



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO VETERINARIO

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

C/ Campezo, 1
Edificio 8
28022 - Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PUBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

COLIONE LAMONS

MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite / Nº de RAEFAR	2009000911
Nombre, concentración y forma farmacéutica	COLIONE LAMONS, Solución para administración en agua de bebida.
Solicitante	Laboratorios Lamons, S.A. Pol.Ind. Mecanova, naves 27-28 25190-Lleida (España)
Sustancia activa	Colistina sulfato
Código ATCvet	QA07AA10. Antidiarreicos, antiinflamatorios intestinales / agentes antiinfecciosos.
Especies de destino	Porcino (cerdos de engorde)
Indicaciones de uso	Tratamiento de las infecciones del tracto gastrointestinal causadas por <i>Escherichia coli</i> sensibles a la colistina.



MÓDULO 2

El resumen de características del producto o ficha técnica está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (fichasvet@agemed.es).

MÓDULO 3

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 6 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente
Fecha del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	Enero de 2011
Fecha de la autorización del medicamento de referencia autorizado en España (solamente genéricos)	—
Estados miembros afectados	—

1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

El medicamento se fabrica y controla usando ensayos y métodos validados, los cuales garantizan la consistencia del medicamento liberado en la comercialización.

Se ha mostrado que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino; las reacciones leves observadas se indican en la ficha técnica.

El medicamento es seguro para el usuario, los productos alimenticios de los animales tratados y para el medio ambiente, cuando se utiliza como se recomienda. Las advertencias apropiadas y precauciones se indican en la ficha técnica.

La eficacia del medicamento se demostró de acuerdo a las afirmaciones hechas en la ficha técnica.

El análisis global beneficio/riesgo está a favor de la concesión de la autorización de comercialización.

2. ASPECTOS DE CALIDAD

A. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml de solución contiene 100 mg de colistina sulfato como sustancia activa y alcohol bencílico, propilenglicol, edetato disódico y agua purificada como excipientes.

La solución se envasa en frascos opacos blancos, de polietileno de alta densidad, que contienen 1 litro ó 5 litros de solución. Los frascos se cierran por termosellado con una lámina de polietileno-aluminio-polietileno y cerrados con tapón de polipropileno a rosca provisto de obturador y precinto inviolable

Las características de los envases y los controles realizados se han presentado y están de acuerdo con la normativa vigente.

La elección de la formulación y la presencia del conservante ha sido justificada.

El medicamento es una forma farmacéutica conocida y su desarrollo está adecuadamente descrito de acuerdo con las directrices europeas más relevantes.

B. Descripción del método de fabricación

El medicamento se ha fabricado en su totalidad de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación en un lugar de fabricación adecuadamente autorizado.

El medicamento se ha fabricado usando técnicas de fabricación convencionales. El proceso de validación para lotes de escala industrial será realizado post-autorización.

C. Control de los Materiales de Partida

La sustancia activa es colistina sulfato, sustancia conocida descrita en la Farmacopea Europea. La sustancia activa ha sido fabricada con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran adecuadas para el control de la calidad de la misma. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

El fabricante propuesto para la sustancia activa dispone de un certificado de idoneidad en vigor.

D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

No procede.

E. Pruebas de control del producto terminado



Las especificaciones del producto terminado controlan los parámetros más importantes de la forma farmacéutica. Los ensayos en las especificaciones, y sus límites, han sido justificados y se consideran apropiados para controlar la calidad del medicamento.

La validación de los métodos analíticos se considera satisfactoria.

Se han presentado certificados de análisis de lotes del lugar de fabricación propuesto, demostrando su conformidad con las especificaciones.

F. Estudios de estabilidad

Los datos de estabilidad de la sustancia activa están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad de la sustancia activa cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

Los datos de estabilidad del producto terminado están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad del medicamento, durante 3 años, cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

Los periodos de validez del medicamento tras la apertura del envase, 3 meses, y del agua medicada, 24 horas, se basan en resultados de estudios de estabilidad conformes con las directrices europeas en vigor.

G. Otra información

No procede

3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

El laboratorio Lamons, S.A. solicita la autorización de comercialización de Colione Lamons, a través de una solicitud completa de una sustancia activa conocida, según el artículo 6 del Real Decreto 1246/2008, por lo que los resultados de las pruebas de inocuidad y de residuos son requeridos.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento a los usuarios, al medio ambiente y a los consumidores.

