

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Βουλγαρία	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Υδροχλωρική οξυτετρακυκλίνη Θειική κολιστίνη	5.0 g 3 500 000 UI	Πόσιμο διάλυμα	Όρνιθες και χοίροι	Από του στόματος χορήγηση
Βουλγαρία	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Τριμεθοπρίμη Θειική κολιστίνη	3.75 g 50 MIU	Πόσιμη κόνις	Όρνιθες, κόνικλοι, χοίροι, μόσχοι και αμνοί	Από του στόματος χορήγηση
Κροατία	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Τριμεθοπρίμη Θειική κολιστίνη	3.75 g 50 MIU	Πόσιμη κόνις	Μόσχοι, αμνοί, ερίφια, χοιρίδια, πουλερικά και κόνικλοι	Από του στόματος
Κροατία	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Ενροφλοξασίνη Θειική κολιστίνη	100 g 41.67 g	Πόσιμο διάλυμα	Όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Όδος χορήγησης
Κύπρος	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)	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	100 mg 500,000 I.U.	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, πρόβατα, αίγες, χοίροι, πουλάρια, όρνιθες, ινδόρνιθες (εξαιρουμένων των ωοπαραγωγών ορνίθων)	Χορήγηση της δόσης διαιρεμένης σε δύο δόσεις χορήγησης κάθε ημέρα. Η δόση διαλύεται σε πόσιμο νερό ή γάλα.
Κύπρος	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	11.48 g 4.00 g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή σε αδιάλυτη κόνιν, για από του στόματος χορήγηση μετά από κατάλληλη ανάμειξη σε στερεά τροφή.

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Τσεχική Δημοκρατία	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXICOL plv.sol.	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό ή σε τροφή	Χοίροι, όρνιθες (κρεοπαραγωγές)	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Θειική κολιστίνη, αδιπική σπιραμυκίνη	500 000 IU 650 000 IU	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοιρίδια, πουλάρια, όρνιθες	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Τριμεθοπρίμη Θειική κολιστίνη	37.5 mg 500 000 IU/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Όρνιθες	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	100 mg/g 600 000 IU/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Γαλλία	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Θειική κολιστίνη Αδιπική σπιραμυκίνη	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Κόνις για από του στόματος χρήση	Βοοειδή, χοίροι, πουλερικά	Από του στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γαλλία	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Τριυδρική αμπικιλίνη Θειική κολιστίνη	25 mg/g 0.075 MIU/g	Κόνις για από του στόματος χρήση	Χοίροι, μόσχοι	Από του στόματος χρήση
Γαλλία	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Τριυδρική αμπικιλίνη Θειική κολιστίνη	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Δισκίο	Μόσχοι	Από του στόματος χρήση
Γαλλία	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Θειική κολιστίνη Εστολική ερυθρομυκίνη	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Κόνις για από του στόματος χρήση	Αμνοί, αίγες, χοιρίδια, πουλάρια, μόσχοι	Από του στόματος χρήση
Γαλλία	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Θειική κολιστίνη Τριμεθοπρίμη	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Κόνις για από του στόματος χρήση	Αμνοί, αίγες, κόνικλοι, χοίροι, μόσχοι, πουλερικά	Από του στόματος χρήση
Γαλλία	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Θειική κολιστίνη Σκοπολαμίνη Σουλφαγουανιδίνη	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Στοματική πάστα	Πουλάρια, μόσχοι	Από του στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γαλλία	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Θειική κολιστίνη Σουλφαγουανιδίνη	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Δισκίο	Αμνοί, αίγες, μόσχοι	Από του στόματος χρήση
Γαλλία	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Θειική κολιστίνη Θειική νεομυκίνη	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Κόνις για από του στόματος χρήση	Αμνοί, αίγες, κόνικλοι, χοίροι, μόσχοι, πουλερικά	Από του στόματος χρήση
Γαλλία	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Θειική κολιστίνη Υδροχλωρική οξυτετρακυκλίνη	200 000 IU/g 0.07 g/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι, μόσχοι	Από του στόματος χρήση
Γαλλία	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Τριυδρική αμπικιλλίνη Θειική κολιστίνη	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Κόνις για από του στόματος χρήση	Αμνοί, αίγες, μόσχοι, πουλερικά	Από του στόματος χρήση
Γαλλία	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEU X CS FRANVET	Θειική κολιστίνη Σουλφαδιμεθοξίνη	700 000 IU/g 210 mg/g	Πρόμιγμα	Αμνοί, μόσχοι	Από του στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γαλλία	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Θειική κολιστίνη Σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Δισκίο	Αμνοί, σκύλοι, πουλάρια, μόσχοι	Από του στόματος χρήση
Ουγγαρία	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι, όρνιθες	Για χρήση στο πόσιμο νερό
Ουγγαρία	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	100 g/kg 600 MIU/kg	Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή	Χοίροι	Για χρήση στην τροφή
Ουγγαρία	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Τριμεθοπρίμη Θειική κολιστίνη	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι), πρόβατα (αμνοί), χοίροι και όρνιθες, κόνικλοι, αίγες	Για χρήση στο πόσιμο νερό
Ιταλία	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	115 mg/g 40 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή	Χοίροι, όρνιθες (εκτός των ωτόκων ορνίθων)	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ιταλία	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	100 g/kg 600 MIU/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ιταλία	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	115 g/kg 40 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ιταλία	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Υκλατική δοξυκυκλίνη Θειική κολιστίνη	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι, κόνικλοι	Από του στόματος
Ιταλία	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι, όρνιθες (εξαιρουμένων των ορνίθων που παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση)	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ιταλία	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, πρόβατα και αίγες, χοίροι, ιππάρια, όρνιθες, ινδόρνιθες (εξαιρουμένων των ωοπαραγωγών ορνίθων)	Από του στόματος
Ιταλία	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	500 mg/g 200 mg/g	Από του στόματος κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό ή σε υγρή τροφή	Μόσχοι, χοίροι, όρνιθες (εκτός των ωοπαραγωγών ορνίθων), ινδόρνιθες	Από του στόματος
Ιταλία	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Θειική νεομυκίνη Θειική κολιστίνη	200 mg/g 20 000 IU/g	Από του στόματος κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό ή σε υγρή τροφή	Μόσχοι, χοιρίδια, κρεοπαραγωγές όρνιθες και ινδόρνιθες	Από του στόματος
Ιταλία	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	100 mg/g 40 mg/g	Πόσιμη κόνις	Χοίροι	Από του στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ιταλία	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	100 mg/g 800 000 IU/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι, όρνιθες (εξαιρουμένων των ορνίθων που παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση)	Από του στόματος
Λετονία	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Ενροφλοξασίνη Θειική κολιστίνη	100 g 41.67 g	Διάλυμα για από του στόματος χρήση	Όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος χρήση
Λιθουανία	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXICOL, geriamieji milteliai	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Διαλυτό στο νερό πόσιμο διάλυμα	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Λιθουανία	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Τριμεθοπρίμη Θειική κολιστίνη	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Πόσιμη κόνις	Μόσχοι, αμνοί, ερίφια, χοιρίδια, πουλερικά και κόνικλοι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Λιθουανία	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Αδипική σπιραμυκίνη Θειική κολιστίνη	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Πόσιμη κόνις	Μόσχοι, αμνοί, ερίφια, πουλάρια, χοιρίδια, πουλερικά και κόνικλοι.	Από του στόματος
Λουξεμβούργο	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Εστολική ερυθρομυκίνη Θειική κολιστίνη	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Κόνις για από του στόματος χρήση	Αμνοί, αίγες, χοιρίδια, πουλάρια, μόσχοι	Από του στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Θειική κολιστίνη Σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Δισκίο	Αμνοί, σκύλοι, πουλάρια, μόσχοι	Από του στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	150 mg/g 500 000 IU/g	Κόνις για από του στόματος χρήση μέσω του πόσιμου νερού	Χοίροι	Από στόματος, μέσω του πόσιμου νερού
Πολωνία	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	150 mg/g 500 000 IU/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι	Από του στόματος χρήση
Πολωνία	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	100 mg/g 500 000 IU/g	Κόνις για χορήγηση σε πόσιμο νερό ή γάλα	Βοοειδή, όρνιθες, χοίροι	Από του στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πολωνία	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Όρνιθες, χοίροι	Από του στόματος χρήση
Πολωνία	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A. ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Αδипική σπιραμυκίνη Θειική κολιστίνη	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Βοοειδή, όρνιθες, χοίροι	Από του στόματος χρήση
Πορτογαλία	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, ró para suspensão oral, para vitelos e cordeiros	Τριυδρική αμπικιλίνη Θειική κολιστίνη	0.7 g 1 500 000 IU	Κόνις για πόσιμο εναιώρημα για χορήγηση σε πόσιμο νερό	Μόσχοι και αμνοί	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	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	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	116 g/kg 40 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Πορτογαλία	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)	Τριυδρική αμοξικιλίνη Θειική κολιστίνη	100 mg/g 40 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι και όρνιθες (εξαιρουμένων των ωοπαραγωγών ορνίθων)	Από του στόματος
Ρουμανία	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Υκλατική δοξουκυκλίνη Θειική κολιστίνη	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Πρόμιγμα	Χοίροι	Ανάμειξη σε τροφή

