



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO VETERINARIO

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Parque Empresarial Las Mercedes
Edificio 8
C/ Campezo, 1
28022 – Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PUBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

APSASOL COLISTINA 100 mg/g

CORREO ELECTRÓNICO

smuvaem@aemps.es

P. EMPRESARIAL LAS MERCEDES
C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 54 01
FAX: 91 822 54 43



MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite	2009000736
Nombre, concentración y forma farmacéutica	APSASOL COLISTINA 100 mg/g, polvo para administración en agua de bebida.
Solicitante	ANDRÉS PINTALUBA Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana, nº 5 43206 REUS (Tarragona) ESPAÑA
Sustancia activa	Colistina sulfato
Código ATCvet	QA07AA10. Antidiarreicos, antiinflamatorios intestinales / agentes antiinfecciosos.
Especies de destino	Porcino (lechones destetados)
Indicaciones de uso	Tratamiento y control de la Colibacilosis en lechones destetados, causadas por bacterias sensibles a la colistina. La presencia de la enfermedad en el lote de animales se deberá establecer antes del tratamiento.



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	07/07/2010
Fecha de la autorización del medicamento de referencia autorizado en España (solamente genéricos)	---
Estados miembros afectados	---

I. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

Para informes de evaluación públicos durante la primera autorización en un registro:

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.



II. ASPECTOS DE CALIDAD

A. Composición

Cada gramo de medicamento contiene 100 mg de actividad de colistina sulfato (equivalente a 3.000.000 UI) como principio activo y lactosa monohidrato como único excipiente.

El envase es una bolsa (500 g) elaborada de aluminio con revestimiento interior de polietileno de baja densidad y refuerzo exterior de poliéster. La bolsa se cierra por termosellado

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 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. Método de fabricación del medicamento

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

Los datos del proceso de validación del medicamento han sido presentados siguiendo las correspondientes directrices europeas.

C. Control de los Materiales de Partida

La sustancia activa es colistina sulfato, una 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 de la sustancia activa dispone de un certificado de idoneidad en vigor.

D. Medidas específicas relativas a la Prevención de la Transmisión de las Encefalopatías Espongiformes Animales.

Datos científicos están de acuerdo con la directriz: "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products".

E. Control de productos intermedios

No procede.



F. 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 ha presentado el análisis de lotes del lugar de fabricación, demostrando su conformidad con las especificaciones.

G. 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 cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

El período de validez del medicamento tras la primera apertura del envase es de 28 días y el del agua de medicada es de 24 horas tras su preparación. Ambos períodos se han establecido basándose en estudios de estabilidad en uso realizados según las directrices aplicables.

H. Organismos modificados genéticamente

No procede.

J. Otra información

No procede



III. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD Y RESIDUOS (FARMACOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA)

Se trata de una solicitud completa según el artículo 6 del RD 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.

III.A Ensayos de Seguridad

Estudios farmacológicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la sustancia activa colistina es un antibiótico polipeptídico del grupo de las Polimixinas, cuyo modo de acción consiste en alterar la permeabilidad celular y producir la lisis de las bacterias sensibles.

El solicitante también ha realizado un estudio farmacocinético que muestra que la colistina apenas se absorbe por vía oral y, en consecuencia, las concentraciones plasmáticas máximas son prácticamente indetectables. Permanece en la luz del tracto gastrointestinal y su distribución por el resto de órganos y tejidos es reducida. No se conoce la existencia de metabolitos activos. Por vía oral se elimina íntegramente vía heces.

Estudios toxicológicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la colistina presenta una baja toxicidad aguda y crónica por vía oral, que no tiene efectos sobre la reproducción ni existen indicios de embriotoxicidad ni teratogenicidad. Tampoco existen evidencias bibliográficas que indiquen que la colistina sulfato sea una sustancia genotóxica ni carcinogénica.

- Toxicidad por dosis única: Se aportan valores bibliográficos de DL_{50} para diferentes vías de administración y en diferentes especies animales de experimentación.
- Toxicidad por administración repetida:
NOEL= 12,5 – 40 mg colistina sulfato/kg p.v./día, valores bibliográficos obtenidos para ratas a partir de estudios de toxicidad a dosis reiteradas vía oral, de 26 semanas de duración.
- Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad:
NOEL > 130 mg colistina sulfato/kg p.v./día, valor bibliográfico obtenido para ratas, respecto a la fetotoxicidad y teratogenicidad.

Otros estudios

El solicitante presenta estudios de irritación dérmica y ocular en conejos que muestran que la colistina no es irritante a nivel dérmico y que es prácticamente no irritante a nivel ocular.

Observaciones en Humanos



El solicitante ha presentado información bibliográfica que muestra que la colistina utilizada en medicina humana por vía oral no provoca toxicidad sistémica, presumiblemente debido a que no se absorbe.

Estudios microbiológicos

El solicitante ha presentado estudios para determinar el grado de sensibilidad *in vitro* a la colistina de microorganismos comensales y zoonóticos acorde a las directrices en vigor, que muestran que la colistina no supone un riesgo adicional en relación a la probabilidad de selección o transmisión de mecanismos de resistencia entre bacterias comensales/zoonóticas de porcino y humanos.