A Estudios de Seguridad

Estudios farmacológicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la sustancia activa actúa mediante una acción bactericida en cepas bacterianas sensibles mediante la desorganización de la membrana citoplasmática bacteriana.

El solicitante ha realizado estudios y ha presentado datos bibliográficos farmacocinéticos que muestran que la sustancia activa se absorbe escasamente desde el tracto gastrointestinal, presentando una concentración muy baja en suero y tejidos. Se elimina casi exclusivamente por heces.

Estudios toxicológicos

- Toxicidad por dosis única

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la sustancia activa, colistina sulfato, posee una baja toxicidad aguda por vía oral, mientras que con la administración parenteral se observa una toxicidad aguda más elevada.

La Dosis Letal (DL₅₀) vía oral más baja sería para el ratón, con valores de 431,95 mg/kg p.v.

- Toxicidad por administración repetida

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la sustancia activa, colistina sulfato, posee una baja toxicidad crónica.

- Toxicidad en la función reproductora

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la sustancia activa, colistina sulfato, no tiene efectos sobre la reproducción, no existiendo indicios de embriotoxicidad ni de teratogenicidad.

Se incluye un valor NOEL superior a 130 mg/kg p.v./ día, obtenido de un estudio en ratas, respecto a la fetotoxicidad y teratogenicidad.

- Mutagenicidad y carcinogenicidad

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la colistina sulfato no es mutagénica en ensayos bacterianos realizados *in vitro*, ni en ensayos *in vitro* de mutaciones genéticas en células de mamíferos, ni en ensayos *in vivo* con micronúcleos.

No existen evidencias bibliográficas que indiquen que la colistina sulfato sea una sustancia genotóxica ni carcinogénica.

Observaciones en Humanos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que en el hombre la colistina se utiliza por vía oral para el tratamiento de infecciones intestinales y por vía cutánea, para el tratamiento bacteriano de las infecciones de piel.

Estudios microbiológicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos y ha realizado un estudio de determinación de CMI sobre cepas patógenas aisladas de cerdos enfermos con infección entérica, incluyendo un informe de riesgos de aparición de cepas microbianas resistentes debido al uso del medicamento.

La colistina sulfato es susceptible de desarrollar resistencias en microorganismos marcadores como *E.coli* y *Salmonella*, aunque con una capacidad muy baja y reversible con el tiempo.

Se aporta la información básica establecida en la directriz EMEA/CVMP/644/01-FINAL, para la valoración del impacto potencial que el uso del medicamento pueda suponer para el desarrollo de resistencias en bacterias de origen animal con importancia en la salud humana.

Seguridad para el usuario

El solicitante ha presentado una evaluación de seguridad para el usuario conforme a la directriz EMEA/CVMP/543/03-Final, que muestra que el medicamento no presenta un riesgo inaceptable para el usuario.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la seguridad a los usuarios.

Ecotoxicidad

El solicitante ha realizado una evaluación de riesgo medioambiental en fase I conforme a la directriz CVMP/VICH/592/98-Final, la cual mostró que la evaluación debe continuar. El solicitante se ha comprometido a completar la evaluación del riesgo ecotoxicológico que supone el uso del medicamento para el medio ambiente.

B Estudio de los residuos

Estudios de los residuos

El solicitante presenta un estudio de depleción de residuos en cerdos de engorde. Muestras de hígado, músculo, riñón y piel+grasa fueron tomadas de animales a distintos tiempos. Los resultados muestran que los residuos son inferiores al LMR en todos los tejidos y en todos los tiempos, proponiendo un tiempo de espera de cero días.

Se utilizó el método alternativo para establecer el tiempo de espera.

El método analítico usado fue HPLC-MS. El método se validó completamente.

LMRs

La colistina tiene fijados los siguientes LMRs acorde al Reglamento 37/2010 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación:

Sustancia farmacológicamente activa	Residuo marcador	Especies animales	LMRs	Tejidos diana	Principal categoría terapéutica
Colistina	Colistina	Todas las especies productoras de alimentos	150 µg/kg	Músculo o Músculo y piel en proporciones naturales	ANTIINFECCIOSOS
Colistina	Colistina	Todas las especies productoras de alimentos	150 µg/kg	Grasa o Piel+grasa	ANTIINFECCIOSOS
Colistina	Colistina	Todas las especies productoras de alimentos	150 µg/kg	Hígado	ANTIINFECCIOSOS
Colistina	Colistina	Todas las especies productoras de alimentos	200 µg/kg	Riñón	ANTIINFECCIOSOS

Tiempos de espera

Basado en la información suministrada, un tiempo de espera de cero días para carne en porcino (cerdos de engorde) queda justificado.

