

## **Anexa I**

**Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare și titularii autorizațiilor de introducere pe piață din statele membre**

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Bulgaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Clorhidrat de oxitetraciclină Sulfat de colistină	5.0 g 3 500 000 UI	Soluție orală	Pui și porci	Administrare orală
Bulgaria	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprim Sulfat de colistină	3.75 g 50 MIU	Pulbere orală	Pui, iepuri, porci, viței și miei	Administrare orală
Republica Croația	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprim Sulfat de colistină	3.75 g 50 MIU	Pulbere orală	Viței, miei, iezi, porci, păsări de curte și ieपुरi	Orală
Republica Croația	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacină Sulfat de colistină	100 g 41.67 g	Soluție orală	Pui, curcani	Orală
Cipru	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)	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 mg 500,000 I.U.	Pulbere pentru soluție orală	Viței, oi, capre, porci, mânji, pui, curcani (cu excepția păsărilor ouătoare)	Doza se administrează divizată în două prize pe zi, dizolvate în apa de băut sau în lapte.

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Cipru	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	11.48 g 4.00 g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere insolubilă, care se administrează pe cale orală bine amestecat în furaje solide.
Republica Cehă	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulbere pentru soluție orală pentru utilizare în apă de băut sau în furaje	Porci, pui (pui de carne)	Orală
Republica Cehă	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Sulfat de colistină Adipat de spiramicină	500 000 IU 650 000 IU	Pulbere pentru soluție orală	Viței, porci, mânji, pui	Orală
Republica Cehă	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprim Sulfat de colistină	37.5 mg 500 000 IU/g	Pulbere pentru soluție orală	Pui	Orală

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Republica Cehă	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Franța	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Sulfat de colistină  Adipat de spiramicină	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Pulbere pentru administrare orală	Bovine, porcine, păsări de curte	Administrare orală
Franța	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicilină trihidrat Sulfat de colistină	25 mg/g 0.075 MIU/g	Pulbere pentru administrare orală	Porci, viței	Administrare orală
Franța	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicilină trihidrat Sulfat de colistină	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Comprimat	Viței	Administrare orală
Franța	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Sulfat de colistină Estolat de eritromicină	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Pulbere pentru administrare orală	Miei, capre, purcei, mânji, viței	Administrare orală

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Franța	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Sulfat de colistină  Trimetoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Pulbere pentru administrare orală	Miei, capre, iepuri, porci, viței, păsări de curte	Administrare orală
Franța	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Sulfat de colistină  Scopolamină  Sulfaguanidină	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pastă orală	Mânji, viței	Administrare orală
Franța	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Sulfat de colistină  Sulfaguanidină	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Comprimat	Miei, capre, viței	Administrare orală
Franța	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Sulfat de colistină  Sulfat de neomicină	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Pulbere pentru administrare orală	Miei, capre, iepuri, porci, viței, păsări de curte	Administrare orală
Franța	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Sulfat de colistină  Clorhidrat de oxitetraciclină	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci, viței	Administrare orală

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Franța	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicilină trihidrat Sulfat de colistină	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Pulbere pentru administrare orală	Miei, capre, viței, păsări de curte	Administrare orală
Franța	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Sulfat de colistină  Sulfadimetoxină	700 000 IU/g 210 mg/g	Premix	Miei, viței	Administrare orală
Franța	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Sulfat de colistină  Sulfametoxipiridazină	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Comprimat	Miei, câini, mânji, viței	Administrare orală
Ungaria	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőlegesen oldathoz A.U.V.	Amoxicilină trihidrat  Sulfat de colistină	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, pui	Administrare în apa de băut
Ungaria	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógyipremix sertések részére A.U.V.	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Administrare în furaje

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Ungaria	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprim  Sulfat de colistină	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Pulbere pentru soluție orală	Bovine (viței), ovine (miei), porci și pui, iepuri, capre	Administrare în apa de băut
Italia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	115 mg/g 40 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci, pui (cu excepția găinilor ouătoare în perioada de ouat)	Orală
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Italia	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	115 g/kg 40 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxiciclină hclat Sulfat de colistină	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci, iepuri	Orală

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Italia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premix pentru furaje medicamentate	Porci, pui (cu excepția găinilor care produc ouă pentru consum uman)	Orală
Italia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Pulbere pentru soluție orală	Viței, oi și capre, porci, ponei, pui, curcani (cu excepția păsărilor ouătoare)	Orală
Italia	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	500 mg/g 200 mg/g	Pulbere orală pentru administrare în apa de băut sau în furaje lichide	Viței, porci, pui (cu excepția găinilor ouătoare), curcani	Orală
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Sulfat de neomicină Sulfat de colistină	200 mg/g 20 000 IU/g	Pulbere orală pentru administrare în apa de băut sau în furaje lichide	Viței, porci, pui de carne și curcani	Orală



<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Italia	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 mg/g 40 mg/g	Pulbere orală	Porci	Administrare orală
Italia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 mg/g 800 000 IU/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci, pui (cu excepția găinilor care produc ouă pentru consum uman)	Orală
Letonia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacină Sulfat de colistină	100 g 41.67 g	Soluție pentru administrare orală	Pui, curcani	Administrare orală
Lituania	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Soluție orală solubilă în apă	Porci, pui	Orală
Lituania	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetoprim Sulfat de colistină	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Pulbere orală	Viței, miei, iezi, porci, păsări de curte și iepuri	Orală

