

## **Příloha I**

**Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, cest podání a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Bulharsko	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oxytetracyklin hydrochlorid Kolistin sulfát	5.0 g  3 500 000 UI	Perorální roztok	Kur domácí a prasata	Perorální podání
Bulharsko	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimethoprim Kolistin sulfát	3.75 g 50 MIU	Perorální prášek	Kur domácí, králíci, prasata, telata a jehňata	Perorální podání
Chorvatsko	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimethoprim Kolistin sulfát	3.75 g 50 MIU	Perorální prášek	Telata, jehňata, kůzlata, selata, drůbež a králíci	Perorální
Chorvatsko	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Kolistin sulfát	100 g 41.67 g	Perorální roztok	Kuřata, krůty	Perorální
Kypr	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)	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 mg 500,000 I.U.	Prášek pro perorální roztok	Telata, ovce, kozy, prasata, hřibata, kur domácí, krůty (kromě nosnic)	Dávku podávejte každý den rozdělenou do dvou dávek, které jsou rozpuštěny v pitné vodě nebo mléce.

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Cesta podání</b>
Kypr	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	11.48 g 4.00 g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Premix pro medikaci krmiva ve formě nerozpustného prášku, který se podává perorálně po řádném smíchání s pevným krmivem.
Česká republika	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prášek pro perorální roztok pro podání v pitné vodě nebo krmivu	Prasata, kuřata (brojleři)	Perorální
Česká republika	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Kolistin sulfát Spiramycin adipát	500 000 IU 650 000 IU	Prášek pro perorální roztok	Telata, selata, hříbata, kuřata	Perorální
Česká republika	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimethoprim Kolistin sulfát	37.5 mg 500 000 IU/g	Prášek pro perorální roztok	Kuřata	Perorální

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Cesta podání</b>
Česká republika	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix k medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Francie	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Kolistin sulfát  Spiramycin adipát	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Prášek pro perorální podání	Skot, prasata, drůbež	Perorální podání
Francie	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicilin trihydrát Kolistin sulfát	25 mg/g 0.075 MIU/g	Prášek pro perorální podání	Prasata, telata	Perorální podání
Francie	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicilin trihydrát Kolistin sulfát	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tableta	Telata	Perorální podání
Francie	VETOQUINOL Magny Verneis 70200 Lure France	COLIDIARYL	Kolistin sulfát Erythromycin estolát	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Prášek pro perorální podání	Jehňata, kozy, selata, hřibata, telata	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Francie	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POWDRE	Kolistin sulfát  Trimethoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Prášek pro perorální podání	Jehňata, kozy, králíci, prasata, telata, drůbež	Perorální podání
Francie	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Kolistin sulfát  Skopolamin  Sulfaguanidin	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Perorální pasta	Hříbata, telata	Perorální podání
Francie	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Kolistin sulfát  Sulfaguanidin	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tableta	Jehňata, kozy, telata	Perorální podání
Francie	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Kolistin sulfát  Neomycin sulfát	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Prášek pro perorální podání	Jehňata, kozy, králíci, prasata, telata, drůbež	Perorální podání
Francie	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Kolistin sulfát  Oxytetracyklin hydrochlorid	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premix k medikaci krmiva	Prasata, telata	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Francie	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicilin trihydrát Kolistin sulfát	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Prášek pro perorální podání	Jehňata, kozy, telata, drůbež	Perorální podání
Francie	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Kolistin sulfát Sulfadimethoxin	700 000 IU/g 210 mg/g	Premix	Jehňata, telata	Perorální podání
Francie	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistin sulfát Sulfamethoxypyridazin	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tableta	Jehňata, psi, hřibata, telata	Perorální podání
Maďarsko	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata, kur domácí	Pro podání v pitné vodě
Maďarsko	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógyipremix sertések részére A.U.V.	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Pro podání v krmivu

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Maďarsko	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimethoprim Kolistin sulfát	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Prášek pro perorální roztok	Skot (telata), ovce (jehňata), prasata a kur domácí, králíci, kozy	Pro podání v pitné vodě
Itálie	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	115 mg/g 40 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, kur domácí (jiné než nosnice)	Perorální
Itálie	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Itálie	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	115 g/kg 40 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Itálie	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxycyklin hyklát Kolistin sulfát	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, králíci	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Itálie	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, kur domácí (s výjimkou nosnic produkujících vejce pro lidskou spotřebu)	Perorální
Itálie	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Prášek pro perorální roztok	Telata, ovce a kozy, prasata, poníci, kur domácí, krůty (s výjimkou nosnic)	Perorální
Itálie	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	500 mg/g 200 mg/g	Perorální prášek pro podání v pitné vodě nebo tekutém krmivu	Telata, prasata, kur domácí (s výjimkou nosnic), krůty	Perorální
Itálie	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomycin sulfát Kolistin sulfát	200 mg/g 20 000 IU/g	Perorální prášek pro podání v pitné vodě nebo tekutém krmivu	Telata, selata, brojeři a krůty	Perorální



Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Itálie	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 mg/g 40 mg/g	Perorální prášek	Prasata	Perorální podání
Itálie	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 mg/g 800 000 IU/g	Premix k medikaci krmiva	Prasata, kur domácí (s výjimkou nosnic produkujících vejce pro lidskou spotřebu)	Perorální
Lotyšsko	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Kolistin sulfát	100 g 41.67 g	Roztok pro perorální podání	Kuřata, krůty	Perorální podání
Litva	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Perorální roztok rozpustný ve vodě	Prase, kuřata	Perorální
Litva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimethoprim Kolistin sulfát	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Perorální prášek	Telata, jehňata, kůzlata, selata, drůbež a králíci	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Litva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Spiramycin adipát  Kolistin sulfát	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Perorální prášek	Telata, jehňata, kůzlata, hříbata, selata, drůbež a králíci	Perorální
Lucembursko	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erythromycin estolát  Kolistin sulfát	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Prášek pro perorální podání	Jehňata, kozy, selata, hříbata, telata	Perorální podání
Lucembursko	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistin sulfát  Sulfamethoxy pyridazin	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tableta	Jehňata, psi, hříbata, telata	Perorální podání
Nizozemsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	150 mg/g 500 000 IU/g	Prášek pro perorální podání v pitné vodě	Prasata	Perorálně v pitné vodě
Polsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	150 mg/g 500 000 IU/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata	Perorální podání
Polsko	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 mg/g 500 000 IU/g	Prášek pro podání v pitné vodě/mléce	Skot, kur domácí, prasata	Perorální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Cesta podání</b>
Polsko	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prášek pro perorální roztok	Kuřata, prasata	Perorální podání
Polsko	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramycin adipát  Kolistin sulfát	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Skot, kur domáci, prasata	Perorální podání
Portugalsko	DIVASA FARMAVIC DE PORTUGAL Produtos e Equipamentos Veterinários, Lda. Praceta Jaime Cortesão, Nº 1 – R/C Loja Esq. 2625-170 Póvoa de Santa Iria Portugal	NUTRIVET TOTAL, pó para suspensão oral, para vitelos e cordeiros	Ampicilin trihydrát Kolistin sulfát	0.7 g 1 500 000 IU	Prášek pro perorální suspenzi pro podání v pitné vodě	Telata a jehňata	Perorální

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Cesta podání</b>
Portugalsko	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	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	116 g/kg 40 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Portugalsko	Fatro S.p.A Via Emilia N° 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)	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 mg/g 40 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata a kur domáci (kromě nosnic)	Perorální
Rumunsko	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxycyklin hyklát Kolistin sulfát	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premix	Prasata	Příměš do krmiva
Rumunsko	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix	Prasata	Příměš do krmiva

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Rumunsko	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimethoprim Kolistin sulfát	37.5 mg 500 000 IU	Prášek pro perorální roztok	Telata, jehňata, kůzlata, prasata, králíci a drůbež	Perorální podání v pitné vodě nebo tekutém krmivu
Rumunsko	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oxytetracyklin hydrochlorid Kolistin sulfát	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tablety	Drůbež (tetřev a drůbež s plovacími blánami)	Individuální perorální podání
Rumunsko	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata, kur domáci	Perorální podání v pitné vodě
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Perorální prášek	Prasata, telata, drůbež (kuřata, krůty), holubi	Perorální podání, po zamíchání do krmiva
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální podání, po zamíchání do krmiva
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicillin trihydrát Kolistin sulfát	575 mg/g 81 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata, telata, drůbež (kuřata, krůty), holubi	Perorální podání v pitné vodě

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášek na perorálny roztok	Kolistin sulfát Sulfadimidin sodný Trimethoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Prášek pro perorální roztok	Brojleři, prasata, králíci, telata	Perorální podání v pitné vodě
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášek na perorálny roztok	Chlortetracyklin hydrochlorid Kolistin sulfát	120 mg/g 120 000 IU/g	Prášek pro perorální roztok	Prasata, telata, drůbež (kuřata)	Perorální podání v pitné vodě
Španělsko	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicilin trihydrát Kolistin sulfát	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Perorální prášek	Jehňata	Pro podání v pitné vodě
Španělsko	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	Neomycin sulfát Kolistin sulfát	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Roztok pro podání v pitné vodě	Prasata na výkrm	Pro podání v pitné vodě

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění stažení rozhodnutí o registraci**

# **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení všech veterinárních léčivých přípravků obsahujících kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami určených k perorálnímu podání (viz Příloha I)**

## **1. Úvod**

Kolistin je kationická, vícesložková lipopeptidová antibakteriální látka, kterou produkují kultury bakterie *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Ve veterinární medicíně se obvykle používá ve formě sulfátu v případě perorálních přípravků a ve formě methanosulfátu v případě přípravků pro parenterální podání. Patří do polymyxinové terapeutické skupiny a je identický s polymyxinem E. Kolistin se u prasat, drůbeže, králíků, skotu, ovcí a koz používá k léčbě a prevenci onemocnění způsobených citlivými bakteriemi (např. *Escherichia coli*). V některých evropských členských státech jsou k dispozici kombinace kolistinu a jiných antimikrobiálních přípravků pro skupinovou léčbu gastrointestinálních a respiračních infekcí u zvířat určených k produkci potravin. Rovněž jsou k dispozici přípravky pro parenterální, intramamární a nitroděložní podání, které ale nejsou předmětem tohoto předložení věci k přezkoumání. Kolistin se používá rovněž v humánní medicíně.

S ohledem na nárůst bakteriální rezistence na antimikrobiální látky probíhají v EU a na mezinárodní úrovni jednání o tom, jak tento jev zastavit a minimalizovat ve prospěch zdraví lidí a zvířat. Po žádosti ze strany Evropské komise v červenci 2013 přijaly výbory CVMP a CHMP vědecké doporučení a podrobné stanovisko týkající se kolistinu<sup>1</sup>. V tomto doporučení byly kriticky přezkoumány informace o používání kolistinu u zvířat určených k produkci potravin v rámci EU, jeho účinku na rozvoj rezistence vůči této kategorii antimikrobiálních přípravků u bakteriálních druhů, které jsou významné pro zdraví člověka a zvířat, a možném vlivu kolistinu na zdraví člověka a zvířat.

