

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, putova primjene i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Bugarska	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	oksitetraciklin hidroklorid kolistin sulfat	5.0 g 3 500 000 UI	Oralna otopina	Pilići i svinje	Oralna primjena
Bugarska	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	trimetoprim kolistin sulfat	3.75 g 50 MIU	Oralni prašak	Pilići, zečevi, svinje, telad i janjad	Oralna primjena
Hrvatska	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	trimetoprim kolistin sulfat	3.75 g 50 MIU	Oralni prašak	Telad, janjad, kozlići, prasad, perad i zečevi	Oralno
Hrvatska	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	enrofloksacin kolistin sulfat	100 g 41.67 g	Oralna otopina	Pilići, purani	Oralno
Cipar	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)	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	100 mg 500,000 I.U.	Prašak za oralnu otopinu	Telad, ovce, koze, svinje, ždrebad, pilići, purani (bez slojeva)	Primjenjivati dozu podijeljenu u dvije primjene na dan, otopljenu u vodi za piće ili u mlijeku.

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Cipar	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	11.48 g 4.00 g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	Premiks za ljekovitu hranu za životinje u obliku netopivog praška koji se primjenjuje oralno, pravilno pomiješan u krutoj hrani za životinje.
Češka Republika	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prašak za oralnu otopinu za primjenu u vodi za piće ili hrani za životinje	Svinje, pilići (tovni)	Oralno
Češka Republika	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prašek pro přípravu perorálního roztoku	kolistin sulfat spiramicin adipat	500 000 IU 650 000 IU	Prašak za oralnu otopinu	Telad, prasad, ždrebad, pilići	Oralno
Češka Republika	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	trimetoprim kolistin sulfat	37.5 mg 500 000 IU/g	Prašak za oralnu otopinu	Pilići	Oralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Češka Republika	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	Oralno
Francuska	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	kolistin sulfat spiramicin adipat	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Prašak za oralnu primjenu	Goveda, svinje, perad	Oralna primjena
Francuska	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	ampicilin trihidrat kolistin sulfat	25 mg/g 0.075 MIU/g	Prašak za oralnu primjenu	Svinje, telad	Oralna primjena
Francuska	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	ampicilin trihidrat kolistin sulfat	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tableta	Telad	Oralna primjena
Francuska	VETOQUINOL Magny Verinois 70200 Lure France	COLIDIARYL	kolistin sulfat eritromicin estolat	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Prašak za oralnu primjenu	Janjad, koze, prasad, ždrebad, telad	Oralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Francuska	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	kolistin sulfat trimetoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Prašak za oralnu primjenu	Janjad, koze, zečevi, svinje, telad, perad	Oralna primjena
Francuska	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	kolistin sulfat skopolamin sulfaguanidin	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Oralna pasta	Ždrebad, telad	Oralna primjena
Francuska	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	kolistin sulfat sulfagvanidin	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tableta	Janjad, koze, telad	Oralna primjena
Francuska	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	kolistin sulfat neomicin sulfat	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Prašak za oralnu primjenu	Janjad, koze, zečevi, svinje, telad, perad	Oralna primjena
Francuska	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	kolistin sulfat oksitetraciklin hidroklorid	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, telad	Oralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Francuska	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	ampicilin trihidrat kolistin sulfat	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Prašak za oralnu primjenu	Janjad, koze, telad, perad	Oralna primjena
Francuska	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	kolistin sulfat sulfadimetoksin	700 000 IU/g 210 mg/g	Premiks	Janjad, telad	Oralna primjena
Francuska	VETOQUINOL Magny Verinois 70200 Lure France	SEPTOTRYL-COLISTINE	kolistin sulfat sulfametoksipiridazin	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tableta	Janjad, psi, ždrebad, telad	Oralna primjena
Mađarska	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	amoxicilin trihidrat kolistin sulfat	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje, pilići	Primjena u vodi za piće
Mađarska	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	amoxicilin trihidrat kolistin sulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	Primjena u hrani za životinje