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Lituania	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Adipat de spiramicină  Sulfat de colistină	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Pulbere orală	Viței, miei, iezi, mânji, purcei, păsări de curte și iepuri	Orală
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Estolat de eritromicină  Sulfat de colistină	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Pulbere pentru administrare orală	Miei, capre, purcei, mânji, viței	Administrare orală
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Sulfat de colistină  Sulfametoxipiridazină	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Comprimat	Miei, câini, mânji, viței	Administrare orală
Olanda	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulbere pentru administrare orală prin apa de băut	Porci	Orală, prin apa de băut
Polonia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci	Administrare orală

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Polonia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 mg/g 500 000 IU/g	Pulbere pentru administrare în apa de băut sau în lapte	Bovine, pui, porcine	Administrare orală
Polonia	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kizkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulbere pentru soluție orală	Pui, porci	Administrare orală
Polonia	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Adipat de spiramicină Sulfat de colistină	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Bovine, pui, porcine	Administrare orală

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Portugalia	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	Ampicilină trihidrat Sulfat de colistină	0.7 g 1 500 000 IU	Pulbere pentru suspensie orală pentru administrare în apa de băut	Viței și miei	Orală
Portugalia	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	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	116 g/kg 40 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Portugalia	Fatro S.p.A Via Emilia N° 285 Ozzano Emilia Italy	Premaxol, 100 mg/g + 40 mg/g de pre- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, frangos e galinhas (excepto poedeiras)	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 mg/g 40 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci și pui (cu excepția găinilor ouătoare)	Orală
România	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxiciclină hclat Sulfat de colistină	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premix	Porci	Amestecată în furaje
România	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix	Porci	Amestecată în furaje
România	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprim Sulfat de colistină	37.5 mg 500 000 IU	Pulbere pentru soluție orală	Viței, miei, iezi, porci, iepuri și păsări de curte	Administrare orală în apa de băut sau în furaje lichide

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
România	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Clorhidrat de oxitetraciclină Sulfat de colistină	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Comprimate	Păsări de curte (galinacee și palmipede)	Administrare orală individuală
România	Lavet Pharmecuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, pui	Administrare orală în apa de băut
Republica Slovacă	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Pulbere orală	Porci, viței, păsări de curte (pui, curcani), porumbei	Administrare orală după încorporarea în furaje
Republica Slovacă	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Administrare orală după încorporarea în furaje
Republica Slovacă	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicilină trihidrat Sulfat de colistină	575 mg/g 81 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, viței, păsări de curte (pui, curcani), porumbei	Administrare orală prin apa de băut

<b>Statul membru al UE/SEE</b>	<b>Titularul autorizației de introducere pe piață</b>	<b>Denumirea</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Republica Slovacă	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Sulfat de colistină  Sulfadimidină sodică Trimetoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Pui de carne, porci, iepuri, viței	Administrare orală prin apa de băut
Republica Slovacă	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Clorhidrat de clortetracilină Sulfat de colistină	120 mg/g  120 000 IU/g	Pulbere pentru soluție orală	Porci, viței, păsări de curte (pui)	Administrare orală prin apa de băut
Spania	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicilină trihidrat Sulfat de colistină	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Pulbere orală	Miei	Administrare în apa de băut
Spania	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	Sulfat de neomicină  Sulfat de colistină	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Soluție pentru administrare în apa de băut	Porci pentru îngrășat	Administrare în apa de băut

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motive pentru retragerea autorizațiilor de introducere pe piață**



# Rezumat general al evaluării științifice pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene pentru administrarea orală (vezi Anexa I)

## 1. Introducere

Colistina este un agent antibacterian cationic de tip lipopeptidă, multicomponent, sintetizat din culturi de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. În medicina veterinară, acesta se utilizează în general sub formă de sare de sulfat pentru preparate orale și sub formă de metansulfonat pentru administrare parenterală. Substanța aparține clasei terapeutice a polimixinelor și este identică cu polimixina E. Colistina se utilizează pentru tratarea și prevenirea bolilor cauzate de bacterii sensibile (de exemplu *Escherichia coli*) la porcine, păsări de curte, iepuri, bovine, ovine și caprine. În unele state membre ale Uniunii Europene sunt disponibile combinații ale colistinei cu alți agenți antimicrobieni pentru tratamentele de grup ale infecțiilor gastrointestinale și respiratorii la animalele de la care se obțin produse alimentare. Sunt disponibile și produse pentru administrare parenterală, intramamară și intrauterină, care însă nu sunt vizate de această sesizare. Colistina se utilizează și în medicina umană.

Având în vedere creșterea rezistenței bacteriene la substanțele antimicrobiene, în UE și la nivel internațional sunt în derulare dezbateri privind modul de izolare și de reducere la minimum a acestui fenomen în beneficiul sănătății umane și animale. Ca urmare a unei solicitări din partea Comisiei Europene, în iulie 2013, CVMP și CHMP au adoptat un aviz științific și considerente detaliate privind colistina<sup>1</sup>. Acest aviz a analizat în mod critic informațiile despre utilizarea colistinei la animalele de la care se obțin produse alimentare în UE, efectul acesteia asupra dezvoltării rezistenței la această categorie de agenți antimicrobieni la speciile de bacterii care prezintă importanță pentru sănătatea umană și cea animală și posibilul impact asupra sănătății umane și animale.