4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

Dado que el sulfato de colistina, sustancia activa de COLIONE LAMONS, es una sustancia activa que presenta un nivel aceptable de seguridad cuando se administra por vía oral, y que está comercializada actualmente en diversos países de la Comunidad Económica Europea, incluida España, el Laboratorio solicitante presenta, entre la documentación anexa, referencias bibliográficas y estudios *ad hoc*, realizados por Centros Independientes, para justificar tanto las indicaciones como la posología que figuran en la ficha técnica que el solicitante propone.

A Estudios preclínicos

Farmacología

A.1 Farmacodinamia

La forma en anillo de la molécula explica buena parte del mecanismo de acción de esta sustancia activa: integración en la membrana protoplasmática y creación de canales hidrofílicos, que hacen disminuir la impermeabilidad de la membrana, y por tanto la estabilidad de los microorganismos en medios fisiológicos, normalmente hipotónicos.

El solicitante realiza un estudio de sensibilidad *in vitro* con el objeto de determinar las CMI, frente a colistina, de 30 cepas de origen porcino de *E. coli*, *S. spp.* y *Enterococcus spp.* aisladas en los últimos 5 años. El origen de las cepas se centró en Aragón, Baleares, Cataluña y Murcia.

Conclusiones:

<i>Escherichia coli</i> :	<u>Sensible</u> < 4 µg/ml	<u>Intermedio</u> 4-16 µg/ml	<u>Resistente</u> >16 µg/ml
<i>Escherichia coli</i> :	<u>CMI₅₀</u> 0,190 µg/ml	<u>CMI₉₀</u> 4,200 µg/ml	<u>% sensibilidad</u> 90% sensible 10% intermedio

A.2 Farmacocinética

Se aporta resumen bibliográfico sobre la farmacocinética de la colistina: varios trabajos en los que se estudia la farmacocinética de la colistina en diferentes especies animales (entre ellas el cerdo) tras su administración parenteral y oral.

Así mismo el solicitante remite estudios farmacocinéticos en dosis única y en dosis múltiples (5, 10 y 15 mg/kg p.v./día durante 5 días), realizados por el laboratorio para Colione Lamons.

A.3. Análisis PK/PD

Estudio de la relación PK/PD de la colistina administrada en el agua de bebida a los cerdos:

Este estudio se basa en los datos farmacocinéticos obtenidos en el "Estudio farmacocinético en plasma y contenidos digestivos en cerdos tratados, en el agua de bebida, a razón de 5 mg/kg pv/día de sulfato de colistina durante 5 días, utilizando una solución de colistina al 10% de

laboratorios Lamons, S.A” y los valores CMI obtenidos en el “Estudio *in vitro* del grado de sensibilidad de cepas porcinas de *Escherichia coli* y *Salmonella* spp. frente a colistina.

El documento EMEA/CVMP/627/01 describe los parámetros más adecuados para determinar la relación PK/PD. Estos son las concentraciones máximas de antimicrobiano alcanzadas durante el tratamiento respecto a la CMI₉₀, el tiempo en que esas concentraciones están por encima de las CMI₉₀ y la relación entre el área bajo la curva de concentraciones de fármaco y las CMI₉₀.

Las concentraciones de colistina en el contenido ileal del cerdo tras una administración de una dosis de 5 mg/kg pv/día en el agua de bebida, durante tres y cinco días, alcanzan niveles que superan la CMI₉₀ establecida para *E. coli*.

Los parámetros PK/PD calculados superaron los valores mínimos establecidos para colistina, indicando que el tratamiento ofrece garantías de efectividad y minimiza el riesgo de aparición de resistencia. Por lo que es de esperar que la dosis de 5 mg/kg pv/día resulte en una buena eficacia clínica y justifica la realización de ensayos clínicos a esta dosis.

Tolerancia en las especies de destino

La administración del medicamento a cerdos a través del agua de bebida a una dosis de 5 y 15 mg/kg pv/día durante 5 días consecutivos, renovando diariamente el agua medicada cada 24 horas y a una dosis de 5 mg/kg pv/día durante 10 días consecutivos siguiendo la misma pauta, no provoca ningún tipo de alteración en la conducta ni en el estado general de los animales.