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Mađarska	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	trimetoprim kolistin sulfat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Prašak za oralnu otopinu	Goveda (telad), ovce (janjad), svinje i pilići, zečevi, koze	Primjena u vodi za piće
Italija	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	115 mg/g 40 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići (osim kokoši nesilica)	Oralno
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	Oralno
Italija	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	115 g/kg 40 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	Oralno
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	doksiciklin hiklat kolistin sulfat	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, zečevi	Oralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Italija	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići (osim kokoši koje nesu jaja za prehranu ljudi)	Oralno
Italija	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Prašak za oralnu otopinu	Telad, ovce i koze, svinje, poniji, pilići, purani (isključujući pure)	Oralno
Italija	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	500 mg/g 200 mg/g	Oralni prašak za primjenu u vodi za piće ili tekućoj hrani za životinje	Telad, svinje, pilići (osim kokoši nesilica), purani	Oralno
Italija	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	neomicin sulfat kolistin sulfat	200 mg/g 20 000 IU/g	Oralni prašak, za primjenu u vodi za piće ili tekućoj hrani za životinje	Telad, prasad, tovni pilići i purani	Oralno
Italija	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	100 mg/g 40 mg/g	Oralni prašak	Svinje	Oralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Italija	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	100 mg/g 800 000 IU/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići (osim kokoši koje nesu jaja za prehranu ljudi)	Oralno
Latvija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	enrofloksacin kolistin sulfat	100 g 41.67 g	Otopina za oralnu primjenu	Pilići, purani	Oralna primjena
Litva	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Oralna otopina topiva u vodi	Svinje, pilići	Oralno
Litva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	trimetoprim kolistin sulfat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Oralni prašak	Telad, janjad, kozlići, prasad, perad i zečevi	Oralno
Litva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	spiramicin adipat kolistin sulfat	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Oralni prašak	Telad, janjad, kozlići, ždrebad, prasad, perad i zečevi.	Oralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Luksemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	eritromicin estolat kolistin sulfat	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Prašak za oralnu primjenu	Janjad, koze, prasad, ždrebac, telad	Oralna primjena
Luksemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL-COLISTINE	kolistin sulfat sulfametoksipiridazin	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tableta	Janjad, psi, ždrebac, telad	Oralna primjena
Nizozemska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	Prašak za oralnu primjenu putem vode za piće	Svinje	Oralno, putem vode za piće
Poljska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje	Oralna primjena
Poljska	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	100 mg/g 500 000 IU/g	Prašak za primjenu u vodi za piće ili u mlijeku	Goveda, pilići, svinje	Oralna primjena
Poljska	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prašak za oralnu otopinu	Pilići, svinje	Oralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Poljska	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	spiramicin adipat kolistin sulfat	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Goveda, pilići, svinje	Oralna primjena
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	ampicilin trihidrat kolistin sulfat	0.7 g 1 500 000 IU	Prašak za oralnu suspenziju za primjenu u vodi za piće	Telad i janjad	Oralno
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	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	116 g/kg 40 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	Oralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
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)	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	100 mg/g 40 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje i pilići (osim nesilica)	Oralno
Rumunjska	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	doksiciklin hiklat kolistin sulfat	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premiks	Svinje	Pomiješano s hranom za životinje
Rumunjska	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	Premiks	Svinje	Pomiješano s hranom za životinje
Rumunjska	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	trimetoprim kolistin sulfat	37.5 mg 500 000 IU	Prašak za oralnu otopinu	Telad, janjad, kozlići, svinje, zečevi i perad	Oralna primjena u vodi za piće ili tekućoj hrani za životinje
Rumunjska	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	oksitetraciklin hidroklorid kolistin sulfat	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tablete	Perad (lještarke, guske i patke)	Pojedinačna oralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Rumunjska	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje, pilići	Oralna primjena u vodi za piće
Slovačka	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Oralni prašak	Svinje, telad, perad (pilići, purani), golubovi	Oralna primjena, nakon dodavanja u hranu za životinje
Slovačka	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	Oralna primjena, nakon dodavanja u hranu za životinje
Slovačka	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	amoksicilin trihidrat kolistin sulfat	575 mg/g 81 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje, telad, perad (pilići, purani), golubovi	Oralna primjena putem vode za piće
Slovačka	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	kolistin sulfat sulfadimidin natrij trimetoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Prašak za oralnu otopinu	Tovni pilići, svinje, zečevi, telad	Oralna primjena putem vode za piće
Slovačka	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	klortetraciklin hidroklorid kolistin sulfat	120 mg/g 120 000 IU/g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje, telad, perad (pilići)	Oralna primjena putem vode za piće

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Španjolska	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	ampicilin trihidrat kolistin sulfat	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Oralni prašak	Janjad	Primjena u vodi za piće
Španjolska	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	neomicin sulfat kolistin sulfat	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Otopina za primjenu u vodi za piće	Svinje za tov	Primjena u vodi za piće

Prilog II.

**Znanstveni zaključci i razlozi za povlačenje odobrenja za
stavljanje lijeka u promet**

Cjelokupan sažetak znanstvenog vrednovanja svih veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s drugim antimikrobnim tvarima za oralnu primjenu (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Kolistin je kationski, višekomponentni lipopeptidni antibakterijski agens dobiven iz kultura *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. U veterinarskoj medicini obično se primjenjuje kao sulfatna sol za oralne pripravke te kao metansulfonat za parenteralnu primjenu. Pripada terapijskom razredu polimiksina te je istovjetan polimiksinsu E. Kolistin se upotrebljava za liječenje i sprječavanje bolesti uzrokovanih osjetljivim bakterijama (npr. *Escherichia coli*) u svinja, peradi, zečeva, goveda, ovaca i koza. Kombinacije kolistina s drugim antimikrobnim lijekovima dostupne su za skupno liječenje gastrointestinalnih i respiratornih infekcija u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane u nekim europskim državama članicama. Također su dostupni proizvodi za parenteralnu, intramamarnu i intrauterinu primjenu, koji nisu unutar područja ovoga postupka upućivanja. Kolistin se također upotrebljava u humanoj medicini.

S obzirom na povećanje bakterijske rezistencije na antimikrobne tvari, trenutačno se na razini EU-a i na međunarodnoj razini vode rasprave o tome kako tu pojavu obuzdati i smanjiti na najmanju moguću mjeru radi dobrobiti zdravlja ljudi i životinja. Na zahtjev Europske komisije CVMP i CHMP usvojili su u srpnju 2013. znanstveni savjet i detaljna razmatranja o kolistinu¹. U tom su savjetu kritički preispitane informacije o uporabi kolistina u životinja za proizvodnju hrane u EU-u, njegovim učincima na razvoj rezistencije na ovu kategoriju antimikrobnih agensa u bakterijskih vrsta koje su važne za zdravlje ljudi i životinja te mogućem utjecaju na zdravlje ljudi i životinja.

