

## **I lisa**

**Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügilubade hoidjate loetelu liikmesriikides**

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Bulgaaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oksütetratsükliinvesinikkloriid Kolistiinsulfaat	5.0 g  3 500 000 UI	Suukaudne lahus	Kanad ja sead	Suukaudne manustamine
Bulgaaria	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetopriim Kolistiinsulfaat	3.75 g 50 MIU	Suukaudne pulber	Kanad, küülikud, sead, vasikad ja lambad	Suukaudne manustamine
Horvaatia	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetopriim Kolistiinsulfaat	3.75 g 50 MIU	Suukaudne pulber	Vasikad, lambad, kitsetalled, põrsad, kodulinnud ja küülikud	Suukaudne
Horvaatia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloksatsiin Kolistiinsulfaat	100 g 41.67 g	Suukaudne lahus	Kanad, kalkunid	Suukaudne
Küpros	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)	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 mg 500,000 I.U.	Suukaudse lahuse pulber	Vasikad, lambad, kitsed, sead, varsad, kanad, kalkunid (v.a munejad)	Annus tuleb iga päev jagada kaheks manustamiskorraks ja lahustada joogivees või piimas.

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Küpros	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	11.48 g 4.00 g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Ravimsööda eelsegu mittelahustuva pulbrina, suukaudseks manustamiseks korralikult segatuna tahke söödaga.
Tšehhi Vabariik	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Suukaudse lahuse pulber kasutamiseks joogivees või söödas	Sead, kanad (broilerid)	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Kolistiinsulfaat Spiramütsiinadipaat	500 000 IU 650 000 IU	Suukaudse lahuse pulber	Vasikad, põrsad, varsad, kanad	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetopriim Kolistiinsulfaat	37.5 mg 500 000 IU/g	Suukaudse lahuse pulber	Kanad	Suukaudne

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Tšehhi Vabariik	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 mg/g 600 000 IU/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Prantsusmaa	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Kolistiinsulfaat  Spiramütsiinadipaas	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Suukaudne pulber	Veised, sead, kodulinnud	Suukaudne
Prantsusmaa	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	25 mg/g 0.075 MIU/g	Suukaudne pulber	Sead, vasikad	Suukaudne
Prantsusmaa	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	1 g/tablet 1 MIU/tablet	Tablett	Vasikad	Suukaudne
Prantsusmaa	VETOQUINOL Magny Verneuil 70200 Lure France	COLIDIARYL	Kolistiinsulfaat Erütromütsiinestolaas	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Suukaudne pulber	Lambad, kitsed, põrsad, varsad, vasikad	Suukaudne

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Prantsusmaa	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Kolistiinsulfaat  Trimetopriim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Suukaudne pulber	Lambad, kitsed, küülikud, sead, vasikad, kodulinnud	Suukaudne
Prantsusmaa	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Kolistiinsulfaat  Skopolamiin  Sulfaguanidiin	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Suukaudne pasta	Varsad, vasikad	Suukaudne
Prantsusmaa	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Kolistiinsulfaat  Sulfaguanidiin	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablett	Lambad, kitsed, vasikad	Suukaudne
Prantsusmaa	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Kolistiinsulfaat  Neomütsiinsulfaat	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Suukaudne pulber	Lambad, kitsed, küülikud, sead, vasikad, kodulinnud	Suukaudne

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Prantsusmaa	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Kolistiinsulfaat  Oksütetratsükliinvesinikkloriid	200 000 IU/g 0.07 g/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, vasikad	Suukaudne
Prantsusmaa	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Suukaudne pulber	Lambad, kitsed, vasikad, kodulinnud	Suukaudne
Prantsusmaa	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Kolistiinsulfaat  Sulfadimetoksiin	700 000 IU/g 210 mg/g	Eelsegu	Lambad, vasikad	Suukaudne
Prantsusmaa	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistiinsulfaat  Sulfametoksüpiridasiin	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablett	Lambad, koerad, varsad, vasikad	Suukaudne
Ungari	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoksitsilliintriühüdraat  Kolistiinsulfaat	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad	Kasutamiseks joogivees

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Ungari	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 g/kg 600 MIU/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead	Kasutamiseks söödas
Ungari	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetopriim  Kolistiinsulfaat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Suukaudse lahuse pulber	Veised (vasikad), lambad (talled), sead ja kanad, küülikud, kitsed	Kasutamiseks joogivees
Itaalia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	115 mg/g 40 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad (v.a munevad munakanad)	Suukaudne
Itaalia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 g/kg 600 MIU/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Itaalia	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	115 g/kg 40 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Itaalia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doksütsükliinhüklaat Kolistiinsulfaat	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud	Suukaudne
Itaalia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad (välja arvatud munakanad, kelle mune kasutatakse inimtoiduks)	Suukaudne
Itaalia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Suukaudse lahuse pulber	Vasikad, lambad ja kitsed, sead, ponid, kanad, kalkunid (v.a emased)	Suukaudne
Itaalia	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	500 mg/g 200 mg/g	Suukaudne pulber kasutamiseks joogivees või vedelsöödas	Vasikad, sead, kanad (v.a munevad kanad), kalkunid	Suukaudne



<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Itaalia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomütsiinsulfaat Kolistiinsulfaat	200 mg/g 20 000 IU/g	Suukaudne pulber kasutamiseks joogivees või vedelsöödas	Vasikad, põrsad, broilerid ja kalkunid	Suukaudne
Itaalia	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 mg/g 40 mg/g	Suukaudne pulber	Sead	Suukaudne
Itaalia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 mg/g 800 000 IU/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad (välja arvatud munakanad, kelle mune kasutatakse inimtoiduks)	Suukaudne
Läti	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloksatsiin Kolistiinsulfaat	100 g 41.67 g	Suukaudne lahus	Kanad, kalkunid	Suukaudne
Leedu	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteljai	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Vesilahustuv suukaudne lahus	Sead, kanad	Suukaudne

