

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajoknak, az
alkalmazás módjainak és az egyes tagállamokban a
forgalomba hozatali engedély jogosultjainak felsorolása**

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Bulgária	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oxitetraciklin- hidroklorid Kolisztin-szulfát	5.0 g 3 500 000 UI	Belsőleges oldat	Házityúk és sertés	Szájon át
Bulgária	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprim Kolisztin-szulfát	3.75 g 50 MIU	Belsőleges por	Házityúk, nyúl, sertés, borjú és bárány	Szájon át
Horvátország	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprim Kolisztin-szulfát	3.75 g 50 MIU	Belsőleges por	Borjú, bárány, kecskegida, malac, baromfi és nyúl	Szájon át
Horvátország	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Kolisztin-szulfát	100 g 41.67 g	Belsőleges oldat	Házityúk, pulyka	Szájon át
Ciprus	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	BACOLAM powder for oral solution for calves, sheep, goats, pigs, foals, chickens, turkeys (excluding layers)	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 mg 500,000 I.U.	Por belsőleges oldathoz	Borjú, juh, kecske, sertés, csikó, házityúk, pulyka (kivéve tojók)	Az adagot minden nap két részre osztva, az ivóvízben vagy a tejben feloldva kell beadni.

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Ciprus	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	11.48 g 4.00 g	Gyógypremix	Sertés	Gyógypermix oldhatatlan porban, szilárd takarmányban alaposan elkeverve, szájon át kell alkalmazni
Cseh Köztársaság	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Ivóvízben vagy takarmányban alkalmazandó belsőleges oldathoz való por	Sertés, házityúk (brojler)	Szájon át
Cseh Köztársaság	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Kolisztin-szulfát Spiramicin-adipát	500 000 IU 650 000 IU	Por belsőleges oldathoz	Borjú, malac, csikó, házityúk	Szájon át
Cseh Köztársaság	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprim Kolisztin-szulfát	37.5 mg 500 000 IU/g	Por belsőleges oldathoz	Házityúk	Szájon át

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Cseh Köztársaság	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 mg/g 600 000 IU/g	Gyógypremix	Sertés	Szájon át
Franciaország	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Kolisztin-szulfát Spiramicin-adipát	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Belsőleges por	Szarvasmarha, sertés, baromfi	Szájon át
Franciaország	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	25 mg/g 0.075 MIU/g	Belsőleges por	Sertés, borjú	Szájon át
Franciaország	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tabletta	Borjú	Szájon át
Franciaország	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Kolisztin-szulfát Eritromicin-esztolát	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Belsőleges por	Bárány, kecske, malac, csikó, borjú	Szájon át

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Franciaország	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Kolisztin-szulfát Trimetoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Belsőleges por	Bárány, kecske, nyúl, sertés, borjú, baromfi	Szájon át
Franciaország	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Kolisztin-szulfát Szkopolamin Szulfaguanidin	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Belsőleges paszta	Csikó, borjú	Szájon át
Franciaország	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Kolisztin-szulfát Szulfaguanidin	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tabletta	Bárány, kecske, borjú	Szájon át
Franciaország	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Kolisztin-szulfát Neomicin-szulfát	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Belsőleges por	Bárány, kecske, nyúl, sertés, borjú, baromfi	Szájon át
Franciaország	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Kolisztin-szulfát Oxitetraciklin- hidroklorid	200 000 IU/g 0.07 g/g	Gyógypremix	Sertés, borjú	Szájon át

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Franciaország	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Belsőleges por	Bárány, kecske, borjú, baromfi	Szájon át
Franciaország	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Kolisztin-szulfát Szulfadimetoxin	700 000 IU/g 210 mg/g	Premix	Bárány, borjú	Szájon át
Franciaország	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolisztin-szulfát Szulfametoxipiridazin	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tabletta	Bárány, kutya, csikó, borjú	Szájon át
Magyarország	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Por belsőleges oldathoz	Sertés, házityúk	Ivóvízbe keverve
Magyarország	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógyipremix sertések részére A.U.V.	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 g/kg 600 MIU/kg	Gyógyipremix	Sertés	Takarmányba keverve