U opisu kolistina kao presudnog antimikrobika u humanoj medicini u savjetu je naznačeno sljedeće:

„Nije zabilježen prijenos rezistencije na mobilne genetičke elemente (kao što su plazmidi) između bakterija ili sa životinja na ljude.“

*„Međutim, ozbiljne bolničke infekcije uzrokovane gram-negativnim bakterijama rezistentnima na više lijekova sada imaju za posljedicu visoki morbiditet i mortalitet u čovjeka. Stoga je danas kolistin posljednje moguće rješenje u humanoj medicini u kontekstu liječenja infekcija uzrokovanih bakterijama *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* i *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) rezistentnima na više lijekova, kod kojih mortalitet može biti iznimno visok.“*

U pogledu kombinacija kolistina s drugim antimikrobicima, u savjetu se navodi da je „potrebno preispitati odobrenja za stavljanje na tržište za ove proizvode te da, ako se ne može pružiti ispravno opravdanje da je kombinacija u skladu s načelima odgovorne uporabe, kombinaciju proizvoda treba povući s tržišta.“

Uzimajući u obzir znatan broj proizvoda koji sadržavaju kolistin odobrenih u EU-u, smatralo se primjerenim pri procjeni sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadržavaju kolistin slijediti postupni pristup temeljen na riziku. S obzirom na informacije dostupne u izvješćima u okviru EMA-inog

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

projekta europskog nadzora potrošnje veterinarskih antimikrobnih sredstava EMA-e² o prodaji antimikrobnih sredstava, broju odobrenja za stavljanje lijeka u promet po farmaceutskom obliku / putu primjene i načinu primjene, proizvode koji sadržavaju samo kolistin i koji se primjenjuju oralnim putem (skupno liječenje) smatralo se prioritarnima.

U svibnju 2014. Europska komisija pokrenula je postupak upućivanja na temelju članka 35. Direktive 2001/82/EZ za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju kolistin kao jedinu djelatnu tvar za oralnu primjenu za životinjske vrste koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane (EMA/V/A/106). Postupak je zaključen te je 16. ožujka 2015. Europska komisija donijela Odluku³ kojom se ograničavaju indikacije, ciljane vrste i trajanje liječenja za dotične proizvode te kojom se informacijama o proizvodu dodaju upozorenja o opreznoj uporabi.

U prethodno navedenoj Odluci Komisije navedeno je da u skladu s dogovorenim postupnim pristupom „kombinacije kolistina s drugim antimikrobicima te neoralna primjena proizvoda koji sadržavaju kolistin mogu biti sljedeće pitanje koje će se riješiti nakon dovršetka ovog postupka upućivanja.”

Prema prethodno navedenim zabrinjavajućim podacima te u skladu s preporukama sadržanima u znanstvenom savjetu EMA-e/CVMP-a/CHMP-a Europskoj komisiji, od Odbora je zatraženo da kao sljedeći korak preispita odobrenja za stavljanje na tržište svih veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s drugim antimikrobicima za oralnu primjenu za vrste koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane kako bi se osigurala odgovorna uporaba tvari u cilju zaštite zdravlja životinja i ograničavanja mogućnosti nastanka rizika za javno zdravlje u budućnosti.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Uvod

Bakterijsko djelovanje kolistina (i polimiksina B) posljedica je međudjelovanja s dvovalentnim kationima vanjske bakterijske membrane, što prouzročuje poremećaj stanične strukture, istjecanje staničnog sadržaja te staničnu lizu⁴. Širok spektar djelovanja kolistina u borbi protiv gram-negativnih bakterija uključuje vezanje na lipid A, uporište za lipopolisaharid te glavni sastojak vanjske membrane brojnih bakterija⁵. Polimiksini su aktivni osobito u borbi protiv širokog raspona gram-negativnih bacila (npr. *E. coli*, *Salmonella spp.* i *P. aeruginosa*), uključujući bacile koji pokazuju karbapenemsku rezistenciju, kao i određene bacile *Mycobacterium spp.* Polimiksini nemaju klinički korisno djelovanje u borbi protiv gram-pozitivnih bakterija, gram-negativnih koka, anaeroba i molikuta, uključujući *Mycoplasma spp.*⁶. Osim toga, kolistinu nedostaje terapijsko djelovanje u borbi protiv rezistentnih vrsta, uključujući rodove *Serratia*, *Stenotrophomonas* i *Proteus*⁷.

Kolistin se od 1950-ih godina primjenjuje u humanoj i veterinarskoj medicini⁸. Terenska su ispitivanja pokazala da se danas za životinje koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane u EU-u/EGP-u kolistin primjenjuje ponajprije u svinja, uključujući skupna liječenja i sprečavanje proljeva prouzročenog

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.

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.

bakterijama *E. coli* i *Salmonella spp.*, kao prvi odabir u liječenju neonatalnog proljeva prouzročeno bakterijom *E. coli* u prasadi⁹ i teladi¹⁰, kao i u liječenju blage kolibaciloze u peradi¹¹. U vezi s ukupnom težinom životinja kod kojih je prisutan rizik liječenja diljem 26 zemalja EU-a/EGP-a, a za koje su bili dostupni¹² podaci o prodaji veterinarskih proizvoda, polimiksini su bili peta po redu skupina najprodavanijih antimikrobika (6 %), nakon tetraciklina (37 %), penicilina (24 %), sulfonamida (10 %) i makrolida (7 %). Velika većina potrošnje polimiksina u životinja za proizvodnju hrane odnosi se na oralnu primjenu kolistina, u mnogim različitim oblicima (npr. premiks, prašak, oralna otopina). Prodaja kombinacija proizvoda s kolistinom predstavljala je manje od 10 % cjelokupne prodaje kolistina (ESVAC, neobjavljeni podaci).