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Leedu	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliat	Trimetopriim  Kolistiinsulfaat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Suukaudne pulber	Vasikad, lambad, kitsetalled, põrsad, kodulinnud ja küülikud	Suukaudne
Leedu	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliat	Spiramütsiinadipaak  Kolistiinsulfaat	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Suukaudne pulber	Vasikad, lambad, kitsetalled, varsad, põrsad, kodulinnud ja küülikud	Suukaudne
Luksemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erütromütsiinestolaak  Kolistiinsulfaat	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Suukaudne pulber	Lambad, kitsed, põrsad, varsad, vasikad	Suukaudne
Luksemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistiinsulfaat  Sulfametoksüüpüridasiin	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tablett	Lambad, koerad, varsad, vasikad	Suukaudne
Madalmaad	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoksitsilliintriühüdraat  Kolistiinsulfaat	150 mg/g 500 000 IU/g	Suukaudne pulber kasutamiseks joogivees	Sead	Suukaudne manustamine joogiveega

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Poola	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	150 mg/g 500 000 IU/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead	Suukaudne
Poola	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 mg/g 500 000 IU/g	Pulber joogivees või piimas manustamiseks	Veised, kanad, sead	Suukaudne
Poola	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kizkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Suukaudse lahuse pulber	Kanad, sead	Suukaudne
Poola	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramütsiinadipaat  Kolistiinsulfaat	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Pulber kasutamiseks joogivees	Veised, kanad, sead	Suukaudne

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Portugal	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	Ampitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	0.7 g 1 500 000 IU	Suukaudse suspensiooni pulber joogivees manustamiseks	Vasikad ja lambad	Suukaudne
Portugal	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	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	116 g/kg 40 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Portugal	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)	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 mg/g 40 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead ja kanad (v.a munejad)	Suukaudne
Rumeenia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doksütsükliinhüklaat Kolistiinsulfaat	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Eelsegu	Sead	Söödaga segamiseks
Rumeenia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	100 mg/g 600 000 IU/g	Eelsegu	Sead	Söödaga segamiseks
Rumeenia	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetopriim Kolistiinsulfaat	37.5 mg 500 000 IU	Suukaudse lahuse pulber	Vasikad, lambad, kitsetalled, sead, küülikud ja kodulinnud	Suukaudne manustamine joogivees või vedelsöödas

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Rumeenia	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oksütetratsükliinvesinikkloriid Kolistiinsulfaat	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletid	Kodulinnud (püüd ja ujulestalised)	Suukaudne manustamine individuaalselt
Rumeenia	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad	Suukaudne manustamine joogivees
Slovakkia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Suukaudne pulber	Sead, veised, kodulinnud (kanad, kalkunid), tuvid	Suukaudne manustamine pärast söödaga segamist
Slovakkia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne manustamine pärast söödaga segamist
Slovakkia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoksitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	575 mg/g 81 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, vasikad, kodulinnud (kanad, kalkunid), tuvid	Suukaudne manustamine joogiveega

<b>ELi/EMP liikmesriik</b>	<b>Müügiloa hoidja</b>	<b>Nimi</b>	<b>Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliigid</b>	<b>Manustamisviis</b>
Slovakkia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Kolistiinsulfaat Sulfadimidiinnaatrium Trimetopriim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Broilerkanad, sead, küülikud, vasikad	Suukaudne manustamine joogiveega
Slovakkia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Kloortetratsükliinvesinikkloriid Kolistiinsulfaat	120 mg/g 120 000 IU/g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, vasikad, kodulinnud (kanad)	Suukaudne manustamine joogiveega
Hispaania	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampitsilliintriühüdraat Kolistiinsulfaat	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Suukaudne pulber	Lambad	Kasutamiseks joogivees
Hispaania	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	Neomütsiinsulfaat Kolistiinsulfaat	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Lahus kasutamiseks joogivees	Numsead	Kasutamiseks joogivees

## **II lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügilubade tühistamise alused**



# Kõigi kolistiini ja teiste antimikroobsete ainete kombinatsiooni sisaldavate suukaudsete veterinaarravimite teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

## 1. Sissejuhatus

Kolistiin on katioonne multikomponentne lipopeptiidne antibakteriaalne aine, mida toodab *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*'e kultuur. Veterinaarmeditsiinis kasutatakse seda suukaudsetes preparaatides tavaliselt sulfaatsoolana ja parenteraalsetes preparaatides metaansulfonaadina. Kolistiin kuulub polümüksiinide ravimiklassi ja on identne polümüksiin E-ga. Kolistiini kasutatakse tundlike bakterite (nt *Escherichia coli*) põhjustatud haiguste raviks ja ennetamiseks sigadel, kodulindudel, küülikutel, veistel, lammastel ja kitsedel. Mõnes Euroopa Liidu liikmesriigis on kättesaadavad kolistiini ja teiste antimikroobsete ainete kombinatsioonid gastrointestinaalsete ja respiratoorsete infektsioonide rühmaraviks toiduloomadel. Kättesaadavad on ka ravimid parenteraalseks, intramammaarseks ja intrauteriinseks manustamiseks, mis ole käesoleva esildisega hõlmatud. Kolistiini kasutatakse ka inimtervishoius.

Arvestades bakterite resistentsuse suurenemist antimikroobsete ühendite suhtes, jätkub arutelu ELis ja rahvusvahelisel tasemel, kuidas seda nähtust inim- ja loomatervise eesmärgil piirata ja vähendada. Pärast Euroopa Komisjoni taotlust võtsid veterinaarravimite komitee ja inimravimite komitee 2013. aasta juulis vastu kolistiini käsitleva teadusliku nõuandedokumendi ja üksikasjalikud kaalutlused<sup>1</sup>. Nõuandedokument annab kriitilise ülevaate kolistiini kasutamisest toiduloomadel ELis, kasutamise mõjust bakteriliikide resistentsuse kasvule selle kategooria antimikroobsete ravimite suhtes, mis on inim- ja loomatervise seisukohalt tähtsad, ning võimalikust mõjust inim- ja loomatervisele.