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Magyarország	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprim Kolisztin-szulfát	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Por belsőleges oldathoz	Szarvasmarha (borjú), juh (bárány), sertés és házityúk, nyúl, kecske	Ivóvízbe keverve
Olaszország	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	115 mg/g 40 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk (kivéve tojótyúkoknál tojásrakás idején)	Szájon át
Olaszország	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 g/kg 600 MIU/kg	Gyógypremix	Sertés	Szájon át
Olaszország	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	115 g/kg 40 g/kg	Gyógypremix	Sertés	Szájon át
Olaszország	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxiciklin-hiklát Kolisztin-szulfát	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Gyógypremix	Sertés, nyúl	Szájon át

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Olaszország	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Gyógypremix	Sertés, házityúk (kivéve az emberi fogyasztásra szánt tojást tojó tyúkokat)	Szájon át
Olaszország	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Por belsőleges oldathoz	Borjú, juh és kecske, sertés, póni, házityúk, pulyka (kivéve tyúkok)	Szájon át
Olaszország	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	500 mg/g 200 mg/g	Ivóvízben vagy folyékony takarmányban alkalmazandó belsőleges por	Borjú, sertés, házityúk (kivéve tojótyúkok), pulyka	Szájon át
Olaszország	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomicin-szulfát Kolisztin-szulfát	200 mg/g 20 000 IU/g	Ivóvízben vagy folyékony takarmányban alkalmazandó belsőleges por	Borjú, malac, brojler és pulyka	Szájon át
Olaszország	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 mg/g 40 mg/g	Belsőleges por	Sertés	Szájon át

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Olaszország	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 mg/g 800 000 IU/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk (kivéve az emberi fogyasztásra szánt tojást tojó tyúkokat)	Szájon át
Lettország	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Kolisztin-szulfát	100 g 41.67 g	Belsőleges oldat	Házityúk, pulyka	Szájon át
Litvánia	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliei	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Vízben oldható belsőleges oldat	Sertés, házityúk	Szájon át
Litvánia	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliei	Trimetoprim Kolisztin-szulfát	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Belsőleges por	Borjú, bárány, kecskegida, malac, baromfi és nyúl	Szájon át
Litvánia	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliei	Spiramicin-adipát Kolisztin-szulfát	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Belsőleges por	Borjú, bárány, kecskegida, csikó, malac, baromfi és nyúl	Szájon át

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Eritromicin-esztolát Kolisztin-szulfát	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Belsőleges por	Bárány, kecske, malac, csikó, borjú	Szájon át
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolisztin-szulfát Szulfametoxipiridazin	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tabletta	Bárány, kutya, csikó, borjú	Szájon át
Hollandia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	150 mg/g 500 000 IU/g	Ivóvízben alkalmazandó belsőleges por	Sertés	Szájon át, ivóvízben elkeverve
Lengyelország	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	150 mg/g 500 000 IU/g	Por belsőleges oldathoz	Sertés	Szájon át
Lengyelország	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 mg/g 500 000 IU/g	Ivóvízben vagy tejben alkalmazandó por	Szarvasmarha, házityúk, sertés	Szájon át
Lengyelország	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Por belsőleges oldathoz	Házityúk, sertés	Szájon át

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Lengyelország	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramicin-adipát Kolisztin-szulfát	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Ivóvízben alkalmazandó por	Szarvasmarha, házityúk, sertés	Szájon át
Portugália	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	Ampicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	0.7 g 1 500 000 IU	Ivóvízben alkalmazandó belsőleges szuszpenzióhoz való por	Borjú és bárány	Szájon át
Portugália	VETLIMA-Sociedade Distribuidora de Produtos Agro-Pecuários, S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	COLIMIX (116 g/kg /40 g/kg), pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	116 g/kg 40 g/kg	Gyógypremix	Sertés	Szájon át

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Portugália	Fatro S.p.A Via Emilia N° 285 Ozzano Emilia Italy	Premaxol, 100 mg/g + 40 mg/g de pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, frangos e galinhas (excepto poedeiras)	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 mg/g 40 mg/g	Gyógypremix	Sertés és házityúk (kivéve tojók)	Szájon át
Románia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxiciklin-hiklát Kolisztin-szulfát	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premix	Sertés	Takarmányba keverve
Románia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix	Sertés	Takarmányba keverve
Románia	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprim Kolisztin-szulfát	37.5 mg 500 000 IU	Por belsőleges oldathoz	Borjú, bárány, kecskegida, sertés, nyúl és baromfi	Szájon át, ivóvízben vagy folyékony takarmányban