Tras la administración, y durante el primer día de ensayo, los animales mostraron un cierto rechazo al consumo de agua medicada, con un descenso del consumo que obligó a reajustar la medicación. Para la dosis de 5 mg/kg pv el consumo se reestableció a niveles que podrían considerarse normales para estos casos. A la dosis de 15 mg/kg pv/día, el rechazo es más acentuado y los animales tardan más en habituarse.

El comportamiento de los animales ante la administración del agua medicada es la normalmente observada para otros productos similares. Por ello puede decirse que los cerdos mostraron una buena apetencia al agua medicada cuando esta se administraba en cantidad suficiente como para que los animales ingirieran una dosis de 5 mg/kg pv/día.

Los animales tratados no mostraron diferencias destacables a nivel de hematología y bioquímica sanguínea respecto a los animales control.

La inspección macroscópica del sistema digestivo y la histopatología revelaron que no aparece ningún tipo de lesión en la mucosa digestiva atribuible al tratamiento del antibiótico vía oral. Los hallazgos más importantes encontrados corresponden en todos los casos con gastroenteritis crónicas de moderadas a muy intensas y que no mostraron relación con el tratamiento. Estas lesiones, debido a su cronicidad, parecen previas al periodo experimental.

Todo lo expuesto es indicativo del elevado margen de seguridad que presenta el medicamento de uso veterinario Colistina Lamons, en solución oral.

Los textos informativos del medicamento reflejan exactamente el tipo y la incidencia de reacciones adversas que podrían esperarse.

Aparición de resistencia

Se adjuntan varias referencias bibliográficas en las que se describe tanto el posible mecanismo de desarrollo de resistencia como el grado de sensibilidad/resistencia observado en diferentes aislados porcinos de *E. coli* frente a la colistina:

Según Evans y col (1990) las bacterias Gram-negativas pueden desarrollar resistencia a la polimixina, ya sea a través de la mutación o la adaptación. Según Famiglietti (2005), presentan resistencia natural a la colistina las enterobacterias *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Cedecea spp.*, y todas las especies de *Serratia spp* excepto *S. fonticola*. Pero la resistencia de las enterobacterias de origen hospitalario, entre ellas *E. coli*, constituye un fenómeno infrecuente.

La resistencia a la colistina puede implicar la resistencia a otras polimixinas (*Storm et al.* 1977)

Concentración Mínima Inhibitoria (CMI):

Se presentan varias referencias bibliográficas en las que se recogen los valores de CMI registrados a partir de diferentes aislados porcinos de *E. coli*.

Badiola y col (2008) realizaron un estudio comparado del grado de sensibilidad de cepas de *E. coli* con el fin de determinar la CMI₉₀ para colistina sobre cepas aisladas de cerdos de cebo con colibacilosis durante los cinco años previos. Los valores observados fueron 0,137 µg/ml y 0,517 µg/ml para CMI₅₀ y CMI₉₀ respectivamente. Aplicando los puntos de corte recomendados por la normativa M2-A7 del CLSI (Sensible: CMI₉₀ < 4 µg/ml), el porcentaje de sensibilidad fue del 100%.

Uemura y col (2003) estudiaron la sensibilidad de antibioticos, entre ellos la colistina, a 57 cepas de *E. coli* productoras de toxina Shiga, aisladas de cerdos con enfermedad de los edemas entre 1997 y 2001 en Japón. Los CMI para la mayoría de los aislados fueron de 0.39 µg/ml para la colistina. Al igual que en el caso anterior, aplicando las recomendaciones del CLSI, todas las cepas resultaron ser sensibles.

B Estudios clínicos

Estudios de laboratorio

El cálculo de la dosis de administración se basó en:

- Estudios de CMI's sobre gérmenes patógenos aislados de cerdos afectados por infección entérica
- Estudios farmacocinéticos a tres dosis de administración con el fin de determinar las concentraciones del principio activo a nivel de íleon, lugar donde se asienta la infección que se desea tratar.
- Estudio PK/PD

En base a todo ello, se propone una dosis equivalente a 5 mg/kg pv/día, vía agua de bebida, durante 3-5 días, para el tratamiento de infecciones entéricas causadas por *E. coli*.

Estudios de campo

Se ha procedido a realizar un estudio clínico en la especie de destino:

Eficacia de la administración de COLISTINA LAMONS en cerdos infectados naturalmente con *Escherichia coli* para el tratamiento y prevención de las diarreas por colibacilosis:

Diseño: Se trata de un estudio controlado, aleatorio y doble ciego.