Kolistiini kui inimtervishoius kriitilise tähtsusega antimikroobse aine staatuse kohta märkis nõuandedokument järgmist.

*„Resistentsuse ülekandumisest kas mobiilsete geneetiliste elementide (nt plasmiidide) vahendusel bakterite vahel või loomalt inimesele ei ole teatatud.“*

*„Inimeste haigestumuse ja suremuse kõrget taset põhjustavad aga multiresistentsetest gramnegatiivsetest bakteritest tingitud rasked haiglanakkused. Seetõttu on kolistiin tänapäeval inimmeditsiinis multiresistentsete bakterite *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ja enterobakterite (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) põhjustatud väga kõrge suremuse määraga infektsioonide ravis viimase abinõuna kasutatav ravim.“*

Kolistiini ja teiste antimikroobsete ainete kombinatsioonide kohta märgitakse nõuandes, et „nende ravimite müügiload tuleb läbi vaadata ja kui ei esitata veenvaid põhjendusi, et kombinatsioon vastab vastutustundliku kasutamise põhimõtetele, tuleb kombineeritud ravimid tagasi võtta.“

Arvestades ELis heaks kiidetud kolistiini sisaldavate ravimite märkimisväärset arvu, peeti asjakohaseks vaadata kolistiini sisaldavate ravimite omaduste kokkuvõtted läbi etapiviisiliselt, tuginedes ravimi riskile. Arvestades Euroopa Raviameti antimikroobsete ainete veterinaarmeditsiinis tarbimise üleeuroopalise seire<sup>2</sup> (ESVAC) aruannetes olevat teavet antimikroobsete ainete müügi kohta,

<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)

<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)

müügilubade arvu ravimvormi/manustamisviisi ja kasutusliigi kohta, peeti prioriteediks ainult kolistiini sisaldavaid ja suukaudselt manustatavaid (rühmaravi) ravimeid.

2014. aasta mais algatas Euroopa Komisjon direktiivi 2001/82/EÜ artikli nr 35 kohase esildismenetluse kõigi veterinaarravimite kohta, mis ainsa toimeainena sisaldavad kolistiini ja mis on ette nähtud suukaudseks manustamiseks toiduloomadele (EMA/V/A/106). Menetlus viidi lõpule ja 16. märtsil 2015 võttis Euroopa Komisjon vastu otsuse,<sup>3</sup> mis piirab asjaomaste ravimite näidustusi, sihtloomaliike ja ravi kestust, ning lisas ravimiteabesse mõistliku kasutamise hoiatused.

Kooskõlas etapiviisilise lähenemisega tuleneb eespool nimetatud komisjoni otsusest, et „*kolistiini kombinatsioon teiste antimikroobsete ainetega ja kolistiini sisaldavaid mitte-suukaudselt manustatavaid ravimeid võib käsitleda järgmises etapis pärast kõnealuse esildismenetluse lõppu.*”

Arvestades eespool toodud kaalutlusi ja kooskõlas Euroopa Komisjonile EMA / veterinaarravimite komitee / inimravimite komitee teaduslikes nõuannetes antud soovitusetega taotleti teise etapina komiteelt kõigi toiduloomadele suukaudseks manustamiseks ette nähtud kolistiini ja teiste antimikroobsete ainete kombinatsiooni sisaldavate veterinaarravimite müügilubade läbivaatamist, et tagada aine vastutustundlik kasutamine loomatervise kaitsmisel ja piirata võimalikku rahvaterviseriski tulevikus.

## 2. Olemasolevate andmete arutelu

### Sissejuhatus

Kolistiini (ja polümüksiin B) bakteritsiidne toime tekib kolistiini ja bakteri rakumembraani divalentsete kationide interaktsiooni tagajärjel, mis pärsib rakustruktuuri, lekitab rakusisaldist ja tekitab raku lüüsumise<sup>4</sup>. Kolistiini laia toimespektrisse gramnegatiivsete bakterite vastu kuulub seondumine lipiid A-ga, mis on lipopolüsahhariidi ankur ja paljude bakterite rakumembraani peamine koostisosa<sup>5</sup>. Polümüksiinid toimivad eelkõige paljude gramnegatiivsete pulkbakterite liikide (nt *E. coli*, *Salmonella spp.* ja *P. aeruginosa*), sh karbapeneemresistentsete tüvede ning ka teatud *Mycobacterium spp.* liikide vastu. Polümüksiinidel puudub grampositiivsete bakterite, gramnegatiivsete kokkide, anaeroobide ja *Mollicutes*'i klassi bakterite, sh *Mycoplasma spp.* vastane kliinisel kasulik toime<sup>6</sup>. Kolistiinil ei ole ka loomuomast resistentsesse liikidesse, sh perekonda *Serratia*, *Stenotrophomonas* ja *Proteus* kuuluvate bakterite vastu terapeutilist toimet<sup>7</sup>.

Kolistiini on alates 1950. aastatest kasutatud nii inimtervishoius kui ka veterinaarmeditsiinis<sup>8</sup>. ELis/EMP-s tehtud toiduloomade väliuuringud on näidanud, et kolistiini kasutatakse peamiselt sigadel, sealhulgas *E. coli* ja *Salmonella spp.* põhjustatud kõhulahtisuse rühmaraviks ja ennetamiseks, vastsündinud põrsastel<sup>9</sup> ja vasikatel<sup>10</sup> *E. coli* põhjustatud kõhulahtisuse esmavaliku ravimina ja kerge

<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.