Nedavni globalni porast gram-negativnih bakterija u humanoj medicini koje su rezistentne na više lijekova, prošireno rezistentne i rezistentne na sve lijekove¹³ prisilio je kliničare na ponovno uvođenje toksičnog sustavnog liječenja kolistinom u obliku manje toksičnog neaktivnog prolijeka, kolistina metan sulfonata, kao posljednjeg rješenja antimikrobika za infekcije takvim bakterijama koje su često uzrok infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi¹⁴. Humane infekcije takvim visoko rezistentnim bakterijama povezane su s većim morbiditetom i mortalitetom bolesnika, većim troškovima i duljim bolničkim liječenjem¹⁵. Stoga se kolistin ponovno pojavio kao posljednje rješenje za terapijsku opciju u liječenju infekcija izazvanih MDR-om, XDR-om i PDR-om, gram-negativnim bacilima koji fermentiraju laktozu i koji ne fermentiraju laktozu, uključujući *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Zahvaljujući novom statusu kolistina kao presudnog proizvoda u humanoj medicini, potrebno je provesti ponovnu procjenu utjecaja koji na javno zdravlje ima trenutačna ili buduća uporaba proizvoda kolistina u životinja. To je podržala nedavna *ad hoc stručna* skupina EU-a o antimikrobnoj rezistenciji (AMEG) te postupak upućivanja u skladu s člankom 35. o veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadržavaju kolistin kao jedinu djelatnu tvar za oralnu primjenu. Situacija u Europi se time uvelike promijenila jer se kolistin tradicionalno upotrebljavao samo u veterinarskoj medicini i nije bio od presudne važnosti za zdravlje ljudi.

Prethodni zaključci CVMP-a koji se primjenjuju na kombinirane proizvode kolistina

U prethodno navedenom postupku upućivanja u skladu s člankom 35. (EMA/V/A/106) za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju kolistin kao jedinu djelatnu tvar za oralnu primjenu za vrste koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane CVMP je donio određene zaključke (opisane u nastavku) o nekim indikacijama, doziranjima i ciljanim vrstama, koji se također mogu primijeniti na kombinirane proizvode koji sadržavaju kolistin.

U tom postupku nisu bili predstavljeni podaci ili dokazi za indikaciju salmoneloze u bilo kojoj ciljanoj vrsti. Posebni programi nadzora za salmonelozu u životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane provedeni su u svim zemljama EU-a. Nakon postupka upućivanja u skladu s člankom 35. za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju kolistin kao jedinu djelatnu tvar (EMA/V/A/106) kolistin se više ne preporučuje za liječenje gastrointestinalnih infekcija prouzročениh bakterijom *Salmonella spp.* zbog negativne procjene koristi i rizika. Isto se primjenjuje na kombinirane proizvode

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.

koji sadržavaju kolistin za indikacije za bakteriju *Salmonella spp.* Utvrđeni rizik za javno zdravlje jest da liječenje kliničkih ili subkliničkih infekcija bakterijom *Salmonella* radi smanjenja broja bakterija može ometati programe nadzora EU-a¹⁶, čime se ugrožava javno zdravlje i sigurnost hrane. Također, neke podvrste bakterije *Salmonella* smanjile su osjetljivost na kolistin. Najnovijim je dokumentom utvrđen još jedan rizik proizvoda koji sadržavaju kolistina i bakterije *Salmonella spp.*¹⁷. Naime, u zemljama EU-a s poznatim višim potrošnjama proizvoda koji sadržavaju kolistin distribucije minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) bile su više za izolate bakterije *Salmonella spp.* iz svinja i pilića, pri čemu je njih 77 % bilo razvrstano kao rezistentno. Bakterija *Salmonella spp.* s povišenim MIK-ovima na kolistin može predstavljati rizik za javno zdravlje.

Prethodnim postupkom upućivanja u skladu s člankom 35. potvrđena je doza od 100 000 IU kolistina na kg tjelesne težine na dan za telad, janjad i svinje te doza od 75 000 IU kolistina na kg tjelesne težine na dan u peradi tijekom 3 – 5 uzastopnih dana. Nadalje, postignuta je suglasnost o opravdanosti preporučene doze od 50 000 IU na kg tjelesne težine na dan. U ovom upućivanju u skladu s člankom 35. kod nekoliko veterinarsko-medicinskih kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin utvrđene su doze kolistina manje od 50 000 IU na kg tjelesne težine. Nije pruženo nijedno kliničko ispitivanje ili opravdanje za doziranje manje od potrebnoga koje bi predstavljalo rizik za javno zdravlje promicanjem bakterija rezistentnih na kolistin.

