

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начините на приложение, притежателите на лиценз за употреба в държавите членки

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
България	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Окситетрацилин хидрохлорид Колистин сулфат	5.0 g 3 500 000 UI	Перорален разтвор	Пилета и прасета	Перорално приложение
България	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Триметоприм Колистин сулфат	3.75 g 50 MIU	Перорален прах	Пилета, зайци, прасета, телета и агнета	Перорално приложение
Хърватия	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Триметоприм Колистин сулфат	3.75 g 50 MIU	Перорален прах	Телета, агнета, ярета, малки прасета, домашни птици и зайци	Перорално
Хърватия	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Енрофлоксацин Колистин сулфат	100 g 41.67 g	Перорален разтвор	Пилета, пуйки	Перорално

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Кипър	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)	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 mg 500,000 I.U.	Прах за перорален разтвор	Телета, овце, кози, прасета, жребчета, пилета, пуйки (с изключение на носачки)	Прилагайте дозата, разделена на две приложения, всеки ден, разтворена във вода за пиене или в мляко.
Кипър	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	11.48 g 4.00 g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Премикс за медикаментозни фуражи в неразтворим прах, който се прилага перорално, подходящо смесен с твърда храна.
Чешка република	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Прах за перорален разтвор за употреба в питейната вода или в храната	Прасета, пилета (бройлери)	Перорално

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Чешка република	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Колистин сулфат Спирамицин адипат	500 000 IU 650 000 IU	Прах за перорален разтвор	Телета, малки прасета, жребчета, пилета	Перорално
Чешка република	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Триметоприм Колистин сулфат	37.5 mg 500 000 IU/g	Прах за перорален разтвор	Пилета	Перорално
Чешка република	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 mg/g 600 000 IU/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорално
Франция	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Колистин сулфат Спирамицин адипат	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Прах за перорално приложение	Говеда, прасета, домашни птици	Перорално приложение
Франция	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ампицилин трихидрат Колистин сулфат	25 mg/g 0.075 MIU/g	Прах за перорално приложение	Прасета, телета	Перорално приложение

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Франция	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ампицилин трихидрат Колистин сулфат	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Таблетка	Телета	Перорално приложение
Франция	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Колистин сулфат Еритромицин естолат	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Прах за перорално приложение	Агнета, кози, малки прасета, жребчета, телета	Перорално приложение
Франция	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Колистин сулфат Триметоприм	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Прах за перорално приложение	Агнета, кози, зайци, прасета, телета, домашни птици	Перорално приложение
Франция	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Колистин сулфат Скополамин Сулфагванидин	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Перорална паста	Жребчета, телета	Перорално приложение
Франция	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Колистин сулфат Сулфагванидин	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Таблетка	Агнета, кози, телета	Перорално приложение

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Франция	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Колистин сулфат Неомицин сулфат	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Прах за перорално приложение	Агнета, кози, зайци, прасета, телета, домашни птици	Перорално приложение
Франция	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Колистин сулфат Окситетрациклин хидрохлорид	200 000 IU/g 0.07 g/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, телета	Перорално приложение
Франция	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ампицилин трихидрат Колистин сулфат	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Прах за перорално приложение	Агнета, кози, телета, домашни птици	Перорално приложение
Франция	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Колистин сулфат Сулфадиметоксин	700 000 IU/g 210 mg/g	Премикс	Агнета, телета	Перорално приложение
Франция	VEETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Колистин сулфат Сулфаметоксипиридазин	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Таблетка	Агнета, кучета, жребчета, телета	Перорално приложение

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Унгария	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Амохукол пор бeлсőleges oldathoz A.U.V.	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Прах за перорален разтвор	Прасета, пилета	Приложение в питейната вода
Унгария	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN győgypremix sertécek részére A.U.V.	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 g/kg 600 MIU/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Приложение по време на хранене
Унгария	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix бeлсőleges por	Триметоприм Колистин сулфат	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Прах за перорален разтвор	Говеда (телета), овце (агнета), прасета и пилета, зайци, кози	Приложение в питейната вода
Италия	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	115 mg/g 40 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета (с изключение на кокошки носачки)	Перорално

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Италия	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 g/kg 600 MIU/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорално
Италия	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	115 g/kg 40 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорално
Италия	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Доксициклин хиклат Колистин сулфат	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, зайци	Перорално
Италия	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета (с изключение на кокошки, чиито яйца са за консумация от човека)	Перорално

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Италия	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Прах за перорален разтвор	Телета, овце, кози, прасета, понита, пилета, пуйки (с изключение на кокошки)	Перорално
Италия	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	500 mg/g 200 mg/g	Перорален прах за прилагане във вода за пиене или течен фураж	Телета, прасета, пилета (с изключение на кокошки носачки), пуйки	Перорално
Италия	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Неомицин сулфат Колистин сулфат	200 mg/g 20 000 IU/g	Перорален прах за прилагане във вода за пиене или течен фураж	Телета, малки прасета, бройлери и пуйки	Перорално
Италия	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 mg/g 40 mg/g	Перорален прах	Прасета	Перорално приложение