Referitor la statutul colistinei ca agent antimicrobian de importanță majoră în medicina umană, avizul preciza:

*„Nu a fost raportat transferul rezistenței pe elemente genetice mobile (cum ar fi plasmidele) între bacterii sau de la animale la om.”*

*„Cu toate acestea, în prezent, infecțiile nosocomiale severe datorate bacteriilor gram-negative multirezistente sunt responsabile pentru morbiditatea și mortalitatea ridicate la om. Prin urmare, în prezent, colistina este un medicament de ultimă instanță în medicina umană în contextul tratamentului infecțiilor cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* și *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) multirezistente, pentru care mortalitatea poate fi extrem de ridicată.”*

Referitor la combinațiile colistinei cu alți agenți antimicrobieni, avizul indică următoarele: *„Autorizațiile de introducere pe piață pentru aceste produse trebuie reanalizate și, exceptând cazul în care poate fi oferită o justificare solidă că asocierea este conformă cu principiile utilizării responsabile, produsele combinate trebuie retrase”*.

---

<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)

Având în vedere numărul semnificativ de produse care conțin colistină autorizate în UE, s-a considerat adecvat ca pentru revizuirea rezumatelor caracteristicilor produselor care conțin colistină să se urmeze o abordare etapizată, bazată pe riscuri. Având în vedere informațiile disponibile în rapoartele privind vânzările de agenți antimicrobieni ale Organului european de supraveghere a consumului de substanțe antimicrobiene în medicina veterinară<sup>2</sup> al EMA, numărul autorizațiilor de introducere pe piață pe formă farmaceutică/cale de administrare și tipurile de utilizare, s-a considerat că sunt prioritare produsele care conțin numai colistină și se administrează oral (tratament de grup).

În mai 2014, Comisia Europeană a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin colistină ca substanță activă unică, destinate administrării orale la specii de la care se obțin produse alimentare (EMEA/V/A/106). Procedura a fost finalizată, iar la 16 martie 2015 Comisia Europeană a adoptat o decizie<sup>3</sup> care a restrâns indicațiile, speciile țintă și durata tratamentului cu produsele vizate, adăugând totodată în informațiile referitoare la produs atenționări privind utilizarea prudentă.

În decizia Comisiei menționată anterior se precizează că, în conformitate cu abordarea etapizată convenită, „Combi-națiile colistinei cu alte substanțe antimicrobiene și administrarea non-orală a produselor care conțin colistină pot fi abordate ca un pas următor după finalizarea acestei proceduri de sesizare.”

Având în vedere motivele de îngrijorare menționate și în conformitate cu recomandările de mai sus, provenite din avizul științific al EMA/CVMP/CHMP adresat Comisiei Europene, comitetului i s-a solicitat, ca un al doilea pas, să evalueze autorizațiile de introducere pe piață ale tuturor medicamentelor de uz veterinar care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene, destinate administrării orale la specii de la care se obțin produse alimentare, pentru a se asigura utilizarea responsabilă a substanței în protejarea sănătății animalelor și limitarea posibilității de apariție a unui viitor risc pentru sănătatea publică.

## 2. Discutarea datelor disponibile

### Introducere

Efectul bactericid al colistinei (și al polimixinei B) este rezultatul unei interacțiuni cu cationii bivalenți din membrana bacteriană exterioră, ceea ce cauzează distrugerea structurii celulare, scurgerea conținutului celular și, prin aceasta, liza celulară<sup>4</sup>. Spectrul larg al activității colistinei împotriva bacteriilor gram-negative implică legarea de lipida A, care are funcție de ancoră pentru lipopolizaharide și este constituenții principal al membranei exterioare a multor bacterii<sup>5</sup>. Polimixinele prezintă activitate în special împotriva unui spectru larg de specii de bacili gram-negativi (de exemplu *E. coli*, *Salmonella spp.* și *P. aeruginosa*), inclusiv împotriva celor care prezintă rezistență la carbapenemă, precum și a anumitor *Mycobacterium spp.* Polimixinele nu prezintă activitate clinică utilă împotriva bacteriilor gram-pozitive, a cocilor gram-negativi, a bacteriilor anaerobe și a bacteriilor din clasa

<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.

*Mollicute*, inclusiv *Mycoplasma spp.*<sup>6</sup>. În plus, colistina nu are activitate terapeutică împotriva speciilor inerent rezistente, printre care se numără genurile *Serratia*, *Stenotrophomonas* și *Proteus*<sup>7</sup>.

Colistina se utilizează din anii '50 atât în medicina umană, cât și în cea veterinară<sup>8</sup>. Studiile de teren au demonstrat că, în prezent, pentru animalele de la care se obțin produse alimentare în UE/SEE aceasta se utilizează în principal la porcine, inclusiv în tratamente de grup și pentru prevenirea diareii cauzate de *E. coli* și *Salmonella spp.*, ca primă opțiune de tratament pentru diareea neonatală cauzată de *E. coli* la porci<sup>9</sup> și viței<sup>10</sup>, precum și pentru tratarea colibacilozei ușoare la păsările de curte<sup>11</sup>. Referitor la ponderea totală a animalelor „expuse” tratamentului în cele 26 de țări ale UE/SEE pentru care au fost disponibile date privind vânzările de medicamente de uz veterinar<sup>12</sup>, polimixinele s-au plasat pe locul cinci al celor mai vânduți agenți antimicrobieni (6 %), după tetraciclina (37 %), peniciline (24 %), sulfonamide (10 %) și macrolide (7 %). Marea majoritate a consumului de polimixine la animalele de la care se obțin produse alimentare este reprezentată de colistina administrată oral, într-o varietate de formulări diferite (de exemplu premix, pulbere, soluții orale). Vânzările de produse care conțin colistină în combinație au reprezentat mai puțin de 10 % din totalul vânzărilor de colistină (ESVAC, date nepublicate).