O postavení kolistinu jakožto nanejvýš důležitým antimikrobiálním přípravku v humánní medicíně bylo v doporučení uvedeno:

*„Nebyl hlášen přenos rezistence ani cestou mobilních genetických elementů (např. plazmidů) mezi bakteriemi, ani ze zvířat na člověka.“*

*„Závažné nozokomiální infekce způsobené multirezistentními (MDR) gramnegativními bakteriemi jsou v současnosti u člověka nicméně zodpovědné za vysokou morbiditu i mortalitu. Kolistin je proto dnes v humánní medicíně léčivem poslední záchrany v rámci léčby infekcí způsobených MDR bakteriemi *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* a čeledí *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), u kterých může být mortalita extrémně vysoká.“*

S ohledem na kombinace kolistinu s jinými antimikrobiálními přípravky doporučení uvádí, že *„rozhodnutí o registraci těchto přípravků by měla být přezkoumána a do doby, než bude možné poskytnout jasné odůvodnění, že kombinace je v souladu s principy zodpovědného použití, by měly být kombinované přípravky staženy“*.

S ohledem na značný počet přípravků obsahujících kolistin, které jsou schváleny v EU, bylo považováno za vhodné pro přezkoumání souhrnnů údajů o přípravcích obsahujících kolistin zvolit stupňovitý postup založený na riziku. Vzhledem k dostupným údajům ze zpráv Evropského dohledu

---

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

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



nad spotřebou antimikrobik ve veterinární medicíně (ESVAC)<sup>2</sup> agentury EMA, které se týkaly prodeje antimikrobiálních léčivých přípravků, počtu rozhodnutí o registraci připadajících na jednu lékovou formu/cestu podání a způsobů používání přípravků, se za prioritu považovaly přípravky obsahující pouze kolistin určené k perorálnímu podání (skupinová léčba).

V květnu 2014 zahájila Evropská komise postup přezkoumání podle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin jako jedinou léčivou látku, které jsou určeny k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin (EMEA/V/A/106). Postup byl ukončen a dne 16. března 2015 přijala Evropská komise rozhodnutí<sup>3</sup>, které zavádí omezení týkající se indikací, cílových druhů a doby trvání léčby dotčenými přípravky a zařazuje do informací o přípravku důsledná upozornění týkající se použití.

Ve výše uvedeném rozhodnutí Komise se uvádí, že v souladu se schváleným stupňovitým přístupem „*Jako další krok po skončení tohoto postupu přezkoumání mohou být posuzovány kombinace kolistinu s jinou antimikrobiální látkou a podání přípravků obsahujících kolistin jinou než perorální formou.*“

S ohledem na výše uvedené obavy a v souladu s výše uvedenými doporučeními z vědeckého doporučení agentury EMA a výborů CVMP a CHMP adresovaného Evropské komisi byl následně výbor požádán, aby přezkoumal rozhodnutí o registraci všech veterinárních léčivých přípravků obsahujících kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami pro perorální podání druhům zvířat určených k produkci potravin s cílem zajistit odpovědné používání látky při ochraně zdraví zvířat a omezení budoucího rizika pro veřejné zdraví.

## 2. Diskuse týkající se dostupných údajů

### Úvod

Baktericidní účinek kolistinu (a polymyxinu B) je výsledkem interakce s divalentními kationty vnější bakteriální membrány, která způsobuje narušení buněčné struktury, únik obsahu buňky, a tím dochází k lýze buňky<sup>4</sup>. Širokospektrální působení kolistinu proti gramnegativním bakteriím zahrnuje vazbu na lipid A, ukotvující lipopolysacharid a hlavní složku vnější membrány mnoha bakterií<sup>5</sup>. Polymyxiny jsou účinné zejména proti širokému spektru druhů gramnegativních bacilů (např. *E. coli*, *Salmonella spp.* a *P. aeruginosa*) včetně těch s rezistencí vůči karbapenemům a některých *Mycobacterium spp.* Polymyxiny nemají z klinického hlediska užitečný účinek proti grampozitivním bakteriím, gramnegativním kokům, anaerobům a mollicutes včetně *Mycoplasma spp.*<sup>6</sup>. Navíc kolistin nemá terapeutický účinek proti dědičně rezistentním druhům včetně rodů *Serratia*, *Stenotrophomonas* a *Proteus*<sup>7</sup>.

Kolistin se jak v humánní, tak veterinární medicíně používá od 50. let 20. století<sup>8</sup>. Terénní studie u zvířat určených k produkci potravin v EU/EHP prokázaly, že kolistin se v současnosti používá hlavně u prasat včetně skupinové léčby a prevence průjmu způsobeného bakteriemi *E. coli* a *Salmonella spp.*, u

<sup>2</sup> European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012. Fourth ESVAC report.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf)

<sup>3</sup> Commission Decision concerning, in the framework of Article 35 of Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for all veterinary medicinal products containing "Colistin" to be administered orally ((2015)1916 of 16/03/2015)

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo25478.htm>

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

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

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

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

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

selat<sup>9</sup> a telat<sup>10</sup> jako léčba první volby u neonatálního průjmu způsobeného *E. coli* a u drůbeže k léčbě mírné kolibacilózy<sup>11</sup>. S ohledem na celkovou hmotnost zvířat, kterým „hrozí“ léčba, v rámci 26 zemí EU/ EHP, pro které byly k dispozici údaje o veterinárním prodeji<sup>12</sup>, byly polymyxiny po tetracyklinech (37 %), penicilínech (24 %), sulfonamidech (10 %) a makrolidech (7 %) pátou nejprodávanější skupinou antimikrobiálních léčivých přípravků (6 %). Drtivá většina spotřeby polymyxinů u zvířat určených k produkci potravin připadá na kolistin podávaný perorálně v celé řadě různých lékových forem (např. premix, prášek, perorální roztoky). Prodej kombinovaných přípravků s kolistinem představoval méně než 10 % celkového prodeje kolistinu (ESVAC, nepublikované údaje).