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Италия	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 mg/g 800 000 IU/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета (с изключение на кокошки, чиито яйца са за консумация от човека)	Перорално
Латвия	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Енрофлоксацин Колистин сулфат	100 g 41.67 g	Разтвор за перорално приложение	Пилета, пуйки	Перорално приложение
Литва	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Водоразтворим перорален разтвор	Прасета, пилета	Перорално
Литва	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Триметоприм Колистин сулфат	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Перорален прах	Телета, агнета, ярета, малки прасета, домашни птици и зайци	Перорално

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Литва	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Спирамицин адипат Колистин сулфат	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Перорален прах	Телета, агнета, ярета, жребчета, малки прасета, домашни птици и зайци.	Перорално
Люксембург	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Еритромицин естолат Колистин сулфат	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Прах за перорално приложение	Агнета, кози, малки прасета, жребчета, телета	Перорално приложение
Люксембург	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL-COLISTINE	Колистин сулфат Сулфаметоксипиридазин	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Таблетка	Агнета, кучета, жребчета, телета	Перорално приложение
Нидерландия	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	150 mg/g 500 000 IU/g	Прах за перорално приложение чрез питейната вода	Прасета	Перорално, чрез питейната вода
Полша	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Амоxy-col WSP	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	150 mg/g 500 000 IU/g	Прах за перорален разтвор	Прасета	Перорално приложение

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Полша	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 mg/g 500 000 IU/g	Прах за приложение в питейната вода или мляко	Говеда, пилета, прасета	Перорално приложение
Полша	Skavet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiskowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Прах за перорален разтвор	Пилета, прасета	Перорално приложение
Полша	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Спирамицин адипат Колистин сулфат	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Прах за приложение в питейната вода	Говеда, пилета, прасета	Перорално приложение
Португалия	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, só para suspensão oral, para vitelos e cordeiros	Ампицилин трихидрат Колистин сулфат	0.7 g 1 500 000 IU	Прах за перорална суспензия за приложение в питейната вода	Телета и агнета	Перорално

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Португалия	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	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	116 g/kg 40 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорално
Португалия	Fatro S.p.A Via Emilia Nº 285 Ozzano Emilia Italy	Premaxol, 100 mg/g + 40 mg/g de pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, frangos e galinhas (excepto poedeiras)	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 mg/g 40 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета и пилета (с изключение на носачки)	Перорално
Румъния	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Доксициклин хиклат Колистин сулфат	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Премикс	Прасета	Смесен във фуражи

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Румъния	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	100 mg/g 600 000 IU/g	Премикс	Прасета	Смесен във фуражи
Румъния	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Триметоприм Колистин сулфат	37.5 mg 500 000 IU	Прах за перорален разтвор	Телета, агнета, ярета, прасета, домашни птици и зайци	Перорално приложение във вода за пиене или течен фураж
Румъния	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Окситетрациклин хидрохлорид Колистин сулфат	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Таблетки	Домашни птици (яребици и птици с плавателни ципи на краката)	Индивидуално перорално приложение
Румъния	Lavet Pharmecuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXCOL	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Прах за перорален разтвор	Прасета, пилета	Перорално приложение във вода за пиене

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Словакия	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Перорален прах	Прасета, телета, домашни птици (пилета, пуйки), гълъби	Перорално приложение, след включване във фуража
Словакия	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medicáciu krmiva	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорално приложение, след включване във фуража
Словакия	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Амоксицилин трихидрат Колистин сулфат	575 mg/g 81 mg/g	Прах за перорален разтвор	Прасета, телета, домашни птици (пилета, пуйки), гълъби	Перорално приложение чрез вода за пиене
Словакия	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Колистин сулфат Натриев сулфадимидин Триметоприм	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Прах за перорален разтвор	Пилета бройлери, прасета, зайци, телета	Перорално приложение чрез вода за пиене
Словакия	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Хлортетрациклин хидрохлорид Колистин сулфат	120 mg/g 120 000 IU/g	Прах за перорален разтвор	Прасета, телета, домашни птици (пилета)	Перорално приложение чрез вода за пиене

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на ВМП	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Испания	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ампицилин трихидрат Колистин сулфат	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Перорален прах	Агнета	Приложение в питейната вода
Испания	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	Неомицин сулфат Колистин сулфат	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Разтвор за прилагане във вода за пиене	Прасета за угояване	Приложение в питейната вода

Приложение II

Научни заключения и основания за оттегляне на лицензите за употреба

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарномедицинските продукти, които съдържат колистин в комбинация с други антимикробни субстанции, за перорално приложение (вж. Приложение I)

1. Въведение

Колистинът представлява катионен, мултикомпонентен липопептиден антибактериален агент, произвеждан от култури на *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Във ветеринарната медицина обикновено се използва като сулфатна сол за перорални препарати и като метасулфонат за парентерално приложение. Той принадлежи към терапевтичния клас на полимиксините и е идентичен на полимиксин Е. Колистинът се използва за лечението и превенцията на заболявания, причинени от чувствителни бактерии (например *Escherichia coli*) при прасета, домашни птици, зайци, говеда, овце и кози. За групово лечение на стомашно-чревни и респираторни инфекции при животни, отглеждани за производство на храни, в някои европейски държави членки се предлагат комбинации на колистин с други антимикробни агенти. Съществуват продукти и за парентерално, интрамамарно и вътрематочно приложение, които не са в обхвата на тази процедура по сезиране. Колистинът се използва също и в хуманната медицина.