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ρουμανία	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	100 mg/g 600 000 IU/g	Πρόμιγμα	Χοίροι	Ανάμειξη σε τροφή
Ρουμανία	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Τριμεθοπρίμη Θειική κολιστίνη	37.5 mg 500 000 IU	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, αμνοί, ερίφια, χοίροι, κόνικλοι και πουλερικά	Από του στόματος χορήγηση σε πόσιμο νερό ή σε υγρή τροφή
Ρουμανία	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Υδροχλωρική οξυτετρακυκλίνη Θειική κολιστίνη	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Δισκία	Πουλερικά (αγριόγαλος και πουλερικά με πόδια συνδεδεμένα με νηκτική μεμβράνη	Από του στόματος χορήγηση μεμονωμένα
Ρουμανία	Lavet Pharmecuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYPOL	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι, όρνια	Από του στόματος χορήγηση στο πόσιμο νερό

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Σλοβακία	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Πόσιμη κόνις	Χοίροι, μόσχοι, πουλινικά (όρνιθες, ινδόρνιθες), περιστερία	Από του στόματος χορήγηση, μετά από ενσωμάτωση στην τροφή
Σλοβακία	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος χορήγηση, μετά από ενσωμάτωση στην τροφή
Σλοβακία	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Τριυδρική αμοξυκιλλίνη Θειική κολιστίνη	575 mg/g 81 mg/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι, μόσχοι, πουλινικά (όρνιθες, ινδόρνιθες), περιστερία	Από του στόματος χορήγηση μέσω του πόσιμου νερού
Σλοβακία	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Θειική κολιστίνη Νατριούχος σουλφαδιμιδίνη Τριμεθοπρίμη	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Κρεοπαραγωγές όρνιθες, χοίροι, κόνικλοι, μόσχοι	Από του στόματος χορήγηση μέσω του πόσιμου νερού

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Όδος χορήγησης
Σλοβακία	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Υδροχλωρική χλωροτετρακυκλίνη Θειική κολιστίνη	120 mg/g 120 000 IU/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι, μόσχοι, πουλικά (όρνιθες)	Από του στόματος χορήγηση μέσω του πόσιμου νερού
Ισπανία	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Τριυδρική αμπικιλλίνη Θειική κολιστίνη	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Πόσιμη κόνις	Αμνοί	Για χρήση στο πόσιμο νερό
Ισπανία	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302. Barcelona 08017 Spain	COLIPHUR 100 000/1 200 000 UI/ml solució para administració en agua de bebida	Θειική νεομυκίνη Θειική κολιστίνη	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι για πάχυνση	Για χρήση στο πόσιμο νερό

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας

Γενική σύνοψη της επιστημονικής αξιολόγησης όλων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες προς χορήγηση από του στόματος (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η κολιστίνη είναι ένας κατιονικός, πολυσύνθετος αντιβακτηριακός παράγοντας λιποπεπτιδίων που παράγεται από καλλιέργειες *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Στην κτηνιατρική, χρησιμοποιείται συνήθως ως θειικό άλας για από του στόματος σκευάσματα και ως μεθανοσουλφονικό άλας για παρεντερική χορήγηση. Ανήκει στη θεραπευτική κατηγορία των πολυμυξινών και είναι πανομοιότυπη με την πολυμυξίνη Ε. Η κολιστίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση και την πρόληψη νόσων που προκαλούνται από ευαίσθητα βακτήρια (π.χ. *Escherichia coli*) σε χοίρους, πουλερικά, κονίγκλους, μόσχους, πρόβατα και αίγες. Οι συνδυασμοί της κολιστίνης με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες διατίθενται για ομαδικές θεραπείες γαστρεντερικών και αναπνευστικών λοιμώξεων σε ζώα παραγωγής τροφίμων σε ορισμένα ευρωπαϊκά κράτη μέλη. Υπάρχουν επίσης προϊόντα που διατίθενται για παρεντερική, ενδομαστική και ενδομήτρια χορήγηση, που δεν υπόκεινται στο πεδίο της παρούσας παραπομπής. Η κολιστίνη χρησιμοποιείται επίσης στην ιατρική.

Εν όψει της αύξησης της βακτηριακής αντοχής στις αντιμικροβιακές ουσίες, συνεχίζονται οι συζητήσεις τόσο στην ΕΕ όσο και σε διεθνές επίπεδο σχετικά με τον τρόπο περιορισμού και ελαχιστοποίησης αυτού του φαινομένου προς όφελος της υγείας του ανθρώπου και των ζώων. Κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, τον Ιούλιο του 2013 η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) και η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέδωσαν επιστημονική γνωμοδότηση και διατύπωσαν λεπτομερείς προβληματισμούς σχετικά με την κολιστίνη¹. Η γνωμοδότηση περιελάμβανε την κριτική ανασκόπηση των πληροφοριών σχετικά με τη χρήση της κολιστίνης σε ζώα παραγωγής τροφίμων στην ΕΕ, την επίδρασή της στην ανάπτυξη της αντοχής σε αυτήν την κατηγορία αντιμικροβιακών παραγόντων σε είδη βακτηρίων που έχουν ιδιαίτερη σημασία για την υγεία του ανθρώπου και των ζώων, καθώς και την πιθανή επίδραση στην υγεία του ανθρώπου και των ζώων.