<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.

kolibatsilloosi raviks kodulindudel<sup>11</sup>. Arvutatuna potentsiaalselt ravitavate loomade kogumassi suhtes 26 ELi/EMP riigis, mille kohta olid veterinaarravimite müügi andmed kättesaadavad,<sup>12</sup> olid polümüksiinid pärast tetratsükliini (37%), penitsilliini (24%), sulfoonamiide (10%) ja makroliide (7%) viies enim müüdud antimikroobsete ainete rühm (6%). Valdava osa polümüksiinide tarbimisest toiduloomadel moodustab suukaudselt manustatav kolistiin eri ravimvormidena (nt eelsegu, pulber, suukaudsed lahused). Kolistiini kombinatsioonravimite müük moodustab vähem kui 10% kolistiini kogumüügist (ESVAC, avaldamata andmed).

Hiljutine ülemaailmne multiresistentsete (MDR, *multidrug resistant*), laialdase ravimiresistentsusega (XDR, *extensively drug-resistant*) ja kõigi ravimite suhtes resistentsete (PDR, *pandrug-resistant*) gramnegatiivsete bakterite osatähtsuse suurenemine inimmeditsiinis<sup>13</sup> on sundinud arste naasma toksilise süsteemse kolistiinravi juurde ja kasutama eespool nimetatud bakterite põhjustatud nakkuste (mis on sageli haiglanakkused) raviks vähem toksilist inaktiivset eelravimit kolistiinmetaansulfonaati kui viimase abinõu antimikroobset ravimit<sup>14</sup>. Nende tugevalt resistentsete bakterite põhjustatud iniminfektsioonid on seotud patsientide suurema haigestumise ja suremusega, suuremate kuludega ja haiglas viibimise pikema kestusega<sup>15</sup>. Seega on kolistiin uuesti kasutusele võetud kui viimane abinõu selliste infektsioonide raviks, mida põhjustavad MDR, XDR ja PDR bakterid, laktoosi fermenteerivad ja mittefermenteerivad gramnegatiivsed pulkbakterid, sealhulgas *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter baumannii*. Arvestades kolistiini uut staatust kriitiliselt tähtsa inimtervishoius kasutatava ravimina, tuleb nüüd ümber hinnata kolistiini sisaldavate ravimite praeguse või edasise loomadel kasutamise mõju rahvatervisele. Seda toetas hiljutine ELi kokku kutsutud *ad hoc* antimikroobse resistenttsuse ekspertgrupp (AMEG) ning hiljutine artikli nr 35 kohane esildismenetlus ainsa toimeainena kolistiini sisaldavate ja suukaudselt manustatavate veterinaarravimite kohta. See on Euroopas varasemast oluliselt erinev olukord, sest kolistiini on traditsiooniliselt kasutatud ainult veterinaarmeditsiinis ning see ei ole inimtervishoius olnud kriitilise tähtsusega.

### **Veterinaarravimite komitee varasemad järeldused kolistiini kombinatsioonide kohta**

Eespool nimetatud artikli nr 35 kohases esildismenetluses (EMA/V/A/106) kõigi ainsa toimeainena kolistiini sisaldavate ja toiduloomadele suu kaudu manustatavate veterinaarravimite kohta jõudis veterinaarravimite komitee teatud järeldusteni (kirjeldatud allpool) mõne näidustuse, annuse ja sihtloomaliigi osas, mis kehtivad ka kolistiini kombinatsioonravimite kohta.

Käesolevas menetluses ei esitatud andmeid ega tõendusmaterjali salmonelloosi näidustuse kohta ühelgi sihtloomaliigil. ELi riikides on toiduloomade jaoks rakendatud salmonelloosi spetsiifilised ohjeprogrammid. Lähtuvalt artikli nr 35 kohasest esildismenetlusest ainsa toimeainena kolistiini sisaldavate veterinaarravimite kohta (EMA/V/A/106) ei soovitata kolistiini *Salmonella* spp. põhjustatud gastrointestinaalsete infektsioonide raviks kasulikkuse ja riski negatiivse hinnangu tõttu enam kasutada. Sama kehtib ka kolistiini kombinatsioonravimite kasutamise kohta *Salmonella* spp. näidustusel. Rahvatervise riskina tuvastati asjaolu, et kliiniliselt väljendunud või subkliiniliste *Salmonella*-infektsioonide ravi bakterite arvu vähendamise eesmärgil võib takistada ELi ohjeprogramme<sup>16</sup> ja seega halvendada rahvatervist ja toiduohutust. Peale selle on *Salmonella* mõne

<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.

<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

alatüübi tundlikkus kolistiini suhtes vähenenud. Hiljutises dokumendis tuvastati kolistiini sisaldavate ravimite ja *Salmonella spp.*-ga seoses veel üks risk<sup>17</sup>. Eelkõige kolistiini sisaldavate ravimite teadaoleva suurema tarbimisega ELi riikides oli kolistiini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) jaotus suurem sigadel ja kanadelt kogutud *Salmonella spp.* isolaatides, kusjuures kuni 77% tüvedest klassifitseeriti resistentsetena. *Salmonella spp.*, mille korral on kolistiini MIC-väärtus suurenenud, võib olla rahvatervise risk.

Varasemas artikli nr 35 kohases esildismenetluses kinnitati, et vasikatel, lammastel ja sigadel on kolistiini annus 100 000 IU kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas ning kodulindudel 75 000 IU kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas 3...5 järjestikuse päeva jooksul. Jõuti kokkuleppele, et mõistlik on kasutada soovitatud annust 50 000 IU kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas. Käesolevas artikli nr 35 kohases esildismenetluses tuvastati mitmed kolistiini ja teiste antimikroobsete ainete kombinatsioone sisaldavad veterinaarravimid, milles kolistiini annus oli alla 50 000 IU kehakaalu kilogrammi kohta. Puudusid kliinilised uuringud või põhjendus väiksema annuse kasutamiseks, mis võib kolistiini suhtes resistentsete bakterite tekke soodustamise kaudu olla rahvatervise risk.