С оглед повишаването на бактериалната резистентност към антимикробните субстанции, в ЕС и на международно равнище се провеждат обсъждания как да се ограничи и сведе до минимум този феномен в полза на здравето на хората и здравето на животните. След запитване от Европейската комисия, през юли 2013 г. CVMP и CHMP одобряват научно становище и подробни съображения за колистин¹. Това становище съдържа критичен преглед на информацията за употребата на колистин при животните, отглеждани за производство на храни в ЕС, ефектите му върху развитието на резистентност към тази категория антимикробни агенти при бактериални видове, които са от значение за здравето на хората и на животните, и възможното му въздействие върху здравето на хората и на животните.

По отношение на статуса на колистин като антимикробен агент от решаващо значение в хуманната медицина, становището гласи:

„Не е съобщавано прехвърляне на резистентност или на мобилни генетични елементи (като плаزمиди) между бактериите или от животни на хора.“

*„Тежки нозокомиални инфекции, обаче, причинени от мулти-резистентни (MDR) грам-отрицателни бактерии, са причина за висока заболяемост и смъртност при човека. Следователно в наши дни колистинът е лекарство, което се използва в краен случай в хуманната медицина, в контекста на лечение на инфекции, причинени от MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), при които смъртността може да бъде изключително висока.“*

По отношение на комбинациите от колистин с други антимикробни агенти, в становището се посочва, че: *„Лицензите за употреба на тези продукти трябва да бъдат преразгледани и с изключение на случаите, в които бъде представена солидна обосновка, че комбинацията е в*

¹ Request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals, answer to the first request from the European Commission (EMA/363834/2013)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146812.pdf

Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health (EMA/755938/2012)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf

съответствие с принципите за отговорна употреба, комбинираните продукти трябва да бъдат оттеглени."

Като се има предвид значителния брой продукти, които съдържат колистин и са лицензирани в ЕС, за целите на преразглеждане на кратката характеристика на продукта, за продуктите, съдържащи колистин, се счита за уместно да се използва стъпаловиден подход, основан на риска. С оглед на информацията, налична от докладите на Европейската мрежа за надзор на потреблението на антимикробни средства във ветеринарната медицина към ЕМА² за продажбите на антимикробни средства, броят на лицензите за употреба на фармацевтична форма/начин на приложение и видовете употреба, продуктите, които съдържат само колистин и се прилагат перорално (групово лечение) се считат за приоритетни.

През май 2014 г., Европейската комисия започна процедура по сезиране съгласно член 35 на Директива 2001/82/ЕО за всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат колистин като единствено активна субстанция, относно пероралното им приложение при породи, отглеждани за храна (ЕМЕА/V/A/106). Процедурата е приключена и на 16 март 2015 г., Европейската комисия приема решение³, което ограничава показанията, целевите видове и продължителността на лечение по отношение на засегнатите продукти, и добавя към информацията за продукта предупреждения за разумна употреба.

В гореспоменатото решение на Комисията се заявява, че в съответствие с договорения стъпаловиден подход „Комбинациите от колистин с друга антимикробна субстанция и непероралното приложение на продукти, които съдържат колистин, могат да бъдат разгледани като следваща стъпка след завършването на тази процедура по сезиране.“

Предвид изложените опасения и в съответствие с изброените по-горе препоръки от научното становище на ЕМА/CVMP/CHMP към Европейската комисия, като втора стъпка от Комитета е изискано да разгледа лицензите за употреба на всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат колистин в комбинация с други антимикробни субстанции, за перорално приложение за породи, отглеждани за храна, за да се осигури отговорната употреба на субстанцията, като едновременно с това се защити здравето на животните и се ограничи вероятността от бъдещи рискове за общественото здраве.

2. Обсъждане на наличните данни

Въведение

Бактерицидният ефект на колистин (и полимиксин В) е резултат от взаимодействие с дивалентни катиони на външната бактериална мембрана, което предизвиква нарушаване на клетъчната структура, изтичане на съдържимото на клетката и по този начин клетъчна лиза⁴. Широкият спектър на активност на колистин срещу грам-отрицателни бактерии включва свързване с липид А, котвената молекула за липополизахарида и основната съставка на външната мембрана на много бактерии⁵. Полимиксините са активни, по-специално срещу широк спектър от грам-отрицателни бацили (например *E. coli*, *Salmonella spp.* и *P. aeruginosa*), включително тези, които

² European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012. Fourth ESVAC report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf

³ Commission Decision concerning, in the framework of Article 35 of Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for all veterinary medicinal products containing "Colistin" to be administered orally ((2015)1916 of 16/03/2015) <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo25478.htm>

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

⁵ Gales AC *et al.* 2011 Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *J Antimicrob Chemother* **66**:2070–4.

демонстрират резистентност срещу карбапенем, както и срещу някои видове *Mycobacterium*. Полимиксините нямат клинически полезна активност срещу грам-положителни бактерии, грам-отрицателни коки, анаероби и бактерии от клас Mollicutes, включително *Mycoplasma spp.*⁶. В допълнение към това, колистин няма терапевтична активност срещу видовете с вътрешна резистентност, които включват родовете *Serratia*, *Stenotrophomonas* и *Proteus*⁷.