O creștere recentă la nivel mondial, în medicina umană, a bacteriilor gram-negative multirezistente (MDR, *multidrug-resistant*), extensiv rezistente (XDR, *extensively drug-resistant*) și panrezistente (PDR, *pandrug-resistant*)<sup>13</sup> a forțat clinicienii să reintroducă tratamentul sistemic toxic cu colistină, în forma mai puțin toxică a promedicamentului inactiv al acesteia, colistină metansulfonat, ca antimicrobian de ultimă instanță pentru infecții cu astfel de bacterii, care reprezintă frecvent cauza infecțiilor nosocomiale<sup>14</sup>. Infecțiile la om cu astfel de bacterii înalt rezistente sunt asociate cu creșterea morbidității și a mortalității pacienților, cu creșterea costurilor și cu prelungirea perioadei de spitalizare<sup>15</sup>. Astfel, colistina a reapărut ca opțiune terapeutică de ultimă instanță pentru tratarea infecțiilor cauzate de bacilii gram-negativ lactozo-fermentativi și nefermentativi MDR, XDR și PDR, inclusiv a celor cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*. Datorită noului statut al colistinei ca agent antimicrobian de importanță majoră în medicina umană, în acest moment trebuie reevaluat impactul asupra sănătății publice al utilizării actuale sau viitoare a produselor care conțin colistină la animale. Această abordare a fost susținută de un grup *ad hoc* de experți privind rezistența la antimicrobiene (AMEG) recent instituit de UE, precum și de o recentă procedură de sesizare în temeiul articolului 35 privind medicamentele de uz veterinar care conțin colistină ca substanță activă unică, destinate administrării orale. Este o situație foarte diferită în Europa, întrucât colistina a fost utilizată în mod tradițional numai în medicina veterinară și nu a avut o importanță majoră pentru sănătatea umană.

<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.

<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.

## Concluziile anterioare ale CVMP aplicabile produselor care conțin colistină în combinație

În cadrul procedurii de sesizare în temeiul articolului 35 menționate anterior (EMEA/V/A/106) pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin colistină ca substanță activă unică, destinate administrării orale la specii de la care se obțin produse alimentare, CVMP a ajuns la o serie de concluzii (descrise mai jos) privind anumite indicații, doze și specii țintă, care ar fi aplicabile și produselor care conțin colistină în combinație.

În cadrul procedurii curente nu au fost prezentate date sau dovezi pentru indicația salmoneloză la nicio specie țintă. În țările UE s-au aplicat programe de control specifice pentru salmoneloză la animalele de la care se obțin produse alimentare. În urma procedurii de sesizare în temeiul articolului 35 pentru medicamentele de uz veterinar care conțin colistină ca substanță activă unică (EMEA/V/A/106), colistina nu mai este recomandată pentru tratamentul infecțiilor gastrointestinale cauzate de *Salmonella spp.* din cauza evaluării negative a raportului beneficiu-risc. Același lucru este valabil și pentru indicațiile *Salmonella spp.* ale produselor care conțin colistină în combinație. Riscul identificat pentru sănătatea publică constă în faptul că tratamentul infecțiilor clinice sau subclinice cu *Salmonella* în scopul reducerii numărului de bacterii poate interfera cu programele de control ale UE<sup>16</sup> și poate compromite astfel sănătatea publică și siguranța alimentelor. De asemenea, unele subtipuri de *Salmonella* prezintă o sensibilitate scăzută la colistină. O lucrare recentă a identificat un alt risc legat de produsele care conțin colistină și de *Salmonella spp.*<sup>17</sup>. Mai precis, în țările UE despre care se știe că înregistrează consumuri mai mari de produse care conțin colistină, distribuțiile concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost mai mari pentru izolatele de *Salmonella spp.* de la porci și pui, până la 77 % dintre acestea fiind clasificate ca rezistente. *Salmonella spp.* cu valori CMI ridicate pentru colistină ar putea constitui un risc pentru sănătatea publică.

Procedura de sesizare anterioară în temeiul articolului 35 a confirmat, de asemenea, o doză de 100 000 UI colistină pe kg greutate corporală pe zi pentru viței, miei și porci și o doză de 75 000 UI colistină pe kg greutate corporală zilnic la păsările de curte timp de 3–5 zile consecutive. În plus, s-a convenit că doza sugerată de 50 000 UI pe kg greutate corporală de două ori pe zi este rezonabilă. În cadrul sesizării curente în temeiul articolului 35 au fost identificate mai multe medicamente de uz veterinar care conțin colistină în combinație în doze mai mici de 50 000 UI pe kg greutate corporală. Nu au fost prezentate studii clinice sau justificări cu privire la faptul că subdozarea ar putea constitui un risc pentru sănătatea publică prin promovarea bacteriilor rezistente la colistină.