Nedávný celosvětový nárůst gramnegativních bakterií v humánní medicíně, které jsou multirezistentní (MDR), extenzivně rezistentní (XDR) a rezistentní vůči všem dostupným léčivým přípravkům (PDR)<sup>13</sup>, přinutil lékaře znovu zavést toxickou systémovou léčbu kolistinem ve formě jeho méně toxického neaktivního proléku – kolistin methansulfonátu – jakožto antimikrobiálním léčivým přípravkem poslední volby v léčbě infekcí těmito bakteriemi, které jsou často příčinou infekcí spojených se zdravotní péčí<sup>14</sup>. Humánní infekce těmito vysoce rezistentními bakteriemi jsou u pacientů asociovány s vyšší nemocností a úmrtností, vyššími náklady a delší hospitalizací<sup>15</sup>. Proto se kolistin znovu objevil jako léčebná možnost poslední volby v terapii infekcí způsobených MDR, XDR a PDR, laktózu fermentujícími a nefermentujícími gramnegativními bacily včetně *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*. Vzhledem k novému postavení kolistinu jako nanejvýš důležitého přípravku v humánní medicíně musí být v současné době znovu posouzen vliv současného nebo budoucího používání přípravků s kolistinem u zvířat na veřejné zdraví. Tuto skutečnost podpořila v nedávné době *ad hoc* skupina odborníků na antimikrobiální rezistenci, pověřená Evropskou unií, a nedávný postup přezkoumání podle článku 35 pro veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin jako jedinou léčivou látku, které jsou určeny k perorálnímu podání. Pro Evropu jde o velmi nezvyklou situaci vzhledem k tomu, že kolistin se tradičně používal pouze ve veterinární medicíně a neměl zásadní význam z hlediska lidského zdraví.

### **Předchozí závěry výboru CVMP použitelné pro kombinované přípravky obsahující kolistin**

Ve výše uvedeném postupu přezkoumání podle článku 35 (EMA/V/A/106) pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin jako jedinou léčivou látku, které jsou určeny k perorálnímu podání druhům zvířat určených k produkci potravin, dospěl výbor CVMP k jistým závěrům (uvedené níže), které se týkaly některých indikací, dávek a cílových druhů zvířat a které by se rovněž vztahovaly na kombinované přípravky s kolistinem.

V rámci současného postupu nebyly předloženy žádné údaje nebo důkazy pro indikaci u salmonelózy u jakýchkoliv cílových druhů. V zemích EU byly zavedeny zvláštní programy pro kontrolu salmonelózy u zvířat určených k produkci potravin. Na základě postupu přezkoumání podle článku 35 pro veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin jako jedinou léčivou látku (EMA/V/A/106) se vzhledem k nepříznivému výsledku vyhodnocení přínosů a rizik kolistinu již nedoporučuje pro léčbu gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi *Salmonella spp.* Totéž platí pro indikace kombinovaných léčivých přípravků s kolistinem u *Salmonella spp.* Identifikované riziko pro veřejné

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

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

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

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

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf)

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

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

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

zdraví spočívá v tom, že léčba klinických nebo subklinických infekcí bakterií *Salmonella* s cílem snížit počet bakterií může interferovat s kontrolními programy EU<sup>16</sup>, a tím ohrožovat veřejné zdraví a bezpečnost potravin. Rovněž některé podtypy bakterie *Salmonella* mají sníženou citlivost na kolistin. Nedávná studie identifikovala další riziko přípravků obsahujících kolistin a *Salmonella spp*<sup>17</sup>. Konkrétně v zemích EU známých vyšší spotřebou přípravků obsahujících kolistin byla distribuce minimální inhibiční koncentrace (MIK) pro izoláty *Salmonella spp.* od prasat a kuru domácího vyšší a až 77 % izolátů bylo klasifikováno jako rezistentní. Bakterie *Salmonella spp.* se zvýšenými hodnotami MIK na kolistin by mohly představovat riziko pro veřejné zdraví.

Předchozí postup přezkoumání podle článku 35 rovněž potvrdil dávku 100 000 IU kolistinu na kg živé hmotnosti denně pro telata, jehňata a prasata a dávku 75 000 IU kolistinu na kg živé hmotnosti denně u drůbeže po dobu 3–5 po sobě jdoucích dnů. Rovněž byla dosažena shoda, pokud jde o opodstatněnost navrhované dávky 50 000 IU na kg živé hmotnosti dvakrát denně. V dotčeném předložení věci k přezkoumání podle článku 35 bylo identifikováno několik kombinovaných veterinárních léčivých přípravků obsahujících kolistin, které obsahovaly dávky kolistinu nižší než 50 000 IU na kg živé hmotnosti. Na podporu poddávkování, které by mohlo představovat riziko pro veřejné zdraví, protože by prospělo bakteriím rezistentním na kolistin, nebyly předloženy žádné klinické studie ani zdůvodnění.

