com colistina foi considerado um uso desnecessário da colistina.

Tendo considerado todos os dados apresentados por escrito, o CVMP concluiu que a relação benefício-risco para todos os medicamentos veterinários que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas para administração por via oral a espécies destinadas à produção de alimentos é negativa, devido a uma falta de relevância clínica e tendo em conta a sobre-exposição à colistina que poderá representar um potencial risco para a saúde animal e humana devido a uma aceleração da ocorrência de resistência à colistina.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a retirada das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos veterinários que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas para administração por via oral.

## **Fundamentos para a retirada das Autorizações de Introdução no Mercado**

Considerando que:

- o CVMP considerou que não foram fornecidos dados convincentes pelos titulares das AIM, em termos de ensaios clínicos ou outros estudos cientificamente aceitáveis, no que respeita a cenários clínicos em que os medicamentos de associação com colistina sejam essenciais para os animais destinados à produção de alimentos na UE em comparação com os medicamentos em monoterapia;

- o CVMP considerou que mesmo um uso limitado de medicamentos de associação com colistina leva ao uso desnecessário de colistina e poderá potencialmente contribuir para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana;
- o CVMP considerou que o desenvolvimento de resistência antimicrobiana à colistina é considerado um risco para a saúde humana, pois a colistina também é utilizada como tratamento de último recurso em medicina humana no contexto do tratamento de infecções bacterianas específicas altamente resistentes aos medicamentos;
- o CVMP concluiu que a avaliação benefício-risco para todos os medicamentos veterinários que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas a administrar por via oral é negativa e que esses medicamentos poderão constituir um potencial risco para a saúde humana;

o CVMP recomendou a retirada das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos veterinários que contêm colistina em associação com outras substâncias antimicrobianas para administração por via oral, conforme referido no Anexo I.