Όσον αφορά την κατάσταση της κολιστίνης ως αντιμικροβιακού παράγοντα αποφασιστικής σημασίας στην ιατρική, στη γνωμοδότηση αναφέρεται το εξής:

«Δεν έχει αναφερθεί η μεταφορά της αντοχής είτε σε κινητά γενετικά στοιχεία (όπως πλασμίδια) μεταξύ βακτηρίων είτε από ζώα σε ανθρώπους».

*«Ωστόσο, σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις λόγω πολυανθεκτικών (MDR) Gram-αρνητικών βακτηρίων ευθύνονται πλέον για την υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα στον άνθρωπο. Για τον λόγο αυτό, η κολιστίνη αποτελεί σήμερα έσχατη λύση στην ιατρική στο πλαίσιο της θεραπείας λοιμώξεων που προκαλούνται από τα πολυανθεκτικά βακτήρια (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* και *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), όπου η θνησιμότητα μπορεί να είναι εξαιρετικά υψηλή».*

Όσον αφορά τους συνδυασμούς της κολιστίνης με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, στη γνωμοδότηση υποδεικνύεται ότι «Οι άδειες κυκλοφορίας για αυτά τα προϊόντα θα πρέπει να

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

επανεξεταστούν και τα προϊόντα συνδυασμού θα πρέπει να αποσυρθούν, εκτός εάν μπορεί να παρασχεθεί βάσιμη τεκμηρίωση ότι ο συνδυασμός τηρεί τις αρχές υπεύθυνης χρήσης».

Λαμβάνοντας υπόψη τον σημαντικό αριθμό των προϊόντων που περιέχουν κολιστίνη και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ, θεωρήθηκε κατάλληλο να ακολουθηθεί μια σταδιακή προσέγγιση βάσει του κινδύνου για την αναθεώρηση της περίληψης χαρακτηριστικών προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη. Βάσει των πληροφοριών που διατίθενται στις εκθέσεις Ευρωπαϊκής Εποπτείας Κτηνιατρικής Αντιμικροβιακής Κατανάλωσης του EMA² σχετικά με τις πωλήσεις αντιμικροβιακών, τον αριθμό των αδειών κυκλοφορίας ανά φαρμακευτική μορφή/οδό χορήγησης και τους τύπους χρήσης, θεωρήθηκε ότι πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στα προϊόντα που περιέχουν μόνο κολιστίνη και χορηγούνται από το στόμα (ομαδική θεραπεία).

Τον Μάιο του 2014 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη ως μοναδική δραστική ουσία για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων (ΕΜΕΑ/Υ/Α/106). Η διαδικασία ολοκληρώθηκε, και στις 16 Μαρτίου 2015 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε απόφαση³ για τον περιορισμό των ενδείξεων, των ειδών προορισμού και της διάρκειας της θεραπείας για τα εν λόγω προϊόντα, καθώς και για την προσθήκη προειδοποιήσεων συνετής χρήσης στις πληροφορίες του προϊόντος.

Στην προαναφερθείσα απόφαση της Επιτροπής δηλώνεται ότι στο πλαίσιο της συμφωνηθείσας σταδιακής προσέγγισης «Οι συνδυασμοί της κολιστίνης με άλλη αντιμικροβιακή ουσία και η μη από του στόματος χορήγηση των προϊόντων που περιέχουν κολιστίνη μπορούν να αντιμετωπιστούν ως επόμενο στάδιο, μετά την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας παραπομπής».

Βάσει των ανωτέρω προβληματισμών και σύμφωνα με τις προαναφερθείσες συστάσεις από την επιστημονική γνωμοδότηση των EMA/CVMP/CHMP στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, ζητήθηκε από την επιτροπή να επανεξετάσει, σε δεύτερο στάδιο, τις άδειες κυκλοφορίας όλων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, ώστε να διασφαλιστεί η υπεύθυνη χρήση της ουσίας για την προστασία της υγείας των ζώων, και για τον περιορισμό της πιθανότητας μελλοντικού κινδύνου για τη δημόσια υγεία.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Εισαγωγή

Η βακτηριοκτόνος επίδραση της κολιστίνης (και της πολυμυξίνης Β) είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με δισθενή κατιόντα της εξωτερικής βακτηριακής μεμβράνης, η οποία προκαλεί τη διατάραξη της κυτταρικής δομής, τη διαρροή του κυτταρικού περιεχομένου και, επομένως, την κυτταρική λύση⁴. Η δραστηριότητα ευρέος φάσματος της κολιστίνης έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων περιλαμβάνει τη δέσμευση στο λιπίδιο Α, τη στερέωση για το λιποπολυσακχαρίδιο και τη βασική σύσταση της εξωτερικής μεμβράνης πολλών βακτηρίων⁵. Οι πολυμυξίνες είναι δραστικές ιδιαίτερα έναντι ευρέος φάσματος ειδών Gram-αρνητικών βακίλων (π.χ. *E. coli*, *Salmonella spp.* και *P.*

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.

aeruginosa), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που επιδεικνύουν αντοχή στις καρμπαπενέμες, καθώς και συγκεκριμένων *Mycobacterium spp.* Οι πολυμυξίνες δεν επιδεικνύουν κλινικά επωφελή δραστηριότητα έναντι των Gram-θετικών βακτηρίων, των Gram-αρνητικών κόκκων, των αναερόβιων οργανισμών και των μαλακοδέρμιων, συμπεριλαμβανομένων των *Mycoplasma spp.*⁶. Επιπλέον, η κολιστίνη δεν παρουσιάζει θεραπευτική δραστηριότητα έναντι εγγενώς ανθεκτικών ειδών, συμπεριλαμβανομένων των γενών *Serratia*, *Stenotrophomonas* και *Proteus*⁷.

Η κολιστίνη χρησιμοποιείται από τη δεκαετία του 1950 τόσο στην ιατρική όσο και στην κτηνιατρική⁸. Για τα ζώα παραγωγής τροφίμων στην ΕΕ/στον ΕΟΧ, έχει καταδειχθεί μέσω μελετών πεδίου ότι η κολιστίνη χρησιμοποιείται κυρίως για χοίρους, συμπεριλαμβανομένων ομαδικών θεραπειών και πρόληψης της διάρροιας που προκαλείται από *E. coli* και *Salmonella spp.*, ως θεραπεία πρώτης επιλογής για τη νεογνική διάρροια που προκαλείται από *E. coli* σε χοιρίδια⁹ και μόσχους γάλακτος¹⁰, καθώς και για τη θεραπεία ήπιας κολιβακίλωσης σε πουλερικά¹¹. Σε σχέση με το συνολικό μέγεθος των ζώων που «διατρέχουν κίνδυνο» θεραπείας στις 26 χώρες της ΕΕ/του ΕΟΧ για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα πωλήσεων κτηνιατρικών προϊόντων¹², οι πολυμυξίνες ήταν η πέμπτη σε πωλήσεις ομάδα αντιβιοτικών (6%), μετά τις τετρακυκλίνες (37%), τις πενικιλίνες (24%), των σουλφοναμιδών (10%) και των μακρολιδίων (7%). Η μεγάλη πλειονότητα της κατανάλωσης πολυμυξινών σε ζώα παραγωγής τροφίμων αποδίδεται στην από του στόματος χορηγούμενη κολιστίνη, σε ποικιλία διαφορετικών σκευασμάτων (π.χ. πρόμιγμα, κόνις, πόσιμα διαλύματα). Οι πωλήσεις των προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη αντιστοιχούσαν σε λιγότερο από το 10% των συνολικών πωλήσεων της κολιστίνης (ESVAC, μη δημοσιευμένα δεδομένα).