Některé z přípravků, které jsou předmětem tohoto postupu přezkoumání, jsou indikovány pro použití u hřibát. Gastrointestinální infekce způsobená bakterií *E. coli* (kolibacilóza) není u hřibát a dospělých koní uznaným klinickým onemocněním. Kolibacilóza není termín používaný v medicíně koní, ale jedná se o termín používaný pro prasata, drůbež a přežvýkavce. Kolibacilóza je definována jako infekce tlustého střeva způsobená *Enterobacteriaceae*, zejména *E. coli*, která vyvolává u drůbeže příznaky nemoci, obvykle průjem, a další projevy. Septikémie vyvolaná *E. coli* je definované onemocnění u novorozenech hřibát, které se může někdy projevovat mimo jiných příznaků i průjmem. Současná vědecká literatura nepodporuje používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin u hřibát vzhledem k tomu, že jeho použití by mohlo narušit rovnováhu gastrointestinální mikroflóry, což vede k dobře známé fatální kolitidě asociované s antimikrobiálními přípravky, typicky spojené s bakterií *Clostridium difficile*. To znamená, že používání kolistinu u hřibát představuje závažné riziko ve vztahu k bezpečnosti cílových zvířat, a tudíž hřibata jako cílových druh zvířat pro kombinované přípravky obsahující kolistin nelze schválit. Riziko v souvislosti se zachováním této indikace spočívá v podpoře léčby neznámého klinického onemocnění vedoucí k selhání léčby, protože na skutečnou příčinu (např. viry, jiné bakterie, prvoci, paraziti) kombinovaná léčba obsahující kolistin nepůsobí. Selhání léčby by mohlo v těchto případech ohrozit zdraví hřiběte. Ke stejnému závěru dospěl nedávný postup přezkoumání podle článku 35 pro perorální přípravky obsahující kolistin podávané v monoterapii.

### **Zdůvodnění pro kombinované přípravky obsahující kolistin**

Na podporu některých indikací některých přípravků, na které se vztahoval postup přezkoumání podle článku 35, byly v rámci postupu předloženy patentované údaje, vědecké reference a odborné posudky. Kromě toho byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni, aby zdůvodnili přínosy použití kombinovaných přípravků obsahujících kolistin oproti kolistinu v monoterapii v léčbě příslušných onemocnění, a to zejména s ohledem na doporučení výboru CVMP pro kombinované farmaceutické přípravky<sup>18</sup> (EMA/CVMP/83804/2005).

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

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

<sup>18</sup> CVMP guideline on pharmaceutical fixed combination products (EMA/CVMP/83804/2005)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004645.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004645.pdf)

U jiných než gastrointestinálních indikací existují obavy z nedostatečného odůvodnění pro použití kombinovaných přípravků obsahujících kolistin, a to z toho důvodu, že kolistin se po perorálním podání nevstřebává z gastrointestinálního traktu, a proto v těchto indikacích nepřispívá k celkové terapeutické účinnosti. Pro jiné indikace než gastrointestinální nebyly identifikovány žádné platné terapeutické zásady, a proto tato kombinace nenabízí žádnou výhodu oproti léčivým látkám použitým samostatně v jednosložkových přípravcích, jak je popsáno v doporučeních výboru CVMP pro kombinované farmaceutické přípravky (EMA/CVMP/83804/2005). Konečným výsledkem je zbytečné používání kolistinu. S ohledem na nedávný zásadní význam kolistinu v humánní medicíně lze veterinární použití odůvodnit pouze na základě principů uvážlivého používání, což není případ používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin v jiných než gastrointestinálních indikacích. To vyvolává znepokojení obzvláště u některých kombinovaných přípravků obsahujících kolistin (např. kolistin a neomycin nebo kolistin a oxytetracyklin), u kterých se ani jedna léčivá látka nevstřebává, ale přesto jsou tyto přípravky v současné době schváleny v jiných než gastrointestinálních indikacích.

V souvislosti s gastrointestinálními indikacemi rovněž existují obavy, zda jsou kombinované přípravky obsahující kolistin nezbytné ve srovnání s monoterapií. V současné době je s ohledem na příslušné gramnegativní gastrointestinální patogeny (např. *E. coli*) v EU takový stav, že hodnoty MIK pro kolistin jsou velmi nízké a koncentrace kolistinu v tlustém střevě velmi vysoké (např. 20krát více než je hodnota MIK), tudíž v těchto indikacích by mohly postačovat monoterapeutické přípravky. Většina klinických studií předložených v rámci postupu přezkoumání podle článku 35 prokázala, že monoterapeutické přípravky mají stejnou účinnost jako kombinované přípravky obsahující kolistin. Argumenty pro polymikrobiální infekce byly většinou teoretické a držitelé rozhodnutí o registraci o nich diskutovali pouze v souvislosti s respiračními a kožními indikacemi. Jak již bylo uvedeno, tato skutečnost nemá u kombinovaných přípravků s kolistinem žádný klinický význam, protože kolistin se nevstřebává z gastrointestinálního traktu, a tudíž se nikdy nepodílí na boji s polymikrobiální infekcí v ostatních cílových tkáních. Držitelé rozhodnutí o registraci pro uvedené druhy zvířat a indikace přípravků polymikrobiální gastrointestinální infekce neidentifikoval. Držitelé rozhodnutí o registraci identifikovali souběžné infekce *E. coli* spojené s gastrointestinálními onemocněními (např. septikémií) jako komplikace původního gastrointestinálního onemocnění, které vznikají buď prostřednictvím přímého systémového šíření, či imunosuprese. Nebyly předloženy žádné specifické klinické studie pro invazivní infekci *E. coli* vznikající v důsledku gastrointestinálního onemocnění. Není tedy známo, zda v této indikaci mají kombinované přípravky ve srovnání s monoterapií přidanou hodnotu. Rovněž není jasné, zda v okamžiku systémových komplikací v důsledku kolibacilózy je hlavní klinické onemocnění nadále gastrointestinálním onemocněním, nebo systémovou komplikací. Nebylo možné identifikovat žádné specifické důvody pro používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin u zvířat určených k produkci potravin v EU, a to ani z důvodu zlepšení součinnosti (synergický nebo aditivní účinek), ani z důvodu rozšíření spektra účinku. Proto výbor CVMP dospěl k závěru, že používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin nelze podpořit u žádné z gastrointestinálních indikací.