Mõned käesoleva esildismenetlusega hõlmatud ravimid on näidustatud kasutamiseks varssadel. *E. coli* põhjustatud gastrointestinaalne infektsioon (kolibatsilloos) ei ole varssadel ega täiskasvanud hobustel kliinilise haiguse põhjusena tuvastatud. Kolibatsilloos ei ole hobuste tervishoius kasutatav mõiste, vaid seda kasutatakse sigade, kodulindude ja mäletsejate korral. Kolibatsilloos on defineeritud kui enterobakterite, eriti *E. coli* põhjustatud käärsooleinfektsioon, mis põhjustab haigusilmingutena tüüpiliselt kõhulahtisust ja kodulindudel ka teisi haigustunnuseid. *E. coli* põhjustatud sepsis on tuntud haigus vastsündinud varssadel, mis teiste sümptomite hulgas mõnikord väljendub ka kõhulahtisusena. Praegune teaduskirjandus ei toeta kolistiini kombinatsioonravimite kasutamist varssadel, sest see võib häirida seedetrakti mikrofloora tasakaalu, põhjustades hästi tuntud ja surmaga lõppevat antimikroobsete ainetega seotud koliiti, mida tavaliselt seostatakse *Clostridium difficile* 'ga. Seega peetakse kolistiini kasutamist varssadel oluliseks riskiks seoses ohutusega sihtloomaliigil ning toetada ei saa kolistiini kombinatsioonravimite kasutamist varssadel. Selle näidustuse säilitamisel tuvastatud risk oli asjaolu, et see toetab tundmatu kliinilise haiguse ravi, põhjustades ravi ebaõnnestumist, sest tõelist põhjust (nt viirused, muud bakterid, algloomad, parasiidid) ravi kolistiini kombinatsioonravimitega ei mõjuta. Ravi ebaõnnestumine võib nendel juhtudel halvendada varsa tervist. Samale järeldusele jõuti hiljutises artikli nr 35 kohases esildismenetluses suukaudselt manustatavate kolistiini monoterapiat ravimite kohta.

### **Kolistiini kombinatsioonravimite kasutamise põhjendus**

Käesolevas artikli nr 35 esildismenetluses esitati mõnede menetletavate toodete mõnede näidustuste toetuseks konfidentsiaalseid andmeid, teadusviiteid ja ekspertaruandeid. Müügilubade hoidjatel paluti ka põhjendada kolistiini kombinatsioonravimi kasulikkust vastavate seisundite ravis võrreldes monoterapiaga, võttes eelkõige arvesse veterinaarravimite komitee suunist farmatseutiliste fikseeritud kombinatsioonide kohta<sup>18</sup> (EMA/CVMP/83804/2005).

Probleeme tekitab põhjenduste puudumine kolistiini kombinatsioonravimite kasutamise kohta mitte-gastrointestinaalsetel näidustustel. See tuleneb asjaolust, et suukaudselt manustamisel kolistiini seedetraktist ei imendu ega mõjuta nende näidustuste korral ravi üldist tõhusust. Mitte-gastrointestinaalsete näidustuste jaoks ei tuvastatud ühtegi kehtivat ravipõhimõtet, mida kirjeldatakse fikseeritud kombinatsioonravimite suunises (EMA/CVMP/83804/2005), mistõttu ei ole kombinatsioonil eeliseid võrreldes selle toimeainete kasutamisega monoterapiat preparaadidena. Lõpptulemus on

---

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)

kolistiini tarbetu kasutamine. Arvestades kolistiini hiljutist muutumist kriitilise tähtsusega ravimiks inimtervishoius, on veterinaarne kasutus põhjendatud üksnes juhul, kui järgitakse mõistliku kasutamise põhimõtteid ning kolistiini kombinatsioonravimite kasutamine mitte-gastrointestinaalsetel näidustustel ei ole mõistlik. Eelkõige on see probleem kolistiini teatud kombinatsioonide korral (nt kolistiin ja neomütsiin või kolistiin ja oksütetratsükliin), mil kumbki toimeaine ei imendu, kuid mis on praegu heaks kiidetud kasutamiseks mitte-gastrointestinaalsetel näidustustel.

Gastrointestinaalsetel näidustustel kasutamisel on probleem ka selles, kas kolistiini kombinatsioonravimid on vajalikumad kui monoterapia. Näiteks on praegu asjaomaste gramnegatiivsete gastrointestinaalsete patogeenide (nt *E. coli*) staatus ELis selline, et kolistiini MIC on väga väike ja kolistiini kontsentratsioon käärsooles on väga suur (ligikaudu 20 korda suurem kui MIC), mistõttu võib nendel näidustustel piisata ka monoterapiast. Enamik kõnealuse artikli nr 35 kohase esildismenetluse raames esitatud kliinilisi uuringuid näitasid, et monoterapia ravimid olid sama tõhusad kui kolistiini kombinatsioonravimid. Polümikroobsete infektsioonide esinemise põhjendused olid valdavalt teoreetilised ja müügilubade hoidjad käsitlesid seda aspekti ainult seoses respiratoorsete ja naha näidustustega. Nagu varem öeldud, ei ole see kolistiini kombinatsioonravimite korral kliiniliselt oluline, sest kolistiin seedetraktist ei imendu ning seega ei osale kunagi polümikroobsete infektsioonide ravimisel teistes kudedes. Müügilubade hoidjad ei tuvastanud nende ravimite jaoks näidatud loomaliikide ja näidustuste korral polümikroobseid gastrointestinaalseid infektsioone. Müügilubade hoidjad tuvastasid, et *E. coli*-ga seotud gastrointestinaalsete haigustega kaasnevad haigused (nt sepsis) tekivad algse gastrointestinaalse haiguse tüsistusena kas otsese süsteemse leviku või immunosupressiooni tõttu. Spetsiifilisi kliinilisi uuringuid gastrointestinaalsele haigusele sekundaarsena tekkiva invasiivse *E. coli* infektsiooni kohta ei esitatud. Seega ei ole teada, kas kombinatsioonravim pakub sellel näidustusel kasutamisel monoterapiaga võrreldes täiendavat väärtust. Samuti ei ole selge, kas kolibatsilloosi süsteemsete tüsistuste tekkimise ajal on kliiniline põhihaigus endiselt gastrointestinaalne haigus või selle süsteemsed tüsistused. Ei tuvastatud spetsiifilisi põhjuseid, miks ELis on toiduloomadel vaja kasutada kolistiini kombinatsioonravimit kas toime parandamiseks (sünergistlik või aditiivne toime) või toimespektri laiendamiseks. Seega oli veterinaarravimite komitee arvamusel, et kolistiini kombinatsioonravimite kasutamist gastrointestinaalsetel näidustustel ei saa toetada.