Колистин се използва в хуманната и ветеринарната медицина от 50-те години на XX в.⁸ За животни, отглеждани днес в ЕИ/ЕИП за производство на храни, практическите проучвания показват, че субстанцията се използва предимно за прасета, включително групово лечение и превенция на диария, причинена от *E. coli* и *Salmonella spp.*, като първи избор при лечението на неонатална диария, причинена от *E. coli* при малките прасета⁹ и телета, отглеждани за месо¹⁰, както и за лечението на лека колибацилоза при домашни птици¹¹. Във връзка с общия дял на животните „в риск“ в резултат на лечение в 26 страни от ЕС/ЕИП, за които има данни за ветеринарните продажби¹², полимиксините са петата най-продавана група антимикробни средства (6%) след тетрациклините (37%), пеницилините (24%), сулфонамидите (10%) и макролидите (7%). Огромната част от консумацията на полимиксини при животните, отглеждани за производство на храни, се дължи на прилагания перорално колистин в разнообразие от лекарствени форми (например премикс, прах, перорални разтвори). Продажбите на комбинирани продукти с колистин представляват по-малко от 10% от общите продажби на колистин (ESVAC, непубликувани данни).

Скорошното глобално повишение на грам-отрицателни бактерии в хуманната медицина, които са с множествена лекарствена резистентност (MDR), широка лекарствена резистентност (XDR) и пан-лекарствена резистентност (PDR)¹³, принуждава клиничните специалисти да въведат отново токсичното системно лечение с колистин под формата на по-малко токсичното неактивно предлекарство, колистин метансулфонат, като последно антимикробно средство срещу инфекции с такива бактерии, които са честа причина за инфекции, свързани със здравеопазването¹⁴. Инфекциите при хората с такива бактерии с голяма резистентност са свързани с по-висока заболяемост и смъртност на пациентите, както и с по-високи разходи и по-продължителен болничен престой¹⁵. По този начин колистинът се завръща като последна терапевтична възможност за лечение на инфекции, причинени от MDR, XDR и PDR, лактоза ферментиращи и неферментиращи грам-отрицателни бацили, включително *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Поради новия статут на колистин, като антибиотик от решаващо значение в хуманната медицина, вече е необходимо да се извърши преценка на въздействието върху общественото здраве, вследствие на настоящата или бъдеща употреба на продукти с колистин при животните. Това становище се подкрепя от наскоро свиканата от ЕС *ad hoc* експертна група по антимикробната резистентност (AMEG), както и от скорошна процедура по сезиране по член 35 за ветеринарномедицинските продукти, които съдържат колистин като единствена активна

⁶ Falagas ME *et al.* 2005 Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* **40**:1333–41.

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

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

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

¹⁰ Pardon B *et al.* 2012 Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *J Antimicrob Chemother* **67**:1027–38.

¹¹ Kempf I *et al.* 2013 What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? *Int J Antimicrob Agents* **42**:379–83.

¹² European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2015. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013'. Fifth ESVAC report.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf

¹³ Magiorakos AP *et al.* 2012 Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* **18**:268–81.

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

¹⁵ Cosgrove SE 2006 The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* **42**:S82–9.

субстанция. Това е много различна ситуация в Европа, тъй като колистин е използван традиционно само във ветеринарната медицина и не е бил от решаващо значение за здравето на хората.

Предходни заключения на CVMP, отнасящи се до комбинираните продукти с колистин

В посочената по-горе процедура по сезиране по член 35 (ЕМЕА/V/A/106), за всички ветеринарномедицински продукти, съдържащи колистин като самостоятелна активна субстанция, за перорално приложение при породи, отглеждани за храна, CVMP достига до определени заключения (описани по-долу) за някои показания, дози и целеви видове, които се отнасят и до комбинираните продукти с колистин.

При настоящата процедура не са предоставени данни или доказателства за показанието салмонелоза при никой целеви вид. В страните от ЕС са въведени специфични програми за контрол на салмонелозата при животни, отглеждани за производство на храни. След процедурата по сезиране по член 35 за ветеринарномедицинските продукти, които съдържат колистин като самостоятелна активна субстанция (ЕМЕА/V/A/106), колистинът не се препоръчва за лечението на гастроинтестинални инфекции, причинени от *Salmonella* spp., поради отрицателна оценка полза—риск. Същото се отнася за показанията за комбинирани продукти с колистин при *Salmonella* spp. Разпознатият риск за общественото здраве се състои в това, че лечението на клинични или субклинични инфекции със *Salmonella*, с цел да се намали броят на бактериите, може да повлияе на програмите за контрол на ЕС¹⁶ и по този начин да компрометира общественото здраве и безопасността на храните. Също така някои подвидове *Salmonella* имат понижена чувствителност към колистин. В неотдавнашна статия се посочва друг риск от продуктите с колистин при *Salmonella* spp.¹⁷. По-конкретно, в страните от ЕС с известни високи нива на консумация на продукти с колистин, разпределенията на минималната инхибиторна концентрация (MIC) са по-високи за изолатите на *Salmonella* spp. от прасета и пилета с до 77%, класифицирани като резистентни. *Salmonella* spp. със завишени MIC спрямо колистин може да представлява риск за общественото здраве.