Unele dintre produsele vizate de această procedură de sesizare sunt indicate pentru utilizarea la mânji. Infecția gastrointestinală cauzată de *E. coli* (colibaciloza) nu este recunoscută ca boală clinică la mânji sau la caii adulți. Colibaciloza nu este un termen utilizat în medicina ecvină, ci este utilizat pentru porci, păsări de curte și rumegătoare. Colibaciloza este definită drept o infecție a colonului cauzată de *Enterobacteriaceae*, în special de *E. coli*, care determină o manifestare a bolii, de obicei diaree, precum și alte manifestări la păsările de curte. Septicemia cauzată de *E. coli* este o boală recunoscută la mânjii nou născuți care uneori, printre alte simptome, se poate manifesta sub formă de diaree. Literatura științifică de specialitate actuală nu susține utilizarea produselor care conțin colistină în combinație la mânji, întrucât utilizarea acestora ar putea perturba echilibrul microflorei gastrointestinale, ducând la bine cunoscuta colită letală asociată cu administrarea de antimicrobiene, asociată de obicei cu *Clostridium difficile*. Astfel, se consideră că utilizarea colistinei la mânji prezintă un risc grav în raport cu siguranța animalului țintă și că mânjii nu pot fi acceptați ca specie de animal țintă pentru produsele care conțin colistină în combinație. Riscul identificat prin menținerea acestei indicații este reprezentat

<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

de promovarea tratamentului unei boli clinice necunoscute, ceea ce duce la eșecul tratamentului deoarece cauza reală (de exemplu virală, alte bacterii, protozoare, paraziți) nu este afectată de tratamentele care conțin colistină în combinație. În aceste cazuri, eșecul tratamentului ar putea compromite sănătatea mînzului. La aceeași concluzie s-a ajuns și în cadrul procedurii de sesizare recente în temeiul articolului 35 privind produsele care conțin colistină în monoterapie, cu administrare orală.

### **Justificarea produselor care conțin colistină în combinație**

În cadrul acestei proceduri de sesizare în temeiul articolului 35 au fost prezentate date protejate de drepturi de proprietate, referințe științifice și rapoarte de expertiză în susținerea unora dintre indicații pentru unele dintre produsele vizate de procedură. În plus, titularilor autorizațiilor de introducere pe piață li s-a solicitat să justifice beneficiile utilizării unui produs care conține colistină în combinație față de utilizarea monoterapiei pentru tratamentul afecțiunilor respective, ținând cont în special de Ghidul CVMP privind produsele farmaceutice în combinație fixă<sup>18</sup> (EMA/CVMP/83804/2005).

Pentru indicațiile diferite de cele gastrointestinale există motive de îngrijorare privind lipsa justificării produselor care conțin colistină în combinație. Motivul este următorul: colistina nu este absorbită din tractul gastrointestinal după administrarea orală, deci nu contribuie la eficacitatea terapeutică generală pentru aceste indicații. Nu a putut fi identificat niciun principiu terapeutic valabil pentru indicațiile diferite de cele gastrointestinale, prin urmare combinația nu oferă niciun avantaj față de utilizarea substanțelor sale active în monoterapie, conform descrierii din Ghidul CVMP privind produsele farmaceutice în combinație fixă (EMA/CVMP/83804/2005). Rezultatul final constă în utilizarea inutilă a colistinei. Dată fiind importanța majoră din ultima vreme a colistinei în medicina umană, utilizarea veterinară se poate justifica numai cu aplicarea principiilor utilizării prudente, ceea ce nu se întâmplă în cazul produselor care conțin colistină în combinație, utilizate pentru alte indicații în afara celor gastrointestinale. Acesta este un motiv de îngrijorare în special în cazul anumitor produse care conțin colistină în combinație (de exemplu colistină și neomicină sau colistină și oxitetraclină), în care niciuna dintre cele două substanțe active nu este absorbită și totuși produsele sunt autorizate în prezent pentru indicații care nu au legătură cu tractul gastrointestinal.

Și pentru indicațiile gastrointestinale există preocuparea dacă sunt necesare produse care conțin colistină în combinație în loc de monoterapie. De exemplu, situația actuală din UE pentru agenții patogeni gastrointestinali gram-negativi relevanți (de exemplu, *E. coli*) este aceea că CMI ale colistinei sunt foarte mici, iar concentrațiile de colistină la nivelul colonului sunt foarte mari (de exemplu, de 20 de ori mai mari decât CMI), astfel încât un produs care conține o singură substanță ar putea fi suficient pentru aceste indicații. Majoritatea studiilor clinice prezentate în cadrul acestei proceduri de sesizare în temeiul articolului 35 au demonstrat că produsele care conțin o singură substanță au aceeași eficacitate ca produsele care conțin colistină în combinație. Argumentele pentru infecțiile polimicrobiene au fost în general teoretice, iar titularii autorizațiilor de introducere pe piață le-au discutat numai cu privire la indicațiile respiratorie și cutanată. Așa cum s-a menționat anterior, acest lucru nu are nicio relevanță clinică pentru produsele care conțin colistină în combinație, întrucât colistina nu se absoarbe din tractul gastrointestinal și, prin urmare, nu va participa niciodată la combaterea infecțiilor polimicrobiene din alte țesuturi țintă. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu au identificat infecții gastrointestinale polimicrobiene la speciile de animale și indicațiile enumerate pentru produsele lor. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață au identificat boli gastrointestinale concomitente asociate cu *E. coli* (de exemplu, septicemie) care au apărut sub formă de complicații în urma bolii gastrointestinale inițiale, fie prin răspândire sistemică directă, fie prin imunosupresie. Nu au fost prezentate studii clinice specifice pentru *E. coli* invazivă secundară bolii gastrointestinale. Prin urmare, nu se știe dacă pentru această indicație un produs combinat oferă o

<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)

valoare adăugată față de un produs care conține o singură substanță. De asemenea, nu este clar dacă, la momentul complicațiilor sistemice cauzate de colibaciloză, boala clinică principală este reprezentată în continuare de boala gastrointestinală sau de complicațiile sistemice. Nu au putut fi identificate motive specifice privind necesitatea unui produs care conține colistină în combinație pentru animalele de la care se obțin produse alimentare în UE, nici legate de îmbunătățirea activității (activitate sinergică sau aditivă), nici de lărgirea spectrului de activitate. Prin urmare, CVMP a concluzionat că nu poate fi susținută nicio indicație gastrointestinală pentru produsele care conțin colistină în combinație.