Antimikrobiální součinnost *in vitro* stanovilo několik držitelů rozhodnutí o registraci a opírali se přitom o vědecké publikace na základě jak snížení MIK pro cílové patogeny v přítomnosti kombinace s kolistinem, tak snížení frakčního inhibičního koncentračního indexu. Nicméně tyto studie *in vitro* jsou nespolehlivé, protože hlavním problémem při použití metod stanovení citlivosti *in vitro* pro zjištění účinnosti kombinací s kolistinem proti bakteriím je, že přesnost různých dostupných technik, jako je mikroředění vývaru, ředění agaru a Etest, je sporná vzhledem ke kationtovým vlastnostem kolistinu<sup>19</sup>. Kvůli tomu se nyní přezkoumávají aktuální klinické hraniční koncentrace pro Enterobacteriaceae Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti. Diskový difúzní test se běžně používá na celém světě, nicméně je jen zřídka spolehlivý vzhledem k neschopnosti kolistinu se pravidelně rozptýlit

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

v agaru a produkovat konzistentní koncentrační gradient. To znamená, že vzhledem k absenci mezinárodních standardních technik pro testování citlivosti na kolistin neexistují žádné schválené normy pro hodnocení součinnosti *in vitro* u kombinací s kolistinem. Nejsou k dispozici žádná publikovaná data, která by u kombinací s kolistinem stanovila možný mechanismus součinnosti. Rovněž klinický význam součinnosti u kombinací s kolistinem je velmi pochybný z toho důvodu, že při podání v monoterapii jsou koncentrace samotného kolistinu v tlustém střevě mnohem vyšší než hodnoty MIK (např. 20krát vyšší než MIK) pro *E. coli* a jiné bakterie, proto u kombinací s kolistinem neexistuje žádná klinická přidaná hodnota součinnosti *in vitro*. Koncept součinnosti kolistinu v kombinaci je důležitý v humánní medicíně vzhledem k tomu, že pro to, aby se zabránilo toxicitě, jsou nízké dávky kolistinu injikovány parenterálně v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami.

Kombinované přípravky obsahující kolistin jsou ve srovnání s monoterapeutickými přípravky určeny k řešení různých klinických potřeb. Mezi tyto další klinické potřeby patří širokospektrální antimikrobiální pokrytí v těle za účelem buď rozšířit antimikrobiální pokrytí na ostatní části těla, jakož i gastrointestinální trakt (například gastrointestinální infekce a septicémie), nebo rozšířit antimikrobiální pokrytí v rámci gastrointestinálního traktu v důsledku zmírňujících okolností (např. antimikrobiální rezistence nebo polymikrobiální infekce). S ohledem na tato tvrzení držitelé rozhodnutí o registraci nepředložili žádné přesvědčivé údaje, pokud jde o klinické studie nebo jiné vědecky přijatelné studie a klinické scénáře, kdy jsou kombinované přípravky obsahující kolistin ve srovnání s monoterapií u zvířat určených k produkci potravin v EU nezbytné.

### 3. Vyhodnocení přínosů a rizik

#### Vyhodnocení přínosů

Veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami k perorálnímu podání u druhů zvířat určených k produkci potravin představují ve veterinární medicíně běžně používané antimikrobiální přípravky. U užitkových zvířat vyvolává stres u novorozenech mláďat a stres související s odstavením dysbakteriózu a průjem způsobený *E. coli*, které mají podobné klinické projevy. Virulentnější kmeny vyvolávají závažnější onemocnění, která mohou dále vyústit v sepsi a/nebo imunosupresi, v jejichž důsledku dochází buď k multiorgánovému onemocnění, nebo polymikrobiálním infekcím. Kombinované přípravky obsahující kolistin hrají roli u těchto komplexnějších onemocnění souvisejících s výrobou a pro některé kombinace jsou k dispozici klinické studie, které prokázaly jejich účinnost u některých onemocnění. Z farmakovigilančních údajů navíc nevyplývají žádné zprávy o nedostatečné účinnosti kombinovaných přípravků obsahujících kolistin.

Několik vědeckých zpráv a údajů z dohledu v EU<sup>1720</sup> prokázalo i nadále velmi nízkou míru rezistence na kolistin u zvířat určených k produkci potravin a sníženou úroveň rezistence proti několika dalším antimikrobiálním léčivým přípravkům používaným v kombinovaných přípravcích obsahujících kolistin, a to navzdory již několikaletému širokému používání těchto přípravků v EU.