Seguridad para el usuario

El solicitante ha realizado una evaluación de la seguridad para el usuario conforme a la directriz EMEA/CVMP/543/03-Final, que muestra que el uso del medicamento no supone un riesgo para el usuario cuando se utiliza bajo las condiciones establecidas.

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 conforme a las directrices en vigor en Fase I y II concluyendo que no son necesarios estudios adicionales. El uso del medicamento presenta un riesgo aceptable para el medio ambiente.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la seguridad al medioambiente cuando el medicamento se usa tal como se indica.

III.B Documentación de residuos

Estudios de residuos

El solicitante ha realizado un estudio de depleción de residuos en lechones tras la administración de colistina sulfato. Muestras de riñón, hígado, músculo y piel+grasa fueron tomadas de los lechones a diferentes tiempos. Los resultados muestran que en ninguna de las muestras de tejido analizadas se detectaron residuos de colistina por encima de los Límites Máximos de Residuos establecidos.

El método analítico usado fue HPLC con detección por espectrometría de masas. 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 de porcino (lechones destetados) queda justificado.



IV. EVALUACIÓN CLÍNICA (EFICACIA)

Dado que el sulfato de colistina, sustancia activa de APSASOL COLISTINA 100 mg/g, 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 el Resumen de Características del Producto (RCP) que el solicitante propone.

IV.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 cepas de campo de *E. coli*, *S. enterica* y *Campylobacter* spp aisladas, recientemente, de muestras de cerdos en España, Bélgica y el Reino Unido.

A.2 Farmacocinética

Ver parte IIIA del informe para la parte general.

Tolerancia en las especies de destino

El Solicitante ha llevado a cabo un estudio de tolerancia de colistina realizado sobre 32 cerdos (8 controles no medicados, 8 tratados con 5 mg de colistina/kg p.v./día durante 15 días, 8 medicados con 15 mg de colistina/kg p.v./día durante 15 días y los 8 restantes tratados con 25 mg de colistina/kg p.v./día durante 15 días) siguiendo normativas BPLs. Los parámetros evaluados fueron el consumo de pienso, el consumo de agua, el incremento de peso y la observación detenida de los animales por un veterinario. Además se valoraron diferentes parámetros sanguíneos y plasmáticos. Se realizaron además necropsias para la evaluación macroscópica de posibles lesiones, así como para la toma de muestras de diferentes órganos y tejidos (hígado, riñón, estómago, duodeno) para el examen histológico.

Los resultados del estudio de tolerancia aportados no revelan anomalía clínica significativa. Los resultados en hematología y bioquímica hemática estuvieron por lo general dentro de los límites fisiológicos, en los casos en los que estos se encontraban fuera no guardaban relación dosis/respuesta.

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

Aparición de resistencia



De los datos aportados en los trabajos, todos ellos realizados según diferentes métodos normalizados para el análisis del grado de sensibilidad *in vitro*, se puede inferir que, aunque hay cierta tendencia al aumento de la CMI a colistina para *E.coli* y *S. enterica* en relación al tiempo, este aumento ha sido muy gradual y ha mantenido a la mayor parte de las cepas aisladas de campo en valores por debajo de los puntos de corte.

IV.B Estudios clínicos

Estudios de campo

Se aporta un estudio clínico cuyo promotor es ANDRÉS PINTALUBA. El estudio es randomizado, ciego y controlado.

Objetivos:

Comparar la eficacia clínica de dos polvos solubles orales, frente a problemas de colibacilosis en cerdos destetados.

La documentación del ensayo es correcta y completa. Se trata de un estudio control positivo, pero al comenzar el ensayo y examinar las sensibilidades se observa que el brote es resistente al producto control positivo, esto ocurrió tras comenzar el estudio por lo que se decidió continuar considerándolo como control negativo. El único criterio de curación usado es la presencia de diarrea y su gravedad, se valoran como parámetros secundarios el estado general, peso de los animales y aspecto de la diarrea. Los resultados obtenidos fueron: tasa de curación 75% producto usado, 9,7% producto control negativo.

Se aporta un segundo estudio clínico cuyo promotor es ANDRES PINTALUBA. El estudio es randomizado, ciego y controlado.

Número de animales (total y por tratamiento)

En el grupo de colistina fueron incluidos 100 animales sanos (efecto preventivo) y 48 enfermos (efecto curativo), al inicio del tratamiento.

En el grupo control positivo fueron incluidos 100 animales sanos (efecto preventivo) y 49 enfermos (efecto curativo), al inicio del tratamiento.

La documentación del ensayo es correcta y completa, en principio se trata de hacer un estudio control positivo. La dosificación se calculó por ingesta del agua para el grupo y luego se recalculó en base a lo consumido, la dosis teórica administrada oscilaba entre 4,85 mg/kg- 5 mg/kg. El único criterio de curación usado es la presencia de diarrea y su gravedad, se valoran como parámetros secundarios el estado general, peso de los animales y aspecto de la diarrea. Los resultados obtenidos fueron: tasa de curación 97,9% y porcentaje de prevención del 93%.



V. 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.