Η πρόσφατη παγκόσμια αύξηση των πολυανθεκτικών (MDR), υπερανθεκτικών (XDR) και πανανθεκτικών (PDR)¹³ Gram-αρνητικών βακτηρίων στην ιατρική ανάγκασε τους ιατρούς να επανεισάγουν την τοξική συστηματική θεραπεία με κολιστίνη –υπό τη μορφή του λιγότερο τοξικού ανενεργού προφαρμάκου, της μεθανοσουλφονικής κολιστίνης– ως έσχατη αντιμικροβιακή λύση για λοιμώξεις από τέτοια βακτήρια, οι οποίες συχνά αποτελούν την αιτία των λοιμώξεων που συνδέονται με την υγειονομική περιθάλψη¹⁴. Οι λοιμώξεις του ανθρώπου από αυτά τα εξαιρετικά ανθεκτικά βακτήρια συνδέονται με υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών, υψηλότερο κόστος και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο¹⁵. Συνεπώς, η κολιστίνη επανεμφανίστηκε ως έσχατη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση λοιμώξεων λόγω MDR, XDR και PDR, Gram-αρνητικών βακίλων που προκαλούν ζύμωση λακτόζης και εκείνων που δεν προκαλούν ζύμωση, συμπεριλαμβανομένων των *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii*. Λόγω της νέας κατάστασης που καθιστά την κολιστίνη αποφασιστικής σημασίας στην ιατρική, πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου σε αυτό το χρονικό σημείο η επίδραση στη δημόσια υγεία της τρέχουσας ή της μελλοντικής χρήσης των προϊόντων σε ζώα. Η ανάγκη αυτή υποστηρίχτηκε από πρόσφατη εντεταλμένη από την ΕΕ *ad hoc* ομάδα εμπειρογνομόνων για τη μικροβιακή αντοχή (AMEG), καθώς και από πρόσφατη διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 35 για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη ως μοναδική δραστική ουσία για από του

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.

στόματος χορήγηση. Η κατάσταση στην Ευρώπη είναι πολύ διαφορετική, καθώς η κολιστίνη χρησιμοποιήθηκε παραδοσιακά μόνο στην κτηνιατρική και δεν ήταν αποφασιστικής σημασίας για την υγεία του ανθρώπου.

Παλαιότερα συμπεράσματα της CVMP εφαρμόσιμα στα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη

Στην προαναφερθείσα διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 35 (EMEA/V/A/106) για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη ως μοναδική δραστική ουσία για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, η CVMP κατέληξε σε συγκεκριμένα συμπεράσματα (περιγράφονται παρακάτω) σχετικά με ορισμένες ενδείξεις, δοσολογίες και ζωικά είδη προορισμού, τα οποία ισχύουν επίσης για τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη.

Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας δεν παρουσιάστηκαν δεδομένα ή αποδεικτικά στοιχεία για την ένδειξη σαλμονέλωσης σε κανένα είδος προορισμού. Στις χώρες της ΕΕ εφαρμόστηκαν συγκεκριμένα προγράμματα ελέγχου για τη σαλμονέλωση σε ζώα παραγωγής τροφίμων. Σύμφωνα με τη διαδικασία παραπομπής του άρθρου 35 για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη ως μοναδική δραστική ουσία (EMEA/V/A/106), η κολιστίνη δεν συνιστάται πλέον για την αντιμετώπιση γαστρεντερικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Salmonella* spp., λόγω της αρνητικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Το ίδιο ισχύει για τις ενδείξεις λοίμωξης από *Salmonella* spp., ως προς τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη. Ο κίνδυνος που προσδιορίζεται για τη δημόσια υγεία είναι ότι η θεραπεία των κλινικών ή υποκλινικών λοιμώξεων από *Salmonella* με σκοπό τη μείωση του αριθμού των βακτηρίων μπορεί να παρακωλύσει τα προγράμματα ελέγχου της ΕΕ¹⁶ και, επομένως, διακυβεύεται η δημόσια υγεία και η ασφάλεια των τροφίμων. Επίσης, ορισμένοι υποτύποι της *Salmonella* έχουν μειωμένη ευαισθησία στην κολιστίνη. Σε πρόσφατη επιστημονική δημοσίευση προσδιορίζεται ένας ακόμα κίνδυνος των προϊόντων κολιστίνης και του *Salmonella* spp.¹⁷. Συγκεκριμένα, στις χώρες της ΕΕ με γνωστή υψηλότερη κατανάλωση προϊόντων κολιστίνης, οι κατανομές της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) ήταν υψηλότερες για τα απομονωθέντα στελέχη *Salmonella* spp. από χοίρους και όρνιθες με το 77% των στελεχών να ταξινομείται ως ανθεκτικό. Τα στελέχη *Salmonella* spp. με υψηλές συγκεντρώσεις MIC ως προς την κολιστίνη θα μπορούσαν να ενέχουν κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Επίσης, η προηγούμενη διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 35 επιβεβαίωσε ημερήσια δόση κολιστίνης 100.000 IU ανά kg σωματικού βάρους για μόσχους, αμνούς και χοίρους και ημερήσια δόση 75.000 κολιστίνης ανά kg σωματικού βάρους σε πουλερικά για 3–5 συνεχόμενες ημέρες. Επιπλέον, συμφωνήθηκε ότι η προτεινόμενη δόση των 50.000 IU ανά kg σωματικού βάρους δύο φορές ημερησίως ήταν εύλογη. Στην παρούσα παραπομπή βάσει του άρθρου 35, προσδιορίστηκαν διάφοροι συνδυασμοί κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων με κολιστίνη, με δόσεις κολιστίνης μικρότερες από 50.000 IU ανά kg σωματικού βάρους. Δεν παρασχέθηκαν κλινικές μελέτες ή αιτιολόγηση για την υποδοσολογία που θα μπορούσε να ενέχει κίνδυνο για τη δημόσια υγεία προάγοντας τα ανθεκτικά στη κολιστίνη βακτήρια.