Освен това предходната процедура по сезиране по член 35, потвърждава доза от 100 000 IU колистин на килограм телесно тегло за телета, агнета и прасета и доза от 75 000 IU колистин на килограм телесно тегло дневно при домашни птици за 3—5 последователни дни. В допълнение е постигнато съгласие, че предложената доза от 50 000 IU на килограм телесно тегло, два пъти дневно, е разумна. В настоящото сезиране по член 35 са определени няколко комбинирани ветеринарномедицински продукта с дози на колистин под 50 000 IU на килограм телесно тегло. Няма клинични изпитвания или обосновка за по-ниската доза, която може да представлява риск за общественото здраве като промотира бактерии, които са резистентни на колистин.

Някои от продуктите, включени в обхвата на тази процедура по сезиране, са показани за употреба при жребчета. Стомашно-чревната инфекция, причинявана от *E. coli* (колибацилоза), не е разпознато клинично заболяване при жребчета или възрастни коне. Колибацилозата не е термин, който се използва в конската ветеринарна медицина, а е термин, използван за прасета, домашни птици и преживни животни. Колибацилозата се определя като инфекция на колона от видове от семейство Enterobacteriaceae, и по-специално *E. coli*, водещи до проява на заболяване, обикновено диария и други прояви при домашни птици. Септицемията с *E. coli* е разпознато заболяване при новородени жребчета, което може да се прояви понякога като диария заедно с

¹⁶ Commission Regulation (EC) No 1177/2006 of 1 August 2006 implementing Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programmes for the control of salmonella in poultry <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1177&from=en>

¹⁷ de Jong A et al. 2012 Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* **67**: 638–651

другите симптоми. Научната литература, налична в момента, не подкрепя употребата на комбинирани продукти с колистин при жребчетата, тъй като употребата му може да наруши баланса на стомашно-чревната микрофлора, което води до добре разпознатия фатален колит, свързан с антимикробни агенти, обикновено асоцииран с *Clostridium difficile*. Следователно употребата на колистин при жребчетата се счита за сериозен риск по отношение на безопасността на целевото животно и жребчетата не могат да бъдат одобрени като целеви животински вид за комбинирани продукти с колистин. Рискът, разпознат от поддържането на това показание, е, че насърчава лечението на непознато клинично заболяване, водещо до неуспех на лечението поради това, че истинската причина (например вирусна, други бактерии, протозои, паразити) не се повлиява от лечение с комбинирани продукти с колистин. В тези случаи неуспехите на лечението могат да компрометират здравето на жребчетата. До същото заключение достига неотдавнашната процедура по сезиране по член 35 за продуктите за монотерапия с колистин за перорална употреба.

Обосновка на комбинираните продукти с колистин

Приоритетните данни, научните референции и експертните доклади са предоставени в рамките на тази процедура по сезиране по член 35 в подкрепа на някои показания за част от продуктите, включени в обхвата на процедурата. В допълнение от притежателя на лиценза за употреба е поискано да обоснове ползите от приложението на комбинирани продукти с колистин спрямо приложението на монотерапия, за лечението на съответните състояния, особено като се вземат предвид насоките на CVMP за фармацевтичните продукти с фиксирана комбинация¹⁸ (ЕМЕА/CVMP/83804/2005).

За показанията, различни от стомашно-чревните, има опасения за липса на обосноваване за комбинираните продукти с колистин. Причината за това е, че колистин не се абсорбира от стомашно-чревния тракт след перорално приложение и по този начин не спомага за общата терапевтична ефикасност за тези показания. Не могат да бъдат разпознати валидни терапевтични принципи за показанията, които не са гастроинтестинални, и следователно комбинацията не предлага предимства спрямо активните си субстанции, когато се използват като продукти с една активна субстанция, както е описано в насоките на CVMP за фармацевтичните продукти с фиксирана комбинация (ЕМЕА/CVMP/83804/2005). Крайният резултат е ненужна употреба на колистин. Като се вземе предвид скорошното решаващо значение на колистин за хуманната медицина, ветеринарната му употреба може да бъде оправдана единствено при условието на принципи за разумна употреба, какъвто не е случаят при комбинираните продукти с колистин за показания, които не са гастроинтестинални. Това е проблем особено за определени комбинирани продукти с колистин (например колистин и неомидин или колистин и окситетрациклин), където и двете активни субстанции не се абсорбират, но въпреки това продуктите към момента са лицензирани за показания, които не са гастроинтестинални.

По отношение на гастроинтестиналните показания също има притеснения дали комбинираните продукти с колистин са по-необходими спрямо монотерапията. Например, настоящият статут за значимите грам-отрицателни гастроинтестинални патогени (например *E. coli*) в ЕС е, че MIC концентрациите за колистин са много ниски и концентрациите на колистин в колона са много високи (например 20 пъти повече от MIC), така че може продукт за монотерапия да е достатъчен за тези показания. Повечето клинични изпитвания, предоставени в тази процедура по сезиране по член 35, показват, че продуктите за монотерапия имат същата ефикасност като комбинираните продукти с колистин. Аргументите за полимикробни инфекции са основно теоретични и са обсъждани от притежателя на лиценза за употреба само във връзка с респираторните и кожните показания. Както бе вече посочено, няма клинично значение при комбинираните продукти с

¹⁸ CVMP guideline on pharmaceutical fixed combination products (ЕМЕА/CVMP/83804/2005)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004645.pdf