Mitu müügiloo hoidjat, toetatuna teaduskirjandusega, tuvastasid *in vitro* antimikroobse sünergia, tuginedes kolistiini kombinatsiooni olemasolul MIC väärtuse vähenemisele sihtpatogeeni suhtes ning ka fraktsionaalse inhibeeriva kontsentratsiooni indeksi vähenemisele. Siiski on need *in vitro* uuringud ebausaldusväärsed, sest kui kolistiini kombinatsioonravimite bakteritevastast tõhusust määratakse *in vitro* tundlikkuse meetoditega, on erinevate olemasolevate tehnikate, nagu mikrolahjendus puljongisöötmele, agarlahjendus ja E-test, täpsus kolistiini katioonsete omaduste tõttu küsitav<sup>19</sup>. Nende probleemide tõttu vaadatakse praegu läbi enterobakterite kohta kehtivaid Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee kliinilisi läviväärtusi. Maailmas kasutatakse rutiinselt ketas-difusiooni meetodit, kuid see on harva usaldusväärne, sest kolistiin ei difundeeru agaris ühtlaselt ega tekita püsivat kontsentratsioonigradiendi. See tähendab, et kolistiini tundlikkuse määramise rahvusvahelise tavameetodite puudumise tõttu ei ole kolistiini kombinatsioonravimite *in vitro* sünergia hindamiseks kokkulepitud standardeid. Ei ole avaldatud andmeid, milles oleks tuvastatud mehhanism, millega võiks kaasneda kolistiini kombinatsioonravimite manustamisel sünergia. Kolistiini kombinatsioonravimite sünergia kliiniline tähtsus on samuti äärmiselt kahtlane, sest *E. coli* ja teiste bakterite vastu kasutatavas monoterapias on üksnes kolistiini kontsentratsioon käärsooles palju suurem kui MIC (nt 20 korda suurem kui MIC), mistõttu kolistiini kombinatsioonide *in vitro* sünergial puudub täiendav kliiniline väärtus. Kolistiini kombinatsioonide sünergia kontseptsioon on olulisem inimtervishoius, kus

<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.

toksilisuse vältimiseks kasutatakse parenteraalselt kolistiini väikest annust koos teiste antimikroobsete ainetega.

Kokkuvõttes on kolistiini kombinatsioonid ette nähtud monoterapia ravimitest erinevate kliiniliste vajaduste täitmiseks. Nende täiendavate kliiniliste vajaduste hulka võivad kuuluda laiema antimikroobse katte saavutamine organismis, et seedetraktile lisaks laiendada antimikroobset katet ka ülejäänud organismis (nt gastrointestinaalne infektsioon pluss sepsis) või raskendavate asjaolude (nt resistentsus antimikroobsete ainete suhtes või polümikroobsed infektsioonid) esinemisel täiendava antimikroobse katte saavutamine seedetraktis. Nendes punktides ei esitanud müügilubade hoidjad veenvaid andmeid kliiniliste uuringute või muude teaduslikult aktsepteeritavate uuringutena, mis kirjeldaksid kliinilisi situatsioone, milles kolistiini kombinatsioonravimid on monoterapia ravimitega võrreldes ELis toiduloomadel hädavajalikud.

### 3. Kasulikkuse ja riski hindamine

#### Kasulikkuse hindamine

Veterinaarravimid, mis sisaldavad kolistiini kombinatsioonis teiste antimikroobsete ainetega ja mis on ette nähtud suukaudseks manustamiseks toiduloomadele, on veterinaarmeditsiinis sageli kasutatavad antimikroobsed ravimid. Tootmisloomadel põhjustab stress vastsündinutel ja võõrutusperioodis loomadel düsbakterioosi ja *E. coli*'st tingitud kõhulahtisust, mis näivad kliiniliselt sarnased. Raskemat haigust põhjustavad virulentsemad tüved võivad lisaks tekitada sepsist ja/või immunosupressiooni koos hulgiorganhaigestumise või polümikroobsete infektsioonidega. Kolistiini kombinatsioonravimitel nähakse rolli nende komplekssemate tootmisega seotud haiguste ravis ja mõne kombinatsiooni kohta on olemas kliinilised uuringud, mis on mõnedes tingimustes näidanud tõhusust. Ravimiohutuse järelevalve andmetel ei ole kolistiini kombinatsioonravimite korral tõhususe puudumisest teatatud.

Mitmed teaduslikud aruanded ja ELi seireandmed<sup>17 20</sup> on toiduloomadel näidanud jätkuvalt väga väikest resistentsust kolistiini suhtes ja ka vähenenud resistentsuse taset kolistiini kombinatsioonides kasutatava mitme teise antimikroobse aine suhtes vaatamata nende ravimite laialdasele kasutamisele ELis mõne aasta jooksul.