#### Vyhodnocení rizik

S ohledem na význam kolistinu v humánní a veterinární medicíně nastala během posledních pěti let podstatná změna - z molekuly používané pouze ve veterinární medicíně se kolistin stal nanejvýš důležitou molekulou v humánní medicíně. S ohledem na obnovené použití kolistinu v humánní medicíně, zejména jako léčebnou možnost poslední volby v léčbě infekcí způsobených multirezistentními (MDR), extenzivně rezistentními (XDR) a rezistentními vůči všem dostupným přípravkům (PDR), laktózu fermentujícími a nefermentujícími gramnegativní bacily, včetně

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



*Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*, existují obavy ve smyslu potenciálního ohrožení veřejného zdraví v souvislosti s přetrvávajícím veterinárním používáním této látky. Až do nedávné doby se mělo za to, že riziko pro veřejné zdraví je malé vzhledem ke známým vlastnostem rezistence vůči kolistinu identifikovaným ve veterinární medicíně, včetně skutečnosti, že tyto na kolistin rezistentní bakterie jsou vzácné, jsou nositelkami pouze takových genetických prvků, které nelze přenést do jiných bakterií, a jsou nestabilní, což znamená, že bakterie rezistentní na kolistin nepřežívají. V minulosti se mělo za to, že tato nestabilita polymyxinové rezistence a absence horizontálního genového přenosu u těchto mutací snižuje riziko rychlého šíření rezistence na kolistin<sup>21</sup>. Je však nezbytné dodat, že stabilní rezistence na subklinické úrovni (heterorezistence) nemusí být zjištělná s použitím běžných kultivačních technik/technik pro vyšetření citlivosti<sup>22</sup>. Biofilmy jsou ochranné vrstvy okolo bakterií, které se vytvářejí například v trávicím traktu jako slizniční biofilm<sup>23</sup>. Do nedávné doby souvisela polymyxinová rezistence pouze s chromozomálními mutacemi, ale nikdy nebyla hlášena prostřednictvím horizontálního genového transferu. V rámci projektu rutinního dohledu týkajícího se antimikrobiální rezistence bylo prokázáno, že v případě komenzální *E. coli* ze zvířat určených k produkci potravin v Číně pocházela polymyxinová rezistence pouze z plasmidem zprostředkovaného genu *mcr-1*<sup>24</sup>. Kromě toho přítomnost genového mechanismu *mcr-1* u izolátů *E. coli* byla zjištěna u 78 (15 %) z 523 vzorků syrových masných výrobků a u 166 (21 %) z 804 zvířat, jejichž vzorky byly odebrány v letech 2011–2014. Výskyt *mcr-1* u zvířat a bakterií souvisejících s člověkem je předzvěstí narušení poslední skupiny antibiotik, polymyxinů, s přenositelnou rezistencí zprostředkovanou plasmidem. Od tohoto objevu v Číně byla *mcr-1* rezistence na kolistin zprostředkovaná plasmidem hlášena v řadě zemí na celém světě. Tudíž již neplatí, že bakterie rezistentní na kolistin u zvířat nesouvisejí s veřejným zdravím, a příklad z Číny dokazuje, že přenositelná *mcr-1* genová rezistence na kolistin se může vyskytnout u zvířat určených k produkci potravin a masných výrobků a potenciálně představovat riziko pro veřejné zdraví.

Použití kombinovaných přípravků představuje riziko zbytečného používání kolistinu v případech, kdy nebyl prokázán žádný další přínos oproti samostatnému použití jedné látky.

V rámci tohoto postupu přezkoumání nebyla hodnocena kvalita, bezpečnost cílových zvířat, bezpečnost uživatele, riziko pro životní prostředí a rezidua.

### **Opatření k řízení nebo zmírňování rizik**

S ohledem na obnovení používání kolistinu v humánní medicíně a jeho zásadní význam pro veřejné zdraví je nezbytné zajistit obezřetné používání této látky ve veterinární medicíně, aby se zabránilo dalšímu vývoji antimikrobiální rezistence. V předchozím postupu přezkoumání podle článku 35 pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin určené pro perorální podání výbor odsouhlasil harmonizovanou indikaci, zkrácení délky trvání léčby na 7 dní a upozornění o uvážlivém používání.

Argumenty přijaté pro monoterapeutické přípravky obsahující kolistin se rovněž vztahují na přípravky obsahující kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami. Indikace v prevenci a profylaxi již nelze považovat za odůvodněné. Na podporu nároků na prevenci a profylaxi nebylo možné poskytnout žádné patentované údaje ani vědecká zdůvodnění. Rovněž na podporu indikací u *Salmonella spp.* nebyly přeloženy žádné patentované údaje ani vědecká zdůvodnění. Gastrointestinální infekce způsobená bakterií *E. coli* (kolibacilóza) není uznaným klinickým onemocněním u hříbat nebo dospělých koní a na podporu používání kolistinu u hříbat nebyly předloženy žádné údaje, a proto by měl tento cílový druh být vyňat. Jiné než gastrointestinální indikace jsou považovány za zbytečné používání

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

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

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

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

kolistinu vzhledem k tomu, že tato látka nepřispívá k léčebnému účinku u jiných orgánů infikovaných bakteriálních infekcí. V této souvislosti se kombinované přípravky obsahující kolistin nepoužívají v souladu se zásadami obezřetného používání a ani z hlediska schválení těchto přípravků nesplňují kritéria uvedená v doporučeních pro kombinace s fixní dávkou.