Mai mulți dintre titularii autorizațiilor de introducere pe piață au identificat o sinergie antimicrobiană *in vitro*, aceasta fiind susținută și de publicații științifice, bazată atât pe reducerea CMI pentru agenții patogeni țintă în prezența combinației cu colistină, cât și pe reducerea indicelui concentrației inhibitorii fracționare. Totuși, aceste studii *in vitro* nu sunt de încredere deoarece utilizarea metodelor de testare a sensibilității *in vitro* în vederea stabilirii eficacității combinațiilor cu colistină împotriva bacteriilor prezintă o problemă majoră: acuratețea diferitelor tehnici disponibile, cum ar fi microdiluția în bulion, diluția în agar și Etest, este discutabilă din cauza proprietăților cationice ale colistinei<sup>19</sup>. Ca urmare a acestor aspecte, valorile critice actuale pentru *Enterobacteriaceae* ale Comitetului European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene sunt în curs de revizuire. Testul difuziei pe disc se aplică în mod obișnuit la nivel mondial, cu toate că este rareori de încredere din cauza incapacității colistinei de a difuza cu regularitate în agar și de a produce un gradient de concentrație constant. Acest lucru înseamnă că lipsa unor tehnici standard internaționale pentru testarea sensibilității la colistină face să nu existe nici standarde agreeate pentru evaluarea sinergiei *in vitro* a combinațiilor cu colistină. Nu sunt disponibile date publicate care să fi identificat mecanismul prin care ar putea apărea o sinergie în cazul combinațiilor cu colistină. De asemenea, este foarte puțin probabil ca sinergia asociată cu combinațiile colistinei să prezinte relevanță clinică, deoarece concentrațiile colistinei la nivelul colonului sunt deja mult mai mari decât CMI (de exemplu, de 20 de ori mai mari decât CMI) pentru *E. coli* și alte bacterii în monoterapie, prin urmare o sinergie *in vitro* a combinațiilor cu colistină nu prezintă nicio valoare clinică adăugată. Conceptele de sinergie ale combinațiilor cu colistină sunt mai relevante în medicina umană întrucât, pentru evitarea toxicității, se injectează parenteral doze mici de colistină împreună cu alți agenți antimicrobieni.

În concluzie, produsele care conțin colistină în combinație au ca scop abordarea unor alte necesități clinice decât produsele care conțin o singură substanță. Una dintre aceste necesități clinice suplimentare poate fi obținerea unui spectru antimicrobian mai larg în organism, fie pentru a extinde acoperirea antimicrobiană la restul organismului, pe lângă tractul gastrointestinal (de exemplu, infecție gastrointestinală plus septicemie), fie pentru o acoperire antimicrobiană suplimentară în interiorul tractului gastrointestinal ca urmare a unor circumstanțe deosebite (de exemplu, rezistență la antimicrobiene sau infecții polimicrobiene). Referitor la aceste aspecte, titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu au prezentat date convingătoare, sub formă de studii clinice sau alte studii acceptabile din punct de vedere științific, în sprijinul scenariilor clinice conform cărora produsele care conțin colistină în combinație sunt esențiale pentru animalele de la care se obțin produse alimentare în UE comparativ cu produsele care conțin o singură substanță.

### 3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

#### Evaluarea beneficiului

Medicamentele de uz veterinar care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene, destinate administrării orale la specii de la care se obțin produse alimentare, reprezintă agenți antimicrobieni frecvent utilizați în medicina veterinară. La animalele de producție, stresul nou-

<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.

născuților și cel asociat înțărării conduc la disbacterioză și diaree cauzată de *E. coli*, care sunt asemănătoare din punct de vedere clinic. Tulpinile mai virulente, care determină o boală mult mai severă, pot duce la septicemie și/sau la imunosupresie, având ca rezultat fie o boală care afectează mai multe organe, fie infecții polimicrobiene. Se consideră că produsele care conțin colistină în combinație îndeplinesc un rol în aceste afecțiuni mai complexe asociate cu producția animalieră, iar pentru unele combinații sunt disponibile studii clinice care au demonstrat eficacitatea în cazul anumitor afecțiuni. În plus, datele de farmacovigilență nu au evidențiat raportări privind lipsa de eficacitate a produselor care conțin colistină în combinație.

Mai multe rapoarte științifice și date de supraveghere din UE<sup>17, 20</sup> au demonstrat menținerea unui nivel foarte scăzut al rezistenței la colistină la animalele de la care se obțin produse alimentare, precum și niveluri reduse ale rezistenței la mai mulți alți agenți antimicrobieni utilizați în produsele care conțin colistină în combinație, în pofida utilizării pe scară largă a acestor produse în UE de mai mulți ani.