Neki od proizvoda obuhvaćenih ovim postupkom upućivanja namijenjeni su za primjenu u ždrebadi. Gastrointestinalna infekcija prouzročena bakterijom *E. coli* (kolibaciloza) nije priznata klinička bolest u ždrebadi ili odraslih konja. Kolibaciloza nije izraz koji se upotrebljava u liječenju konja, nego izraz koji se upotrebljava u liječenju svinja, peradi i preživača. Kolibaciloza je definirana kao infekcija debelog crijeva prouzročena enterobakterijom, osobito bakterijom *E. coli*, koja rezultira manifestacijom bolesti, obično proljevom i ostalim manifestacijama u peradi. Sepsa prouzročena bakterijom *E. coli* priznata je bolest u neonatalne ždrebadi koja katkad, između ostalih simptoma, može imati za posljedicu proljev. Trenutačna znanstvena literatura ne podupire primjenu kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin u ždrebadi jer bi njihova primjena mogla poremetiti ravnotežu gastrointestinalne mikroflore, dovodeći do dobro poznatog smrtonosnog kolitisa povezanoga s antimikrobicima, koji se obično povezuje s bakterijom *Clostridium difficile*. Stoga se smatra da primjena kolistina u ždrebadi predstavlja ozbiljan rizik za sigurnost ciljanih životinja te se ždrebadi ne može podržati kao ciljani životinjska vrsta za kombinirane proizvode koji sadržavaju kolistin. Rizik utvrđen zadržavanjem ove indikacije jest da promiče liječenje nepoznate kliničke bolesti, dovodeći do neuspješnog liječenja jer liječenje kombinacijom kolistina ne utječe na pravi uzrok (npr. virusni uzrok, druge bakterije, protozoi, paraziti). U tim slučajevima neuspješna liječenja mogu ugroziti zdravlje ždrebadi. Isti je zaključak donesen u nedavnom postupku upućivanja u skladu s člankom 35. o proizvodima za oralnu monoterapiju kolistinom.

Opravdanje kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin

Podaci proizvođača, znanstveni referentni izvori i stručna izvješća dostavljena u ovome postupku upućivanja u skladu s člankom 35. idu u prilog određenim indikacijama nekih od proizvoda obuhvaćenih ovim postupkom. Osim toga, od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatraženo je da opravdaju prednosti primjene kombiniranog proizvoda koji sadržava kolistin u odnosu

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

na primjenu monoterapije u liječenju predmetnih stanja, osobito uzimajući u obzir smjernice CVMP-a o farmaceutskim fiksnim kombiniranim proizvodima¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Kad je riječ o negastrointestinalnim indikacijama, postoje zabrinutosti o nedostatku opravdanja za kombinirane proizvode koji sadržavaju kolistin. Razlog je tomu činjenica da se kolistin nakon oralne primjene ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta te stoga ne pridonosi cjelokupnoj terapijskoj učinkovitosti za te indikacije. Za negastrointestinalne indikacije ne mogu se utvrditi valjana terapijska načela te stoga kombinacija ne nudi prednost pred svojim djelatnim tvarima kada se primjenjuju kao proizvodi s jednom tvari, kao što je opisano u smjernicama CVMP-a o farmaceutskim proizvodima s fiksnim kombinacijama (EMA/CVMP/83804/2005). Krajnji je rezultat nepotrebna primjena kolistina. S obzirom na nedavnu ključnu važnost kolistina u humanoj medicini, primjena u veterini može se opravdati samo u okviru načela o opreznoj uporabi, što nije slučaj za kombinirane proizvode koji sadržavaju kolistin za negastrointestinalne indikacije. To osobito zabrinjava kad je riječ o određenim kombiniranim proizvodima koji sadržavaju kolistin (npr. kolistin i neomicin ili kolistin i oksitetraciklin) u kojima se djelatne tvari ne apsorbiraju, a proizvodi su trenutačno odobreni za indikacije negastrointestinalnog trakta.

Kad je riječ o indikacijama za gastrointestinalni trakt, također postoje zabrinutosti jesu li kombinirani proizvodi koji sadrže kolistin u prednosti pred monoterapijom. Primjerice, trenutačni status za odgovarajuće gram-negativne gastrointestinalne patogene (npr. *E. coli*) u EU-u jest da su MIK-ovi na kolistin vrlo niski, a koncentracije kolistina u debelom crijevu vrlo visoke (npr. 20 puta veće od MIK-a), tako da bi za ove indikacije mogao biti dovoljan proizvod za monoterapiju. Većina kliničkih ispitivanja dostupna u ovom postupku upućivanja u skladu s člankom 35. dokazala je da proizvodi za monoterapiju dijele jednaku učinkovitost kao i kombinirani proizvodi koji sadrže kolistin. Argumenti za polimikrobne infekcije bili su uglavnom teorijski te su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet o njima raspravljali samo u odnosu na respiratorne i kožne indikacije. Kao što je prethodno navedeno, to ne predstavlja kliničku važnost za kombinirane proizvode koji sadrže kolistin jer se kolistin ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i stoga nikada neće sudjelovati u borbi protiv polimikrobnih infekcija u ostalim ciljanim tkivima. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu utvrdili polimikrobne gastrointestinalne infekcije za životinjske vrste i indikacije navedene za svoje lijekove. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet utvrdili su da se istodobne gastrointestinalne bolesti koje se povezuju s bakterijom *E. coli* javljaju kao komplikacije izvorne gastrointestinalne bolesti putem izravnog sustavnog širenja ili imunosupresije. Nisu omogućena posebna klinička ispitivanja za invazivnu bakteriju *E. coli*, sekundarnu u odnosu na gastrointestinalnu bolest. Stoga nije poznato ima li za ovu indikaciju kombinirani proizvod dodanu vrijednost pred proizvodom za monoterapiju. Također, nije jasno je li u vrijeme sustavnih komplikacija uzrokovanih kolibacilozom glavna klinička bolest i dalje gastrointestinalna bolest ili sustavne komplikacije. Ne može se utvrditi poseban razlog za potrebom kombiniranog proizvoda koji sadržava kolistin za životinje koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane u EU-u, uz poboljšanje djelovanja (sinergijsko ili zbrojno djelovanje) ili širenje spektra djelovanja. Stoga je CVMP zaključio da se nijedna gastrointestinalna indikacija ne može podržati za kombinirane proizvode koji sadržavaju kolistin.