колистин, тъй като колистин не се абсорбира от гастроинтестиналния тракт и никога няма да участва в борбата с полимикробните инфекции в други целеви тъкани. Полимикробните гастроинтестинални инфекции не са разпознати от притежателя на лиценза за употреба за животинските видове и показанията, изброени за техните продукти. Съпътстващите гастроинтестинални заболявания с *E.coli* (например септицемия) са определени от притежателя на лиценза за употреба като усложнения от първоначалното гастроинтестинално заболяване или чрез пряко системно разпространение или чрез имunosупресия. Няма предоставени специфични клинични изпитвания за инвазивна *E. coli*, вторична на гастроинтестинално заболяване. Следователно, не е известно дали за това показание комбинираният продукт предоставя добавена стойност спрямо продуктите за монотерапия. Също така не е ясно дали към момента на системни усложнения от колибацилозата, основното клинично заболяване е все още гастроинтестиналното заболяване или са системните усложнения. Не могат да бъдат определени специфични причини за необходимостта от комбиниран продукт с колистин за животните, отглеждани за производство на храни в ЕС, нито с подобряването на активността (синергична или адитивна активност), нито с разширяването на спектъра на активност. Следователно CVMP стигна до заключението, че няма гастроинтестинални заболявания, които да могат да бъдат подкрепени за комбинираните продукти с колистин.

Няколко от притежателите на лиценз за употреба идентифицират *in vitro* антимикробна синергия, становище, подкрепено и от научни публикации, които се основават както на понижаване на MIC за целевите патогени при наличието на комбинация с колистин, така и на понижаване на индекса на фракционираната инхибиторна концентрация. Тези *in vitro* изпитвания обаче не са надеждни, тъй като основният проблем с използването на *in vitro* методи за чувствителност за установяването на ефикасността на комбинациите с колистин срещу бактериите е, че точността на различните достъпни техники, като микроразреждане в бульон, разреждане в агар и E-тест, е под въпрос, поради катионните свойства на колистин¹⁹. Поради тези проблеми настоящите гранични стойности за семейство Enterobacteriaceae на Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност са в процес на преразглеждане. Дисковият дифузионен тест се прилага рутинно по целия свят и въпреки това, рядко е надежден поради невъзможността на колистин да дифундира равномерно в агара и да създаде постоянен концентрационен градиент. Това означава, че като се има предвид липсата на международни стандартни техники за изследване на чувствителността към колистин, няма приети стандарти за *in vitro* оценка на синергизма на колистиновите комбинации. Няма публикувани данни, които да определят механизма, по който синергизмът може да се осъществява за комбинираният продукт с колистин. Също така, клиничното значение на синергията с комбинираният продукт с колистин е силно под въпрос, поради това че самостоятелно концентрациите на колистин в колона са много над MIC (например 20 пъти повече от MIC) за *E. coli* и други бактерии като монотерапия и следователно няма добавена клинична стойност за *in vitro* синергия на комбинираният продукт с колистин. Концепциите за синергия на комбинираният продукт с колистин са от по-голямо значение в хуманната медицина, тъй като се инжектират парентерално с ниски дози колистин, заедно с други антимикробни средства, за да се избегне токсичност.

В заключение, комбинираният продукт с колистин са предназначени да отговорят на различни терапевтични нужди спрямо продуктите за монотерапия. Тези допълнителни клинични нужди могат да включват по-широк спектър на антимикробно покритие в организма или за да се разшири антимикробното покритие в останалата част от организма, както и в гастроинтестиналния тракт (например гастроинтестинална инфекция плюс септицемия), или допълнително антимикробно покритие в рамките на гастроинтестиналния тракт, поради

¹⁹ Lo-Ten-Foe JR *et al.* 2007 Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, Etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* **51**:3726–30.

смекчаващи обстоятелства (например антиминокробна резистентност или полимикробни инфекции). По тези въпроси няма предоставени убедителни данни от притежателя на лиценза за употреба що се отнася до клиничните изпитвания или други научно приемливи изпитвания за клинични сценарии, при които комбинираните продукти с колистин са жизнено важни за животни, отглеждани за производство на храни в ЕС, в сравнение с продуктите за монотерапия.

3. Оценка полза — риск

Оценка на ползите

Лекарствените продукти за ветеринарна употреба, които съдържат колистин в комбинация с други антиминокробни субстанции, за перорално приложение при породи, отглеждани за храна, представляват обичайно използвани антиминокробни средства във ветеринарната медицина. При производствените животни стресовите фактори при новородените и такива, свързани с отбиването, водят до дисбактериоза и диария, свързана с *E. coli*, които се проявяват по клинично сходен начин. По-вирулентните щамове, които водят до по-тежко заболяване, могат да доведат допълнително до септицемия и/или имуносупресия, като резултатът е или мултиорганно заболяване, или полимикробни инфекции. Счита се, че комбинираните продукти с колистин имат роля за тези по-сложни заболявания, свързани с производството, а има и налични клинични изпитвания за някои комбинации, които демонстрират ефикасност за някои състояния. В допълнение, данните за лекарствената безопасност не разкриват съобщения за липса на ефикасност за комбинираните продукти с колистин.