Objetivo del estudio: confirmar la eficacia clínica y demostrar no inferioridad de la solución oral a base de colistina de laboratorios Lamons, en cerdos infectados naturalmente con *Escherichia coli* para el tratamiento de las diarreas por colibacilosis, a dosis de 5 mg de sulfato de colistina/kg pv/día durante 3 días en agua de bebida, frente a la evolución clínica de un grupo control positivo al que se le administró un medicamento de referencia, a la misma dosis, duración y vía de administración.

El medicamento de referencia es una solución oral a base de colistina sulfato con eficacia demostrada para la misma indicación que la propuesta para el medicamento Colione Lamons.

Lugar y Fecha de realización del estudio:

Se realizó en Abril de 2009, en una granja comercial con historial de problemas entéricos en el momento del destete causados por *E. coli*.

Antes del inicio de la fase de tratamiento, se tomaron muestras para confirmar la presencia de la enfermedad en la explotación. Al inicio del tratamiento, la morbilidad en la explotación superaba el 60%. Los animales se pesaron para el cálculo de la dosis necesaria. Se controló el consumo de agua para calcular la cantidad necesaria de tratamientos A (medicamento de referencia) y B (Colistina Lamons) a añadir a los depósitos de agua.

Animales: 545 lechones destetados. Se repartieron en cuatro grupos, a su vez repartidos en 4 salas diferentes:

Sala A: 134 animales. Recibieron el tratamiento B (Colistina Lamons)
Sala B: 136 animales. Recibieron el tratamiento B (Colistina Lamons)
Sala C: 135 animales. Recibieron el tratamiento A (medicamento de referencia)
Sala D: 140 animales. Recibieron el tratamiento A (medicamento de referencia)

Cada sala contaba con un depósito de agua independiente que suministraba a sus bebederos.

Observaciones:

Criterios primarios: diarrea (variable principal) y morbilidad. Se registraron en cada animal los días 1 (inicio del tratamiento), 4 (fin del tratamiento) y 11.

Criterios secundarios: mortalidad, peso (días 1, 4 y 11), consumo de agua medicada (los tres días de tratamiento) y aislamiento de cepas de *E. coli* (días 1, 4 y 11).

Análisis estadístico:

Prueba Chi² para la comparación de proporciones

Prueba t de Student para la comparación de parámetros cuantitativos continuos

Resultados:

Respecto al análisis microbiológico de las muestras rectales, las cepas de *E. coli* aisladas el primer día se examinaron para determinar su grado de sensibilidad. También se realizaron análisis para detectar la presencia de otros agentes bacterianos frecuentemente implicados en diarreas de cerdos de engorde. Todas las cepas de *E. coli* aisladas resultaron sensibles a la colistina, y se confirmó la ausencia de otros agentes bacterianos.

Para ambos tratamientos se observó una reducción en la presencia de cepas enterotoxigénicas en las muestras de hisopos rectales.

El cuadro que presentaban los animales del estudio puede considerarse típico de colibacilosis porcina con aislamiento de cepas de *E. coli* que resultaron ser sensibles a la colistina en las pruebas de sensibilidad realizadas al inicio del tratamiento.

Se pudo comprobar la hipótesis de partida: el tratamiento con COLISTINA LAMONS nunca fue significativamente inferior al tratamiento con el medicamento de referencia en ninguno de los parámetros estudiados.

Por tanto, en base a estos resultados, se puede concluir la eficacia del tratamiento con COLISTINA LAMONS bajo el régimen terapéutico propuesto, para el tratamiento de los procesos diarreicos producidos por *E. coli* en cerdos destetados.



5. CONCLUSIÓN GLOBAL Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La información presentada en el expediente demuestra que cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con el Resumen de Características del Producto o Ficha Técnica, el perfil beneficio-riesgo para las especies de destino es favorable y la calidad y seguridad del medicamento para humanos y el medio ambiente es aceptable.

MÓDULO 4

EVALUACIONES DESPUÉS DE LA AUTORIZACIÓN

Ninguna.

Cambios de Calidad

Resumen del cambio	Sección actualizada en el Módulo 3	Fecha de resolución
Adición de "Kymos Pharma Services", como responsable del control microbiológico de Laboratorios Lamons (agua y PT) 2018/10073/IB/G (2018/2256ESP/IB/0005/G)	2E	14/06/2018