Nekoliko nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet utvrdilo je antimikrobnu sinergiju *in vitro*, a znanstvena su je izdanja podržala na temelju smanjenja MIK-a za ciljane patogene u prisutnosti kombinacije kolistina te smanjenja indeksa za frakcijske inhibitorne koncentracije. Međutim, ta ispitivanja *in vitro* nisu pouzdana jer glavni problem s primjenom metoda osjetljivosti za utvrđivanje učinkovitosti kombinacija kolistina u borbi protiv bakterija *in vitro* jest upitna točnost dostupnih različitih tehnika kao što su mikrodilucija u bujonu, dilucija u agaru i Etest, i to zbog kationskih

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

svojstava kolistina¹⁹. Zbog tih se pitanja provodi pregled trenutačne kliničke točke prekida Europskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti za enterobakterije. Ispitivanje difuzije diska rutinski se primjenjuje diljem svijeta, no rijetko je pouzdano zbog nemogućnosti redovite difuzije kolistina u agaru i proizvodnje dosljednog koncentracijskog gradijenta. To znači da uz nedostatak međunarodnih standardnih tehnika za ispitivanje osjetljivosti kolistina za kombinacije kolistina ne postoje dogovoreni standardi za *in vitro* sinergijsko ocjenjivanje. Nisu dostupni objavljeni podaci koji su utvrdili mehanizam kojim može doći do sinergizma za kombinacije kolistina. Nadalje, klinička važnost sinergije s kombinacijama kolistina vrlo je upitna jer su koncentracije samog kolistina u debelom crijevu mnogo više od MIK-a (npr. 20 puta više od MIK-a) za bakteriju *E. coli* i ostale bakterije, kao monoterapija, pa stoga nema klinički dodane vrijednosti za *in vitro* sinergiju kombinacija kolistina. Koncepti sinergije kombinacije kolistina od veće su važnosti u humanoj medicini jer se male doze kolistina ubrizgavaju parenteralno s drugim antimikrobnim lijekovima kako bi se izbjegla toksičnost.

Zaključno, kombinirani proizvodi koji sadržavaju kolistin namijenjeni su za rješavanje različitih kliničkih potreba za monoterapijskim proizvodima. Te dodatne kliničke potrebe mogu uključivati širi spektar antimikrobne pokrivenosti u tijelu kako bi se antimikrobna pokrivenost proširila na ostatak tijela te na gastrointestinalni trakt (npr. gastrointestinalna infekcija plus sepsa) ili kako bi došlo do dodatne antimikrobne pokrivenosti unutar gastrointestinalnog trakta zbog olakšavajućih okolnosti (npr. antimikrobne rezistencije ili polimikrobnih infekcija). U vezi s time nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu pružili uvjerljive podatke u pogledu kliničkih ispitivanja ili drugih znanstveno prihvatljivih ispitivanja, kao što su klinički scenariji u kojima su u usporedbi s monoterapijskim proizvodima kombinirani proizvodi koji sadržavaju kolistin ključni za životinje koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane u EU-u.

3. Procjena koristi i rizika

Procjena koristi

Veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s drugim antimikrobnim tvarima za oralnu primjenu za vrste koje proizvode hranu predstavljaju antimikrobi koji se uobičajeno primjenjuju u veterinarskoj medicini. Naprezanja u novorođenčadi i naprezanja povezana s odbijanjem u životinja za proizvodnju dovode do disbakterioze i proljeva prouzročenog bakterijom *E. coli*, a to se dvoje klinički čini sličnim. Zarazniji sojevi koji rezultiraju ozbiljnijom bolešću mogu dalje dovesti do sepse i/ili imunosupresije s posljedicom bolesti više organa ili polimikrobnih infekcija. Smatra se da kombinirani proizvodi koji sadržavaju kolistin imaju ulogu u ovim složenijim bolestima povezanim s proizvodnjom, a za neke su kombinacije dostupna klinička ispitivanja koja su pokazala učinkovitost za neka stanja. Osim toga, farmakovigilancijski podaci pokazali su da za kombinirane proizvode koji sadržavaju kolistin nema izvješća o nedostatku učinkovitosti.

Nekoliko znanstvenih izvješća i EU-ovi podaci o nadzoru¹⁷²⁰ pokazali su neprekidnu vrlo nisku razinu rezistencije na kolistin u životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane, kao i smanjene razine rezistencije na nekoliko drugih antimikrobnih sredstava koji se primjenjuju u kombiniranim proizvodima koji sadržavaju kolistin, unatoč širokoj primjeni tih proizvoda nekoliko godina.

Procjena rizika

U proteklih pet godina došlo je do znatnije promjene u pogledu važnosti kolistina u humanoj i veterinarskoj medicini: kolistin je od molekule koja se primjenjuje samo u veterinarskoj medicini

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.