### Evaluarea riscurilor

În ultimii cinci ani, importanța colistinei în medicina umană și veterinară a cunoscut o schimbare substanțială – de la o moleculă utilizată numai în medicina veterinară, colistina a devenit o moleculă cu importanță majoră în medicina umană. Odată cu reluarea utilizării colistinei în medicina umană, în special ca opțiune terapeutică de ultimă instanță pentru tratarea infecțiilor cauzate de bacili gram-negativ lactozo-fermentativi și nefermentativi multirezistenți (MDR), extensiv rezistenți (XDR) și panrezistenți (PDR), printre care *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*, au apărut posibile motive de îngrijorare privind sănătatea publică în cazul continuării utilizării substanței în scopuri veterinare. Până de curând se considera că există puține motive de îngrijorare privind sănătatea publică, datorită caracteristicilor cunoscute ale rezistenței la colistină identificate în medicina veterinară, printre care faptul că bacteriile rezistente la colistină sunt rare, prezintă doar elemente genetice netransferabile la alte bacterii și sunt instabile, ceea ce înseamnă că bacteriile rezistente la colistină nu persistă. În trecut, se considera că această instabilitate a rezistenței la polimixine și absența transferului orizontal de gene al acestor mutații reduc riscul de răspândire rapidă a rezistenței la colistină<sup>21</sup>. Totuși, este important de reținut că rezistența stabilă la nivel subclinic (heterorezistența) poate rămâne nedetectată de tehnicile convenționale de cultură/sensibilitate<sup>22</sup>. Biofilmele sunt straturi protectoare în jurul bacteriilor care se formează, de exemplu, în tractul digestiv sub formă de comunități ale biofilmului de la nivelul mucoasei<sup>23</sup>. Până de curând, rezistența la polimixine implica numai mutații cromozomiale, dar nu fusese niciodată raportată prin transfer orizontal de gene. În cursul unui proiect de rutină de supraveghere a rezistenței la antimicrobiene a bacteriei *E. coli* comensale de la animale de la care se obțin produse alimentare din China, s-a dovedit că rezistența la polimixine se datorează în mod exclusiv genei *mcr-1*<sup>24</sup> mediate de plasmide. În plus, acest transport al *mcr-1* în izolatele de *E. coli* a fost găsit și în 78 (15 %) din 523 de eșantioane de produse din carne crudă, precum și în 166 (21 %) din 804 animale eșantionate în perioada 2011-2014. Această apariție a *MCR-1* la bacteriile de la animale și om anunță o breșă în ultimul grup de antibiotice, polimixinele, cauzată de o rezistență transferabilă mediată de plasmide. De la descoperirea din China, rezistența la colistină mediată de plasmide prin *MCR-1* a fost raportată în mai multe țări din întreaga lume. Astfel, lipsa unei legături între bacteriile rezistente la colistină din animale și sănătatea publică nu mai este de actualitate, iar exemplul identificat în China demonstrează că rezistența la colistină transferabilă prin

<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

gena *mcr-1* poate apărea la animalele de la care se obțin produse alimentare și în produsele din carne și este posibil să constituie un risc pentru sănătatea publică.

Utilizarea produselor combinate reprezintă un risc de utilizare inutilă a colistinei în cazuri în care nu a fost dovedit niciun beneficiu suplimentar față de utilizarea unei singure substanțe.

Calitatea, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului, riscul pentru mediu și reziduurile nu au fost evaluate în cadrul acestei proceduri de sesizare.

### **Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor**

Având în vedere reluarea utilizării colistinei în medicina umană și importanța sa majoră pentru sănătatea publică, este esențial să se asigure utilizarea prudentă a substanței în medicina veterinară pentru a se evita o creștere a dezvoltării rezistenței la antimicrobiene. Într-o procedură de sesizare anterioară în temeiul articolului 35 pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin colistină destinate administrării orale, comitetul a aprobat o indicație armonizată, limitarea duratei tratamentului la maximum 7 zile și fraze de avertizare privind utilizarea prudentă.

Aceleași considerații la care s-a ajuns cu privire la produsele care conțin colistină în monoterapie se aplică și produselor care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene. Indicațiile pentru prevenire și profilaxie nu mai pot fi justificate. Nu au putut fi furnizate date protejate de drepturi de proprietate sau justificări valabile în susținerea revendicărilor de prevenire și profilaxie. De asemenea, nu au putut fi furnizate date protejate de drepturi de proprietate sau justificări valabile nici în susținerea indicațiilor pentru *Salmonella spp.* Infecția gastrointestinală cauzată de *E. coli* (colibaciloza) nu este recunoscută ca boală clinică la mânji sau la caii adulți și nu au fost furnizate date în susținerea utilizării colistinei la mânji. Prin urmare, această specie țintă trebuie eliminată. Indicațiile diferite de cele gastrointestinale se consideră a fi o utilizare inutilă a colistinei întrucât substanța nu contribuie la niciun efect terapeutic asupra altor organe infectate cu infecții bacteriene. În acest context, produsele care conțin colistină în combinație nu se utilizează în conformitate cu principiile utilizării prudente și nici nu îndeplinesc criteriile evidențiate în Ghidul pentru combinații fixe destinat aprobării acestor produse.

Pe baza informațiilor furnizate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, printre care se regăsesc date protejate de drepturi de proprietate, referințe științifice și rapoarte de expertiză, o posibilă măsură de reducere a riscurilor analizată în cadrul acestei sesizări în temeiul articolului 35 a fost limitarea suplimentară a utilizării produselor care conțin colistină în combinație numai la tratamentul animalelor individuale și eliminarea prezentărilor de produse destinate tratamentului de grup.