Ορισμένα από τα προϊόντα που συμπεριλήφθηκαν στο πεδίο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής είναι ενδεδειγμένα για χρήση σε πουλάρια. Η γαστρεντερική λοίμωξη που προκαλείται από *E. coli* (κολιβακίλωση) δεν αποτελεί αναγνωρισμένη κλινική νόσο σε πουλάρια ή ενήλικους ίππους. Ο όρος κολιβακίλωση δεν χρησιμοποιείται στην ιατρική ιπποειδών, αλλά χρησιμοποιείται για χοίρους, πουλερικά και μηρυκαστικά. Ως κολιβακίλωση ορίζεται μια λοίμωξη του παχέος εντέρου από Enterobacteriaceae, ιδιαίτερα από *E. coli*, που οδηγεί σε εκδήλωση νόσου, συνήθως διάρροια και άλλες εκδηλώσεις στα πουλερικά. Η σηψαιμία από *E. coli* είναι μια αναγνωρισμένη νόσος στα νεογέννητα πουλάρια που

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

ενδέχεται ορισμένες φορές να εκφραστεί με διάρροια, μεταξύ άλλων συμπτωμάτων. Η τρέχουσα επιστημονική βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει τη χρήση προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη σε πουλάρια, καθώς η χρήση αυτή θα μπορούσε να διαταράξει την ισορροπία της μικροχλωρίδας του γαστρεντερικού, οδηγώντας σε ευρέως αναγνωρισμένη θανατηφόρο κολίτιδα που σχετίζεται με τα αντιμικροβιακά και συνήθως σχετίζεται με το κλωστηρίδιο το δύσκολο (*Clostridium difficile*). Επομένως, η χρήση της κολιστίνης στα πουλάρια θεωρείται ότι ενέχει σοβαρό κίνδυνο ως προς την ασφάλεια του ζώου προορισμού και δεν είναι δυνατή η υποστήριξη των πουλαριών ως ζωικό είδος προορισμού για τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη. Ο κίνδυνος που προσδιορίζεται από τη διατήρηση αυτής της ένδειξης είναι ότι προάγεται η θεραπεία μιας άγνωστης κλινικής νόσου, προκαλώντας θεραπευτικές αστοχίες διότι η πραγματική αιτία (π.χ. ιογενής αιτία, άλλα βακτήρια, πρωτόζωα, παράσιτα) δεν επηρεάζεται από τις θεραπείες συνδυασμού με κολιστίνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι θεραπευτικές αστοχίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την υγεία των πουλαριών. Το ίδιο συμπέρασμα εξήχθη στην πρόσφατη διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 35 σχετικά με τα προϊόντα μονοθεραπείας με κολιστίνη.

Αιτιολόγηση προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη

Σε αυτή τη διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 35 παρασχέθηκαν δεδομένα βιομηχανικής ιδιοκτησίας, επιστημονικές βιβλιογραφικές παραπομπές και εκθέσεις εμπειρογνομόνων προς υποστήριξη ορισμένων ενδείξεων για κάποια από τα προϊόντα που συμπεριλήφθηκαν στο πεδίο της διαδικασίας. Επίσης, ζητήθηκε από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) να αιτιολογήσουν τα οφέλη της χρήσης ενός προϊόντος συνδυασμού με κολιστίνη έναντι της χρήσης μονοθεραπείας για την αντιμετώπιση των αντίστοιχων παθήσεων, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για τα φαρμακευτικά προϊόντα σταθερού συνδυασμού¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Για μη γαστρεντερικές ενδείξεις υπάρχουν προβληματισμοί σχετικά με την έλλειψη αιτιολόγησης για τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η κολιστίνη δεν απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό μετά την από του στόματος χορήγηση και, επομένως, δεν συμβάλλει στη γενική θεραπευτική αποτελεσματικότητα για αυτές τις ενδείξεις. Δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός έγκυρων θεραπευτικών αρχών για μη γαστρεντερικές ενδείξεις και, επομένως, ο συνδυασμός δεν παρέχει κανένα πλεονέκτημα έναντι των δραστικών ουσιών του όταν αυτές χρησιμοποιούνται ως προϊόντα μεμονωμένων ουσιών, όπως περιγράφεται στην κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για τα φαρμακευτικά προϊόντα σταθερού συνδυασμού (EMA/CVMP/83804/2005). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η περιττή χρήση της κολιστίνης. Δεδομένης της αποφασιστικής σημασίας της κολιστίνης στην ιατρική, η κτηνιατρική χρήση μπορεί να αιτιολογηθεί μόνο υπό τις αρχές συνετής χρήσης, κάτι που δεν συμβαίνει με τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη για μη γαστρεντερικές ενδείξεις. Υπάρχει ιδιαίτερος προβληματισμός για συγκεκριμένα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη (π.χ. κολιστίνη και νεομυκίνη ή κολιστίνη και οξυτετρακυκλίνη), όπου καμία από τις δύο δραστικές ουσίες δεν απορροφάται, ωστόσο τα προϊόντα εξακολουθούν να είναι εγκεκριμένα επί του παρόντος για ενδείξεις εκτός της γαστρεντερικής οδού.

Για τις ενδείξεις της γαστρεντερικής οδού, υπάρχουν επίσης προβληματισμοί σχετικά με το εάν τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη είναι απαραίτητα συγκριτικά με τη μονοθεραπεία. Για παράδειγμα, η τρέχουσα κατάσταση για τα σχετικά Gram-αρνητικά γαστρεντερικά παθογόνα (π.χ. *E. coli*) στην ΕΕ είναι ότι οι συγκεντρώσεις MIC ως προς την κολιστίνη είναι πολύ χαμηλές και οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο παχύ έντερο είναι πολύ υψηλές (π.χ. 20 φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις MIC), ώστε ένα προϊόν μονοθεραπείας θα μπορούσε να επαρκεί για αυτές τις ενδείξεις. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες που παρασχέθηκαν σε αυτή τη διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 35 κατέδειξαν ότι τα προϊόντα μονοθεραπείας παρουσίασαν την ίδια αποτελεσματικότητα με τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη. Τα επιχειρήματα για πολυμικροβιακές λοιμώξεις ήταν κυρίως θεωρητικά και συζητήθηκαν από τους ΚΑΚ

¹⁸ 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

μόνο σε σχέση με αναπνευστικές και δερματικές ενδείξεις. Όπως προαναφέρθηκε, δεν υπάρχει κλινική συσχέτιση με τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη, καθώς η κολιστίνη δεν απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό και, επομένως, δεν θα συμμετάσχει ποτέ στην καταπολέμηση των πολυμικροβιακών λοιμώξεων σε άλλους στοχευόμενους ιστούς. Οι πολυμικροβιακές γαστρεντερικές λοιμώξεις δεν προσδιορίστηκαν από τους ΚΑΚ για τα είδη ζώων και τις ενδείξεις που αναφέρθηκαν για τα προϊόντα τους. Ταυτόχρονες γαστρεντερικές νόσοι που σχετίζονται με *E. coli* (π.χ. σηψαιμία) προσδιορίστηκαν από τους ΚΑΚ ως εκδήλωση με τη μορφή επιπλοκών της αρχικής γαστρεντερικής νόσου είτε μέσω απευθείας συστηματικής εξάπλωσης είτε μέσω ανοσοκαταστολής. Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική κλινική μελέτη για διηθητικά *E. coli* δευτεροπαθώς στη γαστρεντερική νόσο. Επομένως, δεν είναι γνωστό εάν κάποιο προϊόν συνδυασμού παρέχει επιπρόσθετο όφελος έναντι του προϊόντος μονοθεραπείας για αυτήν την ένδειξη. Επίσης, δεν είναι σαφές εάν κατά τις συστηματικές επιπλοκές από κολιβακίλωση η βασική κλινική νόσος εξακολουθεί να είναι η γαστρεντερική νόσος ή οι συστηματικές επιπλοκές. Δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός συγκεκριμένων λόγων για την ανάγκη χορήγησης προϊόντος συνδυασμού με κολιστίνη για ζώα παραγωγής τροφίμων στην ΕΕ, είτε με τη βελτίωση της δραστηριότητας (συνεργιστική ή πρόσθετη δραστηριότητα) είτε με τη διεύρυνση του φάσματος δραστηριότητας. Επομένως, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν μπορεί να υποστηριχτεί καμία γαστρεντερική ένδειξη για τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη.