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.

postao presudna molekula u humanoj medicini. Uz obnovljenu primjenu kolistina u humanoj medicini, osobito kao posljednje rješenje u terapijskoj opciji za liječenje infekcija prouzročenih gram-negativnim bacilima koji fermentiraju laktozu i koji ne fermentiraju laktozu, a koji su rezistentni na više lijekova (MDR), prošireno rezistentni (XDR) i rezistentni na sve lijekove (PDR), uključujući bacile *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*, s nastavljanim veterinarske primjene tvari moguće su zabrinutosti za javno zdravlje. Sve donedavno smatralo se da su zabrinutosti za javno zdravlje male zbog poznatih karakteristika rezistencije na kolistin utvrđenih u veterinarskoj medicini, uključujući činjenicu da su te bakterije rezistentne na kolistin rijetke, da posjeduju samo neprenosive genetske elemente na druge bakterije i da su nestabilne, što znači da bakterije rezistentne na kolistin ne opstaju. Povijesno gledajući, smatralo se da ta nestabilnost rezistencije na polimiksin i izostanak horizontalnog prijenosa gena tih mutacija smanjuju rizik brzog širenja rezistencije na kolistin²¹. Međutim, važno je napomenuti da stabilna rezistencija na subkliničkoj razini (heterorezistencija) može ostati nezapažena konvencionalnim tehnikama kultura/osjetljivosti²². Biofilmovi su zaštitni slojevi oko bakterija koji se, primjerice, stvaraju u probavnom traktu kao zajednice mukoznog biofilma²³. Sve donedavno rezistencija na polimiksin uključivala je samo mutacije kromosoma, ali nikad nije zabilježena putem horizontalnog prijenosa gena. Tijekom rutinskog projekta nadzora antimikrobne rezistencije u nametničkoj bakteriji *E. coli* iz životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane u Kini ispostavilo se da je rezistencija na polimiksin pojedinačna zbog gena *mcr-1* posredovanog plazmidom²⁴. Nadalje, to prenošenje *mcr-1* u izolate bakterije *E. coli* također je pronađeno u 78 (15 %) od 523 uzorka proizvoda od sirovog mesa te 166 (21 %) od 804 životinjska uzorka tijekom razdoblja 2011. – 2014. Ova pojava gena *MCR-1* u životinja i bakterija koje se odnose na ljude najavljuje prodor posljednje skupine antibiotika, polimiksina, prenosivom rezistencijom posredovanom plazmidima. Nakon otkrića u Kini *MCR-1* rezistencija na kolistin posredovana plazmidima prijavljena je u brojnim zemljama diljem svijeta. Stoga više nije slučaj da bakterije rezistentne na kolistin nisu povezane s javnim zdravljem, a primjer iz Kine pokazuje da se rezistencija gena *mcr-1* na kolistin može pojaviti u životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane i proizvodima od mesa te da potencijalno predstavljaju rizik za javno zdravlje.

Primjena kombiniranih proizvoda predstavlja rizik od nepotrebne primjene kolistina u slučajevima u kojima nije pokazana dodatna prednost pred primjenom samo jedne tvari.

U ovom postupku upućivanja nije provela procjena kakvoće, sigurnosti ciljanih životinja, sigurnosti za korisnike, rizika za okoliš i ostataka.

Mjere za upravljanje rizikom ili za smanjivanje rizika

S obzirom na ponovne primjene kolistina u humanoj medicini i njegove važnosti za javno zdravlje, nužno je osigurati opreznu uporabu tvari u veterinarskoj medicini kako bi se izbjeglo povećanje antimikrobne rezistencije. U prethodnom postupku upućivanja u skladu s člankom 35. za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju kolistin za oralnu primjenu Odbor je postigao suglasnost oko usklađene indikacije, ograničenja liječenja u trajanju do sedam dana i rečenica upozorenja o opreznoj uporabi.

Ista razmatranja koja se uzimaju u obzir za monoterapijske proizvode također se primjenjuju na proizvode koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s drugim antimikrobnim tvarima. Indikacije za sprečavanje i profilaksu više se ne mogu opravdavati. U prilog tvrdnjama o sprečavanju i profilaksi nisu pruženi podaci proizvođača niti valjana opravdanja. Također, nisu pruženi podaci proizvođača niti

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.

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

valjana opravdanja u prilog indikacija za bakteriju *Salmonella spp.* Gastrointestinalna infekcija prouzročena bakterijom *E. coli* (kolibaciloza) nije priznata klinička bolest u ždrebadi ili odraslih konja i nisu dostavljeni podaci koji bi govorili u prilog primjeni kolistina u ždrebadi, stoga je potrebno ukloniti ovu ciljane vrstu. Negastrointestinalne indikacije smatraju se nepotrebnom primjenom kolistina jer tvar ne pridonosi nijednom terapijskom učinku ostalih organa zaraženih bakterijskim infekcijama. U tom kontekstu, kombinirani proizvodi koji sadržavaju kolistin ne koriste se u skladu s načelima oprezne uporabe i ne ispunjavaju kriterije naznačene u smjernicama za fiksne kombinacije za odobrenje tih proizvoda.

Na temelju informacija koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući podatke proizvođača, znanstvene referentne izvore i stručna izvješća, moguća mjera za smanjivanje rizika razmotrena u ovom postupku upućivanja u skladu s člankom 35. bila je daljnje ograničenje primjene kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin za liječenje samo pojedinih životinja te uklanjanje prezentacija proizvoda namijenjenih za skupno liječenje.