#### Riski hindamine

Viimase viie aasta jooksul on toimunud oluline areng seoses kolistiini tähtsuse muutumisega inimtervishoius ja veterinaarmeditsiinis – ainult veterinaarmeditsiinis kasutatavast molekulist on saanud inimtervishoiu jaoks kriitilise tähtsusega molekul. Arvestades kolistiini uuenenud kasutusviise inimtervishoius, eriti kasutamist viimase ravivõimalusena selliste infektsioonide raviks, mille põhjuseks on multiresistentsed (MDR), laialdase raviresistentsusega (XDR) ja kõigi ravimite suhtes resistentsed (PDR) laktoosifermenteerivad ja mittefermenteerivad gramnegatiivsed pulkbakterid, sealhulgas *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter baumannii*, on tekkinud aine veterinaarse kasutamise jätkumisega seotud potentsiaalne rahvatervise risk. Kuni viimase ajani tunti, et rahvatervise risk oli väike, arvestades veterinaarmeditsiinis tuvastatud teadaolevaid kolistiiniresistentsuse omadusi, sealhulgas seda, et kolistiini suhtes resistentsed baktereid esineb harva ja resistentsus on seotud üksnes geneetiliste elementidega, mida teistele bakteritele üle ei kanta, ning resistentsed bakterid on ebastabiilsed, mis tähendab, et kolistiini suhtes resistentsed bakterid ei jää püsima. Varem on arvatud, et nimetatud polümüksiinivastase resistentsuse ebastabiilsus ja nende mutatsioonide horisontaalse geeniuulekande puudumine vähendab kolistiinivastase resistentsuse kiire leviku riski<sup>21</sup>. Siiski on oluline märkida, et stabiilne resistentsus subkliinilisel tasemel (heteroresistentsus) võib jääda tavapäraste

<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.

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



rakukultuuri / tundlikkuse määramise tehnikatega tuvastamata<sup>22</sup>. Biokile on bakterite ümber olev kaitsekiht, mis tekib näiteks seedetraktis limaskestaga seotud biokile süsteemina<sup>23</sup>. Kuni viimase ajani oli polümüksiinivastane resistentsus seotud ainult kromosoomimutatsioonidega ning horisontaalsest geeniulekandest teated puudusid. Kommensaalse *E. coli* antimikroobse resistentsuse rutiinse seireprojekti käigus toiduloomadel Hiinas leiti, et polümüksiinivastast resistentsust põhjustas üksnes plasmiidvahendatud geen *mcr-1*<sup>24</sup>. Peale selle leiti *E. coli* isolaatidel nimetatud *mcr-1* geeni kandlust toorestelt lihatoodetelt võetud 523 proovist 78-l (15%) ja 2011.–2014. a testitud 804 loomast 166-l (21%). *MCR-1* ilmumine loomadel ja inimestega seotud bakteritel kuulub plasmiidvahendatud ülekantava resistentsuse teket ka sellest seni puutumata viimases antibiootikumide rühmas, polümüksiinidel. Alates *MCR-1* plasmiidvahendatud kolistiinivastase resistentsuse avastamist Hiinas on sellest teatatud mitmes riigis kogu maailmas. Seega on loomadel kolistiini suhtes resistentsed bakterid ja rahvatervis seotud ning Hiinas tehtud avastus tõendab, et toiduloomadel ja lihatoodetel võib esineda ülekantav kolistiinivastase resistentsuse geen *mcr-1*, mis on potentsiaalne rahvatervise risk.

Kombineeritud ravimite kasutamine on risk kolistiini tarbetuks manustamiseks juhtudel, kui täiendavat kasulikkust võrreldes monoterapiaga ei ole tõendatud.

Käesolevas esildismenetluses ei hinnatud veterinaarravimi kvaliteeti, ohutust sihtloomaliigile, kasutajaohutust, keskkonnanariske ega ravimijääke.

### **Riskijuhtimise või -vähendamise meetmed**

Arvestades kolistiini uuenenud kasutusviise inimestevahelise ja selle kriitilist tähtsust rahvatervise aspektist, on hädavajalik tagada selle aine mõistlik kasutamine veterinaarmeditsiinis, et vältida antibiootikumiresistentsuse suurenemist. Eelnevas artikli nr 35 kohases esildismenetluses kõigi kolistiini sisaldavate ja suukaudselt manustatavate veterinaarravimite kohta leppis komitee kokku ühtlustatud näidustuse, ravikestuse piiramise kuni 7 päevani ja hoiatuslaused mõistliku kasutamise kohta.

Kolistiini monoterapia ravimitele rakendatud kaalutlused kehtivad ka ravimitele, mis sisaldavad kolistiini kombinatsioonis teiste antimikroobsete ainetega. Ennetuse ja profülaktika näidustused ei ole enam põhjendatud. Ennetuse ja profülaktika väidete toetuseks ei esitatud mingeid konfidentsiaalseid andmeid ega asjakohaseid põhjendusi. Konfidentsiaalseid andmeid ega kehtivaid põhjendusi ei esitatud ka *Salmonella spp.* näidustuse toetuseks. *E. coli* põhjustatud gastrointestinaalne infektsioon (kolibatsilloos) ei ole varssadel ega täiskasvanud hobustel kliinilise haiguse põhjusena tuvastatud ning andmeid kolistiini kasutamise toetuseks varssadel ei esitatud, mistõttu tuleb see sihtloomaliik eemaldada. Mittegastrointestinaalsete näidustuste korral peetakse kolistiini kasutamist tarbetuks, sest kolistiin aina ei mõjuta mingil moel bakteriaalsete infektsioonidega elundite ravi. Selles kontekstis ei kasutata kolistiini kombinatsioonravimeid mõistliku kasutamise põhimõtete kohaselt ega täideta nende ravimite heakskiitmisel fikseeritud kombinatsioonide suunises kehtestatud kriteeriume.

Tuginedes müügilubade hoidjate esitatud infole, sh konfidentsiaalsetele andmetele, teadusviidetele ja ekspertaruannetele, kaaluti selles artikli nr 35 kohases esildismenetluses võimaliku riskivähendusmeetmena kolistiini kombinatsioonravimite kasutamise täiendavat piiramist ainult üksikloomade raviks ja rühmaraviks mõeldud ravimvormide eemaldamist.