Η *in vitro* αντιμικροβιακή συνέργεια προσδιορίστηκε από διάφορους ΚΑΚ και υποστηρίχτηκε με επιστημονικές δημοσιεύσεις τόσο βάσει μείωσης της συγκέντρωσης MIC για τα στοχευόμενα παθογόνα παρουσία του συνδυασμού με κολιστίνη όσο και βάσει μείωσης στον δείκτη κλασματικής ανασταλτικής συγκέντρωσης. Ωστόσο, αυτές οι *in vitro* μελέτες είναι αναξιόπιστες, διότι το μείζον πρόβλημα με τη χρήση *in vitro* μεθόδων ευαισθησίας για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας των συνδυασμών με κολιστίνη έναντι των βακτηρίων είναι ότι η ακρίβεια των διαφόρων τεχνικών που διατίθενται, όπως μικροαραίωση σε ζωμό, αραίωση σε άγαρ και Etest, είναι αμφισβητήσιμη λόγω των κατιονικών ιδιοτήτων της κολιστίνης¹⁹. Τα τρέχοντα κλινικά όρια ευαισθησίας για τα Enterobacteriaceae σύμφωνα με την ευρωπαϊκή επιτροπή ελέγχου ευαισθησίας των μικροοργανισμών στους αντιμικροβιακούς παράγοντες είναι υπό αναθεώρηση λόγω αυτών των ζητημάτων. Η εξέταση με διάχυση δίσκου αποτελεί τη συνήθη εξέταση που εφαρμόζεται παγκοσμίως, ωστόσο σπάνια είναι αξιόπιστη λόγω της αδυναμίας τακτικής διάχυσης της κολιστίνης στο άγαρ και παραγωγής σταθερής βαθμίδωσης συγκέντρωσης. Αυτό σημαίνει ότι, δεδομένης της έλλειψης διεθνών πρότυπων τεχνικών για την εξέταση ευαισθησίας της κολιστίνης, δεν υπάρχουν συμφωνημένα πρότυπα για την *in vitro* αξιολόγηση της συνέργειας για τους συνδυασμούς της κολιστίνης. Δεν διατίθενται δημοσιευμένα δεδομένα με τα οποία να προσδιορίζεται ο μηχανισμός μέσω του οποίου θα μπορούσε να δημιουργηθεί συνέργεια για τους συνδυασμούς κολιστίνης. Επίσης, η κλινική συνάφεια της συνέργειας με τους συνδυασμούς με κολιστίνη είναι εξαιρετικά αμφίβολη, καθώς οι συγκεντρώσεις μόνο της κολιστίνης στο παχύ έντερο είναι πολύ υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις MIC (π.χ. 20 φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις MIC) για τα *E. coli* και άλλα βακτήρια, ως μονοθεραπεία. Επομένως, δεν υπάρχει επιπρόσθετο κλινικό όφελος για μια *in vitro* συνέργεια συνδυασμών με κολιστίνη. Οι έννοιες της συνέργειας του συνδυασμού με κολιστίνη είναι πιο σχετικές στην ιατρική, καθώς εγχέονται παρεντερικά χαμηλές δόσεις κολιστίνης μαζί με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες ώστε να αποφευχθεί τυχόν τοξικότητα.

Συμπερασματικά, τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη προορίζονται για την αντιμετώπιση διαφορετικών κλινικών αναγκών σε σχέση με εκείνες των προϊόντων μονοθεραπείας. Αυτές οι επιπλέον κλινικές ανάγκες μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ευρύτερο φάσμα αντιμικροβιακής κάλυψης στον οργανισμό, ώστε είτε να επεκταθεί η αντιμικροβιακή κάλυψη στον υπόλοιπο οργανισμό, καθώς και στη γαστρεντερική οδό (π.χ. γαστρεντερική λοίμωξη συν σηψαιμία), είτε να επιτευχθεί επιπλέον αντιμικροβιακή κάλυψη εντός της γαστρεντερικής οδού λόγω ελαφρυντικών περιστάσεων (π.χ.

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.

αντιμικροβιακή αντοχή ή πολυμικροβιακές λοιμώξεις). Σε αυτά τα σημεία δεν παρασχέθηκαν πειστικά δεδομένα από τους ΚΑΚ όσον αφορά κλινικές δοκιμές ή άλλες επιστημονικά αποδεκτές μελέτες ως προς την κλινική υπόθεση ότι τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη είναι σημαντικά για ζώα παραγωγής τροφίμων στην ΕΕ σε σχέση με τα προϊόντα μονοθεραπείας.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Αξιολόγηση οφέλους

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες προς από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων αποτελούν συνήθεις αντιμικροβιακούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική. Στα ζώα παραγωγής, το άγχος στα νεογνά που σχετίζεται με τον απογαλακτισμό, οδηγεί σε δυσβακτηρίωση και διάρροια από *E. coli*, που φέρουν κλινική ομοιότητα. Τα πιο λοιμογόνα στελέχη που προκαλούν σοβαρότερη νόσο μπορούν επιπλέον να οδηγήσουν στην εκδήλωση σηψαιμίας ή/και ανοσοκαταστολής με αποτέλεσμα είτε την εκδήλωση πολυοργανικής νόσου είτε την εκδήλωση πολυμικροβιακών λοιμώξεων. Τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη φαίνεται να επιτελούν έναν ρόλο για αυτές τις πιο σύνθετες νόσους που σχετίζονται με την παραγωγή, ενώ διατίθενται κλινικές μελέτες για ορισμένους συνδυασμούς οι οποίες κατέδειξαν αποτελεσματικότητα για ορισμένες παθήσεις. Επιπλέον, τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης δεν έχουν καταδείξει αναφορές έλλειψης αποτελεσματικότητας για τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη.

Πολλές επιστημονικές εκθέσεις και δεδομένα επιτήρησης στην ΕΕ^{17,20} έχουν καταδείξει συνεχιζόμενη εξαιρετικά χαμηλή αντοχή στην κολιστίνη σε ζώα παραγωγής τροφίμων, καθώς και μειωμένα επίπεδα αντοχής σε διάφορους άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη, παρά την ευρεία χρήση αυτών των προϊόντων στην ΕΕ εδώ και μερικά χρόνια.