Няколко научни доклада и данни за лекарствената бдителност от ЕС^{17,20} демонстрират непрекъснати много ниски нива на резистентност към колистин при животните, отглеждани за производство на храни, както и понижени нива на резистентност към няколко други антиминокробни средства, използвани в комбинираните продукти с колистин, въпреки широката употреба на тези продукти в ЕС от няколко години.

Оценка на риска

През последните пет години е настъпила значима промяна по отношение на значението на колистин в хуманната и ветеринарната медицина — от молекула, която се използва само във ветеринарната медицина, колистинът се е превърнал в молекула от решаващо значение в хуманната медицина. С подновената употреба на колистин в хуманната медицина, в частност като последно терапевтично средство за лечение на инфекции, породени от мултирезистентни (MDR), широко резистентни (XDR) и пан-резистентни (PDR) лактоза ферментиращи и неферментиращи грам-отрицателни бацили, включително *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, има възможни опасения за общественото здраве, свързани с продължаващата ветеринарна употреба на субстанцията. До скоро се считаше, че опасенията за общественото здраве са малки, поради известните характеристики на резистентност към колистин, определена във ветеринарната медицина, включително, че бактериите, които са резистентни на колистин, са редки, притежават само генетични елементи, които не могат да се прехвърлят на други бактерии, и са нестабилни, което означава, че бактериите, които са резистентни на колистин, не са устойчиви. В исторически план, за тази нестабилност на резистентност към полимиксини и отсъствието на хоризонтален генетичен трансфер на тези мутации се е считало, че понижават риска от бързо разпространение на резистентност към колистин²¹. Важно е да се отбележи обаче, че може да остане незабелязана за конвенционалните техники за културиране/чувствителност, стабилна резистентност на

²⁰ Catry, B et al. 2015 Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. *International Journal of Antimicrobial Agents* **46(3)**: 297 – 306.

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

субклинично ниво (хетерорезистентност)²². Биофилмите са защитни слоеве около бактериите, които се образуват, например, в храносмилателния тракт като лигавични биофилм общества²³. До скоро полимиксиновата резистентност включваше само хромозомни мутации, но никога не е съобщавана чрез хоризонтален генен трансфер. По време на рутинен проект за надзор на антимикробната резистентност в коменсална форма на *E. coli* от животни за храна в Китай е демонстрирано, че резистентността към полимиксин е само в резултат на медиацията от плазмид ген *mcr-1*²⁴. В допълнение, това носителство на *mcr-1* в изолатите на *E. coli* е установено в 78 (15%) от 523 проби от продукти от сурово месо и 166 (21%) от 804 животни, от които е взета проба в периода 2011–14 г. Появата на MCR-1 в животни и бактерии, които са свързани с хората, предвещава пробива на последната група антибиотици, полимиксините, от преносима плазмид-медирана резистентност. От откриването си в Китай медираната от плазмид MCR-1 колистинова резистентност е съобщавана в няколко страни по света. По този начин вече не може да се твърди, че бактериите, които са резистентни на колистин при животните, не са свързани с общественото здраве и примерът от Китай демонстрира, че преносимата резистентност към колистин чрез гена *mcr-1* може да се появи при животните за храна и месните продукти и е възможно да представлява риск за общественото здраве.

Употребата на комбинирани продукти представлява риск от ненужна употреба на колистин в случаи, когато не е демонстрирана допълнителна полза спрямо употребата само на една субстанция.

Качеството, безопасността на целевите животни, безопасността на потребителя, рисковете за околната среда и остатъчните количества не са оценявани в тази процедура по сезиране.

Управление на риска и мерки за намаляването му

С оглед на подновената употреба на колистин в хуманната медицина и критичното му значение за общественото здраве е важно да се осигури разумна употреба на субстанцията във ветеринарната медицина, за да се избегне повишаване на развитието на антимикробна резистентност. В предходна процедура по сезиране по член 35 за всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат колистин за перорално приложение, Комитетът прие хармонизирано показание, ограничение на продължителността на лечение до 7 дни и предупреждаващи изречения за разумна употреба.

Същите съображения, взети за продуктите за монотерапия с колистин, се отнасят и до продуктите, които съдържат колистин в комбинация с други антимикробни субстанции. Индикациите за превенция и профилактика вече не могат да бъдат обосновани. Няма собствени данни или валидни обоснования, които могат да бъдат предоставени в подкрепа на твърдения за превенция и профилактика. Няма собствени данни или валидни обоснования, които могат да бъдат предоставени в подкрепа на показанията за *Salmonella spp.* Гастроинтестиналната инфекция, причинена от *E. coli* (колибацилоза), не е призната за клинично заболяване при жребчета или възрастни коне и няма данни, които да подкрепят употребата на колистин при жребчета, следователно този целеви вид трябва да бъде премахнат. Показанията, които не са гастроинтестинални, се считат за ненужна употреба на колистин, тъй като субстанцията не допринася за терапевтичен ефект за други органи, инфектирани с бактериални инфекции. В този контекст комбинираните продукти с колистин не се използват според принципите за разумна

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

²³ Fite A *et al.* 2013 Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol* **51**:849–56.

²⁴ Liu YY *et al.* 2015 Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet* **16(2)**:161–8

употреба и не изпълняват критериите, изложени в насоките за фиксирани комбинации що се отнася до одобрението на тези продукти.