Tõstatati küsimus, kas kolistiini kombinatsioonravimite gastrointestinaalsed näidustused on põhjendatud, kui mõistlikum võib olla monoterapia ravimi kasutamine. Asjaomaste gramnegatiivsete

<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

gastrointestinaalsete patogeenide (nt *E. coli*) seisund on praegu ELis selline, et kolistiini MIC on väga väike ja kolistiini kontsentratsioon käärsooles on väga suur (ligikaudu 20 korda suurem kui MIC), mistõttu piisab nendel näidustustel ka monoterapiast. Enamikus kõnealuse artikli nr 35 kohase esildismenetluse raames esitatud kliinilistes uuringutes tõendati monoterapiat ravimite sama tõhusus nagu kolistiini kombinatsioonravimitel. Ei tuvastatud spetsiifilisi põhjuseid, miks ELis on toiduloomadel vaja kasutada kolistiini kombinatsioonravimit kas toime parandamiseks (sünergistlik või aditiivne toime) või toimespektri laiendamiseks. Veterinaarravimite komitee oli arvamisel, et lõpptulemus kolistiini kombinatsioonravimite kasutamisel monoterapiat asemel on kolistiini tarbetu kasutamine.

Kui veterinaarmeditsiinis kasutatavate ravimite teistel juhtudel säilivad inimtervishoius ka muud ravivõimalused, siis juhul, kui toiduahel soodustab kolistiini suhtes resistentsuse teket inimtervishoius, kaovad MDR-, XDR- ja PDR-bakterite põhjustatud infektsioonide raviks inimesel kõik ravivõimalused. Et ka kolistiini kombinatsioonravimite piiratud kasutamine suurendab kolistiini tarbetut kasutust ja võib potentsiaalselt soodustada antibiootikumiresistentsuse teket, ei peetud eespool käsitletud meetmeid tuvastatud riski vähendamisel küllaldaseks. See asjaolu, samuti kvaliteetsete kliiniliste uuringute ja usaldusväärsete tõendusmaterjalide puudumine kolistiini kombinatsioonravimite täiendava väärtuse kohta võrreldes monoterapiaga ning mõistliku kasutamise põhimõtete ja farmatseutiliste fikseeritud kombinatsioonide kohta kehtestatud veterinaarravimite suunise (EMEA/CVMP/83804/2005) puudulik järgimine viib järeldusele, et kolistiini kombinatsioonravimite kasutamine veterinaarmeditsiinis ei ole põhjendatud.

### **Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine ning järeldused**

Kõnealuse menetlusega taotleti veterinaarravimite komiteelt kõigi nende veterinaarravimite müügilubade läbivaatamist, mis sisaldavad kolistiini kombinatsioonis teiste antimikroobsete ainete ja on ette nähtud suukaudseks manustamiseks toiduloomadele, et tagada aine vastutustundlik kasutamine loomatervise kaitsmisel ja piirata võimalikku rahvaterviseriski tulevikus.

Tunnistatakse, et kolistiini kombinatsioonravimid võivad olla tõhusad mõlema toimeaine suhtes tundlike *E. coli* tüvede põhjustatud gastrointestinaalsete haiguste raviks ja metafülaktikaks põrsastel, kodulindudel, vastündinud vasikatel ja lammastel eeldusel, et annust ja ravikestust kohandatakse lähtuvalt veterinaarravimite komitee varem antud soovitudele. Siiski ei suudetud tõendada kolistiini kombinatsioonravimite paremust võrreldes monoterapiaga ega tuvastatud meetmeid, mille abil vähendada kindlakstehtud potentsiaalset rahvatervise riski, sest ka kolistiini kombinatsioonravimite piiratud kasutamist peeti kolistiini tarbetuks kasutamiseks.

Olles arvesse võtnud kõiki kirjalikult esitatud andmeid, oli veterinaarravimite komitee arvamisel, et kõigi nende veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaal, mis sisaldavad kolistiini kombinatsioonis teiste antimikroobsete ainete ja on ette nähtud suukaudseks manustamiseks toiduloomadele, on kliinilise tähtsuse puudumise tõttu negatiivne ja kolistiini üleekspositsiooni arvestades võivad kolistiinivastase resistentsuse tekke kiirenemise tõttu tekitada potentsiaalse riski looma- ja inimtervisele.

Seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee tühistada kõigi nende suukaudsete veterinaarravimite müügiload, mis sisaldavad kolistiini kombinatsioonis teiste antimikroobsete ainete ja on ette nähtud suukaudseks manustamiseks toiduloomadele.

### **Müügilubade tühistamise alused**

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee oli arvamisel, et müügilubade hoidjad ei esitanud kliiniliste uuringute või muude teaduslikult aktsepteeritavate uuringutena veenvaid andmeid, mis kirjeldaksid kliinilisi



situatsioone, milles kolistiini kombinatsioonravimid on monoteeraapia ravimitega võrreldes ELis toiduloomadel hädavajalikud;

- veterinaarravimite komitee oli arvamisel, et ka kolistiini kombinatsioonravimite piiratud kasutamine suurendab kolistiini tarbetut kasutust ja võib potentsiaalselt soodustada antibiootikumiresistentsuse teket;
- veterinaarravimite komitee oli arvamisel, et antibiootikumiresistentsuse teket kolistiini vastu peetakse riskiks inimtervisele, sest kolistiini kasutatakse inimtervishoius viimase ravivõimalusena spetsiifiliste äärmiselt ravimresistentsete bakteriaalsete infektsioonide ravi kontekstis;
- veterinaarravimite komitee järeldas, et kõigi kolistiini ja teiste antimikroobsete ainete kombinatsiooni sisaldavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski suhte hinnang on negatiivne ja need ravimid võivad olla inimtervisele potentsiaalselt ohtlikud;

soovitas veterinaarravimite komitee tühistada kõigi I lisas viidatud suukaudseks manustamiseks ette nähtud kolistiini ja teiste antimikroobsete ainete kombinatsiooni sisaldavate veterinaarravimite müügiload.