Αξιολόγηση κινδύνου

Παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή κατά τη διάρκεια των πέντε τελευταίων ετών όσον αφορά τη σημαντικότητα της κολιστίνης στην ιατρική και την κτηνιατρική – από μόριο χρησιμοποιούμενο μόνο στην κτηνιατρική, η κολιστίνη εξελίχθηκε σε αποφασιστικής σημασίας μόριο στην ιατρική. Με την ανανεωμένη χρήση της κολιστίνης στην ιατρική, ιδιαίτερα ως θεραπευτική επιλογή τελευταίας λύσης για την αντιμετώπιση λοιμώξεων λόγω πολυανθεκτικών (MDR), υπερανθεκτικών (XDR) και πανανθεκτικών (PDR), Gram-αρνητικών βακίλων που προκαλούν ζύμωση λακτόζης και εκείνων που δεν προκαλούν ζύμωση, συμπεριλαμβανομένων των *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii*, εγείρονται πιθανές ανησυχίες για τη δημόσια υγεία με τη συνεχιζόμενη κτηνιατρική χρήση αυτής της ουσίας. Μέχρι πρόσφατα υπήρχε η αίσθηση ότι οι προβληματισμοί για τη δημόσια υγεία ήταν περιορισμένοι λόγω των γνωστών χαρακτηριστικών της αντοχής της κολιστίνης που προσδιορίστηκαν στην κτηνιατρική, συμπεριλαμβανομένου του γεγονότος ότι αυτά τα ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια είναι σπάνια, κατέχουν μόνο μη μεταφερόμενα σε άλλα βακτήρια γενετικά στοιχεία και είναι ασταθή, δηλαδή τα ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια δεν είναι εμμένοντα. Ιστορικά, θεωρήθηκε ότι αυτή η αστάθεια της αντοχής των πολυμυξινών και η απουσία οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς αυτών των μεταλλάξεων μείωνε τον κίνδυνο ταχείας εξάπλωσης της αντοχής στην κολιστίνη²¹. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η σταθερή αντοχή σε υποκλινικό επίπεδο (ετεροαντοχή) μπορεί να παραμένει μη ανιχνεύσιμη με συμβατικές τεχνικές καλλιέργειας/ευαισθησίας²². Τα βιοϋμένια είναι προστατευτικά

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.

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.

στρώματα γύρω από τα βακτήρια που σχηματίζονται, για παράδειγμα, στην πεπτική οδό ως κοινότητες βλεννογόνων βιοϋμενίων²³. Μέχρι πρόσφατα, η αντοχή των πολυμυξινών περιελάμβανε μόνο χρωμοσωμικές μεταλλάξεις, αλλά δεν είχε αναφερθεί ποτέ μέσω οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς. Κατά τη διάρκεια ενός έργου συνήθους επιτήρησης της αντιμικροβιακής αντοχής στα συμβιωτικά *E. coli* από ζώα παραγωγής τροφίμων στην Κίνα, καταδείχθηκε ότι η αντοχή των πολυμυξινών οφειλόταν αποκλειστικά στο μεσολαβούμενο από πλασμίδια γονίδιο *mcr-1*²⁴. Επιπλέον, αυτή η μεταφορά του γονιδίου *mcr-1* στα απομονωθέντα στελέχη *E. coli* βρέθηκε επίσης στα 78 (15%) από τα 523 δείγματα ακατέργαστων προϊόντων κρέατος και στα 166 (21%) από τα 804 ζώα που υποβλήθηκαν σε δειγματοληψία κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου 2011–14. Αυτή η εμφάνιση του γονιδίου *MCR-1* σε ζώα και σχετιζόμενα με τον άνθρωπο βακτήρια προοιωνίζεται την υποβάθμιση της τελευταίας ομάδας αντιβιοτικών, των πολυμυξινών, από τη μεσολαβούμενη από πλασμίδια μεταφερόμενη αντοχή. Από την ανακάλυψη στην Κίνα και μετά, η μεσολαβούμενη από πλασμίδια αντοχή του γονιδίου *MCR-1* στην κολιστίνη έχει αναφερθεί σε διάφορες χώρες παγκοσμίως. Επομένως, δεν ισχύει πλέον ότι τα ανθεκτικά στην κολιστίνη βακτήρια στα ζώα δεν σχετίζονται με τη δημόσια υγεία, ενώ το παράδειγμα που εντοπίστηκε στην Κίνα καταδεικνύει ότι η αντοχή στην κολιστίνη του μεταφερόμενου γονιδίου *mcr-1* μπορεί να εκδηλωθεί σε ζώα παραγωγής τροφίμων και σε προϊόντα κρέατος και ενδέχεται να αποτελεί κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Η χρήση προϊόντων συνδυασμού ενέχει τον κίνδυνο περιττής χρήσης της κολιστίνης σε περιπτώσεις στις οποίες δεν έχει καταδειχθεί επιπλέον όφελος έναντι της χρήσης μίας μόνο ουσίας.

Σε αυτή τη διαδικασία παραπομπής δεν αξιολογήθηκε η ποιότητα, η ασφάλεια των ζώων προορισμού, η ασφάλεια του χρήστη, ο περιβαλλοντολογικός κίνδυνος και τα κατάλοιπα.

Μέτρα διαχείρισης ή ελαχιστοποίησης του κινδύνου

Ενόψει της ανανεωμένης χρήσης της κολιστίνης στην ιατρική και της αποφασιστικής της σημασίας για τη δημόσια υγεία, είναι σημαντική η διασφάλιση της συνετής χρήσης της ουσίας στην κτηνιατρική, ώστε να αποφευχθεί τυχόν αύξηση της ανάπτυξης αντιμικροβιακής αντοχής. Σε παλαιότερη διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 35 για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη προς από του στόματος χορήγηση, η Επιτροπή συμφώνησε σε εναρμονισμένη ένδειξη, περιορισμό στη διάρκεια της θεραπείας στις 7 ημέρες κατά μέγιστο και στη συμπερίληψη προειδοποιητικών προτάσεων σχετικά με τη συνετή χρήση.

Τα ζητήματα που ελήφθησαν υπόψη για τα προϊόντα μονοθεραπείας με κολιστίνη ισχύουν επίσης για τα προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες. Οι ενδείξεις για την πρόληψη και την προφύλαξη δεν μπορούν πλέον να αιτιολογηθούν. Δεν ήταν δυνατή η παροχή δεδομένων βιομηχανικής ιδιοκτησίας ή έγκυρων αιτιολογήσεων προς υποστήριξη των ισχυρισμών πρόληψης και προφύλαξης. Επίσης, δεν ήταν δυνατή η παροχή δεδομένων βιομηχανικής ιδιοκτησίας ή έγκυρων αιτιολογήσεων προς υποστήριξη των ενδείξεων για το στέλεχος *Salmonella spp.* Η γαστρεντερική λοίμωξη που προκαλείται από *E. coli* (κολιβακίλωση) δεν είναι αναγνωρισμένη κλινική νόσος στα πουλάρια ή σε ενήλικους ίππους και δεν παρασχέθηκαν δεδομένα για την υποστήριξη της χρήσης κολιστίνης σε πουλάρια. Επομένως, αυτό το ζωικό είδος προορισμού θα πρέπει να αφαιρεθεί. Στις μη γαστρεντερικές ενδείξεις θεωρείται περιττή η χρήση της κολιστίνης, καθώς η ουσία δεν έχει καμία θεραπευτική επίδραση σε άλλα όργανα που προσβάλλονται από βακτηριακές λοιμώξεις. Με αυτή την έννοια, τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη δεν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις αρχές συνετής χρήσης ούτε πληρούν τα κριτήρια που περιγράφονται στην κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τους σταθερούς συνδυασμούς για την έγκριση αυτών των προϊόντων.