На базата на информацията, предоставена от притежателя на лиценза за употреба, която включва собствени данни, научни референции и експертни доклади, възможна мярка за смекчаване на риска, обмисляна в тази процедура по сезиране по член 35, е да се ограничи допълнително употребата на комбинирани продукти с колистин за лечението само на отделни животни и да се премахнат лекарствените форми на продукти, предназначени за групово лечение.

Повдигнати са обаче въпроси дали са оправдани гастроинтестиналните показания за комбинирани продукти с колистин, когато може да е по-разумно да се използва продукт за монотерапия. Настоящият статут за значимите грам-отрицателни гастроинтестинални патогени (например *E. coli*) в ЕС е, че MIC концентрациите за колистин са много ниски и концентрациите на колистин в колона са много високи (например 20 пъти повече от MIC), така че може да се появи продукт за монотерапия за тези показания. В повечето клинични изпитвания, предоставени в тази процедура по сезиране по член 35, се демонстрира, че продуктите за монотерапия, имат същата ефикасност като комбинирани продукти с колистин. Не може да се определят специфични причини за необходимостта от комбиниран продукт с колистин за животните, отглеждани за производство на храни в ЕС, нито с подобряването на активността (синергична или адитивна активност), нито с разширяването на спектъра на активност. CVMP счита, че крайният резултат от употребата на комбинирани продукти с колистин, вместо монотерапия, е ненужна употреба на колистин.

Докато в случаите, които включват други субстанции, използвани във ветеринарната медицина, все още е имало терапевтични варианти за хуманната медицина, в този случай всякакъв принос по хранителната верига към резистентността на колистин в хуманната медицина може да доведе до липса на терапевтични варианти за инфекциите при хората с MDR, XDR и PDR бактерии. Тъй като дори ограничената употреба на комбинирани продукти с колистин се счита, че води до ненужна употреба на колистин и може потенциално да допринесе за развитието на антимикробна резистентност, мерките, обсъдени по-горе, не се считат за достатъчни, за да смекчат разпознатия риск. Това, заедно с липсата на качествени клинични изпитвания и други достоверни доказателства, които да потвърдят добавената стойност на комбинирани продукти с колистин спрямо монотерапията, заедно с липсата на съответствие с принципите за разумна употреба и насоките на CVMP относно фармацевтичните продукти с фиксирана комбинация (ЕМЕА/CVMP/83804/2005), води до заключението, че няма валидна обосновка за употребата на комбинирани продукти с колистин във ветеринарната медицина.

Оценки и заключения за съотношението полза/риск

В тази процедура от CVMP е изискано да разгледа лицензите за употреба на всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат колистин в комбинация с други антимикробни субстанции, за перорално приложение при породи, отглеждани за храна, за да се осигури отговорната употреба на субстанцията за защита на здравето на животните и за да се ограничи вероятността от бъдещи рискове за общественото здраве.

Признава се, че комбинирани продукти с колистин могат да бъдат ефикасни за лечението и метафилактията на гастроинтестиналните заболявания, причинени от *E. coli*, чувствителна към двете активни субстанции при малки прасета, домашни птици, новородени телета и агнета, при положение, че дозата и продължителността на лечение са пригодени спрямо тези, препоръчани по-рано от CVMP. Не може обаче да се демонстрира полза от употребата на комбинирани продукти с колистин спрямо монотерапията и не могат да бъдат определени разумни мерки за смекчаване на риска, за да се отговори на разпознатия потенциален риск за здравето на хората,

тъй като дори ограничената употреба на комбинирани продукти с колистин се счита за ненужна употреба на колистин.

Като взе предвид всички данни, подадени в писмен вид, CVMP заключава, че съотношението полза/риск за всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат колистин в комбинация с други антимикробни субстанции, за перорална употреба при породи, отглеждани за храна, е отрицателно поради липса на клинична значимост, и с оглед на прекомерната експозиция на колистин, която може да доведе до потенциален риск за здравето на животните и на хората от ускоряването на темповете на наблюдаване на резистентност към колистин.

Следователно CVMP препоръчва оттеглянето на лицензите за употреба за всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат колистин в комбинация с други антимикробни субстанции за перорално приложение.

Основания за оттегляне на лицензите за употреба

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че няма предоставени убедителни данни от притежателя на лиценза за употреба по отношение на клинични изпитвания или други научно приемливи изпитвания, за клинични сценарии, при които комбинираните продукти с колистин са жизнено важни за животни, отглеждани за производство на храни в ЕС, в сравнение с продуктите за монотерапия;
- CVMP счита, че дори ограничената употреба на комбинирани продукти с колистин изглежда води до ненужна употреба на колистин и може потенциално да допринесе за развитието на антимикробна резистентност;
- CVMP счита, че развитието на антимикробна резистентност към колистин представлява риск за здравето на хората, тъй като колистинът се използва и като последен вариант за лечение в хуманната медицина, в контекста на лечение на специфични бактериални инфекции, които са силно резистентни на лекарствата;
- CVMP заключава, че оценката полза—риск за всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат колистин в комбинация с други антимикробни субстанции за перорално приложение, е отрицателна и че продуктите могат да представляват потенциален риск за здравето на хората;

CVMP препоръчва оттеглянето на лицензите за употреба за всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат колистин в комбинация с други антимикробни субстанции за перорално приложение, както е описано в Приложение I.