Na základě informací, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci, včetně patentovaných údajů, vědeckých referencí a odborných posudků, by možným opatřením ke zmírnění rizik, o němž se v rámci postupu podle článku 35 uvažovalo, bylo další omezit používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin na léčbu pouze jednotlivých zvířat a odstranit forem přípravků určených ke skupinové léčbě.

Nicméně vznikly obavy, zda jsou gastrointestinální indikace pro přípravky obsahující kolistin odůvodněné v případech, kdy je rozumnější používat přípravek v monoterapii. V současné době mají příslušné gramnegativní gastrointestinální patogeny (např. *E. coli*) v EU takový status, že hodnoty MIK pro kolistin jsou velmi nízké a koncentrace kolistinu v tlustém střevě velmi vysoké (např. 20krát nad hodnotu MIK), tudíž v těchto indikacích budou postačovat monoterapeutické přípravky. Ve většině klinických studií předložených v rámci postupu přezkoumání podle článku 35 byla u monoterapeutických přípravků prokázána stejná účinnost jako u kombinovaných přípravků obsahujících kolistin. Nebylo možné identifikovat žádné specifické důvody pro používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin u zvířat určených k produkci potravin v EU, a to ani z důvodu zlepšení součinnosti (synergický nebo aditivní účinek), ani z důvodu rozšíření spektra účinku. Výbor CVMP usoudil, že konečným výsledkem používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin namísto monoterapie je zbytečné používání kolistinu.

V případech týkajících se jiných látek používaných ve veterinární medicíně budou v humánní medicíně stále k dispozici další terapeutické možnosti, naopak v tomto případě jakékoliv možné zvýšení rezistence na kolistin v souvislosti s potravinovým řetězcem by v humánní medicíně vedlo k vyčerpání léčebných možností u infekcí u lidí způsobených MDR, XDR a PDR bakteriemi. Vzhledem k tomu, že i omezené použití kombinovaných přípravků obsahujících kolistin by mohlo vést ke zbytečnému používání kolistinu a mohlo by přispět k rozvoji antimikrobiální rezistence, nebyla opatření uvedená výše z hlediska zmírnění zjištěného rizika považována za dostatečná. Tyto skutečnosti v kombinaci s nedostatkem kvalitních klinických studií a jiných věrohodných důkazů, které by potvrdily přidanou hodnotu kombinovaných přípravků obsahujících kolistin ve srovnání s monoterapií, a nedodržením principů obezřetného používání a doporučení výboru CVMP pro kombinované farmaceutické přípravky (EMEA/CVMP/83804/2005) vedou k závěru, že pro používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin ve veterinární medicíně neexistuje žádné platné zdůvodnění.

### **Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik**

V rámci tohoto postupu byl výbor CVMP požádán o přezkoumání rozhodnutí o registraci všech veterinárních léčivých přípravků obsahujících kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami určenými k perorálnímu podání u zvířat určených k produkci potravin za účelem zajištění odpovědného používání této látky při ochraně zdraví zvířat a omezení možného rizika pro veřejné zdraví v budoucnu.

Je známo, že kombinované přípravky obsahující kolistin by mohly být účinné u selat, drůbeže, novorozených telat a jehňat v léčbě a metafylaxi gastrointestinálních onemocnění způsobených *E. coli*, která je citlivá na obě léčivé látky, a to za předpokladu, že dávka a délka trvání léčby jsou upraveny v souladu s dřívějšími doporučeními výboru CVMP. Nicméně ve srovnání s monoterapií nebylo u používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin možné prokázat žádný přínos a rovněž nebylo možné identifikovat žádná proveditelná opatření ke zmírnění rizik s ohledem na možná rizika pro zdraví lidí, protože i omezené používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin se považovalo za zbytečné používání kolistinu.

Po zvážení všech údajů předložených v písemné formě dospěl výbor CVMP k závěru, že poměr přínosů a rizik pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami, které mají být podávány perorálně u druhů zvířat určených k produkci potravin, je nepříznivý vzhledem k nedostatečné klinické významnosti a přexponování kolistinu, které může představovat potenciální riziko pro zdraví zvířat a lidí v důsledku zvýšení výskytu rezistence na kolistin.

Proto výbor CVMP doporučil stáhnout rozhodnutí o registraci pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami určené k perorálnímu podání.

## **Zdůvodnění stažení rozhodnutí o registraci**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP dospěl k závěru, že držitelé rozhodnutí o registraci nepředložili žádné přesvědčivé údaje, pokud jde o klinické studie nebo jiné vědecky přijatelné studie a klinické scénáře, že jsou kombinované přípravky obsahující kolistin ve srovnání s monoterapií u zvířat určených k produkci potravin v EU nezbytné,
- výbor CVMP usoudil, že i omezené používání kombinovaných přípravků obsahujících kolistin vede ke zbytečnému používání kolistinu a může přispět k rozvoji antimikrobiální rezistence,
- výbor CVMP je toho názoru, že vývoj antimikrobiální rezistence na kolistin je považován za riziko pro lidské zdraví vzhledem ke skutečnosti, že kolistin se v humánní medicíně rovněž používá jako léčba poslední volby v kontextu terapie určitých bakteriálních infekcí vysoce rezistentních na léčbu,
- výbor CVMP dospěl k závěru, že posouzení přínosů a rizik pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami, které mají být podávány perorálně, je nepříznivé a že by tyto přípravky mohly představovat potenciální riziko pro lidské zdraví,

výbor CVMP doporučil stažení rozhodnutí o registraci pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami určené k perorálnímu podání, jak jsou uvedeny v příloze I.