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

Βάσει των πληροφοριών που παρέχονται από τους ΚΑΚ, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων βιομηχανικής ιδιοκτησίας, επιστημονικών βιβλιογραφικών παραπομπών και εκθέσεων εμπειρογνομόνων, ένα πιθανό μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εξετάστηκε στο πλαίσιο της παρούσας παραπομπής βάσει του άρθρου 35 ήταν ο περαιτέρω περιορισμός της χρήσης προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη στη θεραπεία μόνο μεμονωμένων ζώων και η αφαίρεση των σκευασμάτων που προορίζονταν για ομαδική θεραπεία.

Ωστόσο, διατυπώθηκαν προβληματισμοί σχετικά με το αν οι γαστρεντερικές ενδείξεις για τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη αιτιολογούνται ενώ θα θεωρείτο πιο συνετή η χρήση ενός προϊόντος μονοθεραπείας. Η τρέχουσα κατάσταση όσον αφορά τα Gram-αρνητικά γαστρεντερικά παθογόνα (π.χ. *E. coli*) στην ΕΕ είναι ότι οι συγκεντρώσεις MIC της κολιστίνης είναι πολύ χαμηλές και οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο παχύ έντερο είναι πολύ υψηλές (π.χ. 20 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις MIC), ώστε ένα προϊόν μονοθεραπείας να επαρκεί για αυτές τις ενδείξεις. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες που παρασχέθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 35, τα προϊόντα μονοθεραπείας κατέδειξαν την ίδια αποτελεσματικότητα με τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη. Δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός συγκεκριμένων λόγων για την ανάγκη χορήγησης προϊόντος συνδυασμού με κολιστίνη για ζώα παραγωγής τροφίμων στην ΕΕ, είτε με τη βελτίωση της δραστηριότητας (συνεργιστική ή πρόσθετη δραστηριότητα) είτε με τη διεύρυνση του φάσματος δραστηριότητας. Η επιτροπή CVMP θεώρησε ότι το τελικό αποτέλεσμα της χρήσης προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη αντί της μονοθεραπείας αποτελεί περιττή χρήση της κολιστίνης.

Ενώ σε περιπτώσεις άλλων ουσιών που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική εξακολουθούσαν να υπάρχουν θεραπευτικές επιλογές για την ιατρική, στην παρούσα περίπτωση οποιαδήποτε πιθανή σχετιζόμενη με την τροφική αλυσίδα συμβολή στην αντοχή στην κολιστίνη για την ιατρική δεν θα οδηγούσε σε καμία θεραπευτική επιλογή για τις ανθρώπινες λοιμώξεις έναντι των MDR, XDR και PDR βακτηρίων. Καθώς ακόμη και η περιορισμένη χρήση προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη θεωρείται ότι οδηγεί σε περιττή χρήση της κολιστίνης και θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλει στην ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής, τα μέτρα που αναφέρθηκαν ανωτέρω δεν θεωρήθηκαν επαρκή για την ελαχιστοποίηση του διαπιστωμένου κινδύνου. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με την έλλειψη ποιοτικών κλινικών μελετών και άλλων αξιόπιστων στοιχείων για την επιβεβαίωση του επιπρόσθετου οφέλους των προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη έναντι της μονοθεραπείας, σε συνδυασμό με την έλλειψη συμμόρφωσης με τις αρχές συνετής χρήσης και την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP σχετικά με τα προϊόντα σταθερού συνδυασμού (EMEA/CVMP/83804/2005), οδηγεί στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει έγκυρη αιτιολόγηση για τη χρήση των προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη στην κτηνιατρική.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Σε αυτή τη διαδικασία ζητήθηκε από τη CVMP να επανεξετάσει τις άδειες κυκλοφορίας όλων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες για από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, ώστε να διασφαλιστεί η υπεύθυνη χρήση της ουσίας για την προστασία της υγείας των ζώων και για τον περιορισμό της πιθανότητας μελλοντικού κινδύνου στη δημόσια υγεία.

Αναγνωρίζεται ότι τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη γαστρεντερικών νόσων που προκαλούνται από *E. coli* ευαίσθητο και στις δύο δραστικές ουσίες στα χοιρίδια, στα πουλερικά, στους νεογέννητους μόσχους και στους αμνούς, εφόσον η δόση και η διάρκεια της θεραπείας προσαρμοστούν σύμφωνα με τις προηγούμενες συστάσεις της CVMP. Ωστόσο, δεν θα μπορούσε να καταδειχθεί κανένα όφελος από τη χρήση των προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη έναντι της μονοθεραπείας και δεν θα μπορούσαν να προσδιοριστούν εφικτά μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου με σκοπό την αντιμετώπιση του πιθανού κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία, καθώς ακόμη και η περιορισμένη χρήση προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη θεωρήθηκε περιττή χρήση κολιστίνης.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν εγγράφως, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες προς από του στόματος χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων είναι αρνητική, λόγω έλλειψης κλινικής συνάφειας και δεδομένης της υπερβολικής έκθεσης στην κολιστίνη που θα μπορούσε να ενέχει πιθανό κίνδυνο για την υγεία των ζώων και του ανθρώπου από την επιτάχυνση της εκδήλωσης αντοχής στην κολιστίνη.

Επομένως, η επιτροπή CVMP συνέστησε την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες προς από του στόματος χορήγηση.

Λόγοι απόσυρσης των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- η CVMP θεώρησε ότι δεν παρασχέθηκαν πειστικά δεδομένα από τους ΚΑΚ όσον αφορά κλινικές δοκιμές ή άλλες επιστημονικά αποδεκτές μελέτες ως προς την κλινική υπόθεση ότι τα προϊόντα συνδυασμού με κολιστίνη είναι ουσιώδους σημασίας για ζώα παραγωγής τροφίμων στην ΕΕ σε σχέση με τα προϊόντα μονοθεραπείας,
- η CVMP θεώρησε ότι ακόμη και η περιορισμένη χρήση προϊόντων συνδυασμού με κολιστίνη θεωρείται ότι οδηγεί σε περιττή χρήση της κολιστίνης και θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλει στην ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής,
- η CVMP θεώρησε ότι η ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής στην κολιστίνη θεωρείται επικίνδυνη για την ανθρώπινη υγεία, καθώς η κολιστίνη χρησιμοποιείται επίσης ως έσχατη λύση στην ιατρική στο πλαίσιο θεραπείας συγκεκριμένων βακτηριακών λοιμώξεων υψηλής αντοχής στα φάρμακα,
- η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες προς από του στόματος χορήγηση είναι αρνητική και ότι τα προϊόντα θα μπορούσαν να ενέχουν πιθανό κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία,

η CVMP συνέστησε την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κολιστίνη σε συνδυασμό με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες προς από του στόματος χορήγηση, όπως αναφέρεται στο παράρτημα I.