Cu toate acestea, au fost exprimate motive de îngrijorare privind justificarea indicațiilor gastrointestinale pentru produsele care conțin colistină în combinație, când ar fi mult mai prudentă utilizarea unui produs care conține o singură substanță. În prezent, situația din UE pentru agenții patogeni gastrointestinali gram-negativi relevanți (de exemplu *E. coli*) este aceea că CMI ale colistinei sunt foarte mici, iar concentrațiile de colistină la nivelul colonului sunt foarte mari (de exemplu, de 20 de ori peste CMI), astfel încât un produs care conține o singură substanță va fi suficient pentru aceste indicații. În majoritatea studiilor clinice prezentate în cadrul acestei proceduri de sesizare în temeiul articolului 35, produsele care conțin o singură substanță au demonstrat aceeași eficacitate ca produsele care conțin colistină în combinație. Nu au putut fi identificate motive specifice privind necesitatea unui produs care conține colistină în combinație pentru animalele de la care se obțin produse alimentare în UE, nici legate de îmbunătățirea activității (activitate sinergică sau aditivă), nici de lărgirea spectrului de activitate. CVMP a considerat că rezultatul final al utilizării de produse care conțin colistină în combinație în locul monoterapiei reprezintă o utilizare inutilă a colistinei.

Dacă în alte cazuri care implicau substanțe utilizate în medicina veterinară mai existau opțiuni terapeutice pentru medicina umană, în cazul de față orice contribuții potențiale ale lanțului alimentar la



rezistența la colistină în medicina umană ar conduce la lipsa opțiunilor terapeutice pentru infecțiile cu bacterii MDR, XDR și PDR la om. Deoarece se consideră că chiar și utilizarea limitată a produselor care conțin colistină în combinație conduce la o utilizare inutilă a colistinei și ar putea contribui eventual la dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene, măsurile discutate mai sus nu au fost considerate suficiente pentru reducerea riscului identificat. Acest lucru, în asociere cu lipsa studiilor clinice de calitate și a altor dovezi credibile care să confirme valoarea adăugată a produselor care conțin colistină în combinație față de monoterapie, combinată cu neconformitatea cu principiile utilizării prudente și cu Ghidul CVMP privind produsele farmaceutice în combinație fixă (EMA/CVMP/83804/2005), conduce la concluzia că nu există o justificare valabilă pentru utilizarea produselor care conțin colistină în combinație în medicina veterinară.

### **Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc**

În cadrul acestei proceduri, CVMP a primit solicitarea să evalueze autorizațiile de introducere pe piață ale tuturor medicamentelor de uz veterinar care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene, destinate administrării orale la specii de la care se obțin produse alimentare, pentru a se asigura utilizarea responsabilă a substanței în protejarea sănătății animalelor și limitarea posibilității de apariție a unui viitor risc pentru sănătatea publică.

Este recunoscut faptul că produsele care conțin colistină în combinație ar putea fi eficiente pentru tratamentul și metafilaxia bolilor gastrointestinale cauzate de *E. coli* sensibilă la ambele substanțe active la porci, păsări de curte, viței și miei nou-născuți, sub rezerva ajustării dozei și duratei tratamentului în conformitate cu recomandările anterioare ale CVMP. Însă nu a putut fi demonstrat niciun beneficiu al utilizării produselor care conțin colistină în combinație față de monoterapie și nu au putut fi identificate măsuri viabile de reducere a riscurilor care să abordeze riscul potențial identificat pentru sănătatea umană, întrucât chiar și o utilizare limitată a produselor care conțin colistină în combinație a fost considerată utilizare inutilă a colistinei.

După analizarea tuturor datelor prezentate în scris, CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene, destinate administrării orale la specii de la care se obțin produse alimentare, este negativ din cauza lipsei relevanței clinice și a faptului că supraexpunerea la colistină ar putea prezenta un risc potențial pentru sănătatea animalelor și a omului, ca urmare a accelerării apariției rezistenței la colistină.

Prin urmare, CVMP a recomandat retragerea autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene, destinate administrării orale.

## **Motive pentru retragerea autorizațiilor de introducere pe piață**

Întrucât

- CVMP a considerat că titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu au prezentat date convingătoare, sub formă de studii clinice sau alte studii acceptabile din punct de vedere științific, în sprijinul scenariilor clinice conform cărora produsele care conțin colistină în combinație sunt esențiale pentru animalele de la care se obțin produse alimentare în UE comparativ cu produsele care conțin o singură substanță;
- CVMP a considerat că chiar și utilizarea limitată a produselor care conțin colistină în combinație conduce la o utilizare inutilă a colistinei și ar putea contribui eventual la dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene;

- CVMP a considerat că dezvoltarea rezistenței antimicrobiene la colistină reprezintă un risc pentru sănătatea umană, întrucât colistina se utilizează și ca tratament de ultimă instanță în medicina umană în contextul tratării infecțiilor specifice cu bacterii foarte rezistente la medicamente;
- CVMP a concluzionat că evaluarea beneficiu-risc pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene, destinate administrării orale, este negativă și că produsele ar putea prezenta un risc potențial pentru sănătatea umană;

CVMP a recomandat retragerea autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin colistină în combinație cu alte substanțe antimicrobiene, destinate administrării orale, menționate în Anexa I.