Međutim, postavljena su pitanja jesu li gastrointestinalne indikacije za kombinirane proizvode koji sadržavaju kolistin opravdane s obzirom na to da bi bilo opreznije bilo primijeniti proizvod za monoterapiju. Trenutačno je status za odgovarajuće gram-negativne gastrointestinalne patogene (npr. *E. coli*) u EU-u da su MIK-ovi kolistina vrlo niski, a koncentracije kolistina u debelom crijevu vrlo visoke (npr. 20 puta veće od MIK-a), tako da će za ove indikacije biti dovoljan proizvod za monoterapiju. U većini kliničkih ispitivanja dostupnih u ovom postupku upućivanja u skladu s člankom 35. proizvodi za monoterapiju pokazali su jednaku učinkovitost kao i kombinirani proizvodi koji sadržavaju kolistin. Ne može se utvrditi poseban razlog za potrebom kombiniranog proizvoda koji sadrži kolistin za životinje koje se upotrebljavaju za proizvodnju hranu u EU-u, uz poboljšanje djelovanja (sinergijsko ili zbrojno djelovanje) ili širenje spektra djelovanja. CVMP je smatrao da je krajnji rezultat primjene kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin umjesto monoterapije nepotrebna primjena kolistina.

Iako u slučajevima koji obuhvaćaju primjenu ostalih tvari u veterinarskoj medicini i dalje postoje terapijske opcije za humanu medicinu, u ovom bi slučaju svi mogući doprinosi vezani uz prehrambeni lanac rezistenciji na kolistin u humanoj medicini doveli do izostanka terapijskih opcija za humane infekcije u borbi protiv MDR, XDR i PDR bakterija. Budući da bi čak i ograničena primjena kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin mogla dovesti do nepotrebne primjene kolistina te bi mogla pridonijeti razvoju antimikrobne rezistencije, prethodno navedene mjere nisu se smatrale dovoljnim za smanjenje utvrđenog rizika. Ta činjenica, u kombinaciji s nedostatkom kliničkih ispitivanja kakvoće i drugih vjerodostojnih dokaza za potvrdu dodane vrijednosti kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin u odnosu na monoterapiju, te u kombinaciji s nedostatkom usklađenosti s načelima oprezne uporabe i smjernicama CVMP-a o farmaceutskim fiksnim kombinacijama proizvoda (EMA/CVMP/83804/2005) dovodi do zaključka da ne postoji valjano opravdanje za primjenu kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin u veterinarskoj medicini.

Ocjene i zaključci o omjeru koristi i rizika

U ovom je postupku od CVMP-a zatraženo preispitivanje odobrenja za stavljanje na tržište svih veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s drugim antimikrobicima za oralnu primjenu za vrste koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane kako bi se osigurala odgovorna uporaba tvari u cilju zaštite zdravlja životinja i ograničenja mogućeg rizika za javno zdravlje u budućnosti.

Prihvata se činjenica da kombinirani proizvodi koji sadržavaju kolistin mogu biti učinkoviti za liječenje i metafilaksu gastrointestinalnih bolesti prouzročenih bakterijom *E. coli* osjetljivom na obje djelatne tvari u prasadi, peradi, neonatalne teladi i janjadi, pod uvjetom da doza i trajanje liječenja budu prilagođeni u skladu s onima koje je prethodno preporučio CVMP. Međutim, nije dokazana korist primjene kombiniranih proizvoda u odnosu na monoterapiju i nisu utvrđene provedive mjere za smanjenje rizika

kako bi se riješio utvrđeni potencijalni rizik za zdravlje ljudi jer se čak i ograničena primjena kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin smatra nepotrebnom primjenom kolistina.

Uzimajući u obzir sve dostavljene pisane podatke, CVMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s ostalim antimikrobicima za oralnu primjenu za vrste koje proizvode hranu negativan zbog nedostatka kliničke važnosti te s obzirom na pretjerano izlaganje kolistinu, koje bi moglo predstavljati mogući rizik za zdravlje životinja i ljudi zbog ubrzanja rezistencije na kolistin.

Stoga je CVMP preporučio povlačenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s drugim antimikrobicima za oralnu primjenu.

Razlozi za povlačenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- CVMP je smatrao da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu pružili uvjerljive podatke o kliničkim ispitivanjima ili drugim znanstveno prihvatljivim ispitivanjima, kao što su klinički scenariji u kojima su u usporedbi s monoterapijskim proizvodima kombinirani proizvodi koji sadržavaju kolistin ključni za životinje koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane u EU-u;
- CVMP je smatrao da bi čak i ograničena primjena kombiniranih proizvoda koji sadržavaju kolistin mogla dovesti do nepotrebne primjene kolistina te bi mogla pridonijeti razvoju antimikrobne rezistencije;
- CVMP je smatrao da se razvoj antimikrobne rezistencije na kolistin smatra rizikom za zdravlje ljudi jer se kolistin također primjenjuje kao posljednje rješenje u liječenju u humanoj medicini u kontekstu liječenja specifičnih bakterijskih infekcija koje su vrlo rezistentne na lijekove;
- CVMP je zaključio da je procjena koristi i rizika za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s drugim antimikrobnim tvarima za oralnu primjenu negativna te da bi proizvodi mogli predstavljati mogući rizik za zdravlje ljudi;

CVMP je preporučio povlačenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju kolistin u kombinaciji s drugim antimikrobnim tvarima za oralnu primjenu kao što je navedeno u Prilogu I.