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Románia	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oxitetraciklin- hidroklorid Kolisztin-szulfát	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletta	Baromfi (fajdok és úszólábúak)	Szájon át, egyénileg
Románia	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Por belsőleges oldathoz	Sertés, házityúk	Szájon át, ivóvízben
Szlovákia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Belsőleges por	Sertés, borjú, baromfi (házityúk, pulyka), galamb	Szájon át, takarmányba keverve
Szlovákia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Gyógypremix	Sertés	Szájon át, takarmányba keverve
Szlovákia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	575 mg/g 81 mg/g	Por belsőleges oldathoz	Sertés, borjú, baromfi (házityúk, pulyka), galamb	Szájon át, ivóvízben

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Szlovákia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Kolisztin-szulfát Szulfadimidin-nátrium Trimetoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Por belsőleges oldathoz	Brojlercsirke, sertés, nyúl, borjú	Szájon át, ivóvízben
Szlovákia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Klórtetraciklin-hidroklorid Kolisztin-szulfát	120 mg/g 120 000 IU/g	Por belsőleges oldathoz	Sertés, borjú, baromfi (házityúk)	Szájon át, ivóvízben
Spanyolország	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicillin-trihidrát Kolisztin-szulfát	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Belsőleges por	Bárány	Ivóvízbe keverve
Spanyolország	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-szulfát Kolisztin-szulfát	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Oldat ivóvízbe keveréshez	Hízósertés	Ivóvízbe keverve

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek visszavonásának indoklása

A szájon át alkalmazandó, más antimikrobiális szerekkel kombinált kolisztint tartalmazó állatgyógyászati készítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A kolisztin egy kationos, többkomponensű, lipopeptid antibakteriális szer, amelyet a *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* kultúrák termelnek. Az állatgyógyászatban jellemzően szulfátsó formájában alkalmazzák a belsőleges készítményekhez, illetve metánszulfonátként parenterális alkalmazásra. A gyógyszer a polimixin terápiás osztályhoz tartozik, és azonos a polimixin E-vel. A kolisztint az érzékeny baktériumok (például *Escherichia coli*) által okozott betegségek kezelésére és megelőzésére alkalmazzák sertéseknél, baromfiknál, nyulaknál, szarvasmarháknál, juhoknál és kecskéknél. Egyes európai tagállamokban az élelmiszertermelő állatok gasztrointesztinális és légzőszervi fertőzéseinek csoportos kezelésére a kolisztin más antimikrobiális szerekkel kombinálva kapható. Forgalmaznak parenterális, intramammális és intrauterin alkalmazandó készítményeket is, amelyek nem tartoznak a jelen betervezés hatálya alá. A kolisztint a humán gyógyászatban is alkalmazzák.

Az antimikrobiális szerekkel szembeni bakteriális rezisztencia növekedésének fényében az Európai Unióban és nemzetközi szinten tanácskozás folyik arról, hogy az emberek és az állatok egészsége érdekében hogyan lehet megfékezni és minimalizálni ezt a jelenséget. Az Európai Bizottság kérését követve 2013 júliusában a CVMP és a CHMP a kolisztin vonatkozásában tudományos javaslatot és részletes megfontolásokat fogadott el¹. Ez a javaslat kritikus módon tekintette át az információkat az Európai Unió területén az élelmiszertermelő állatoknál felhasznált kolisztin alkalmazásáról, annak hatásáról az emberi és állati egészség szempontjából fontos baktériumoknak az antimikrobiális hatóanyagok e kategóriájával szemben kialakuló rezisztenciájára, valamint az emberi és állati egészségre gyakorolt lehetséges hatásról.

A humán gyógyászatban a kolisztin, mint rendkívül fontos antimikrobiális szer státuszáról a javaslat az alábbi kijelentéseket tette:

„A rezisztencia mobil genetikai elemek (például plazmidok) révén a baktériumok közötti, illetve állatokról emberre történő átviteléről nem számoltak be.”

*„Azonban az embernél a multirezisztens (MDR) Gram-negatív baktérium által okozott, súlyos nozokomiális fertőzések jelenleg magas morbiditást és mortalitást eredményeznek. Ezért a kolisztin ma már utolsó mentsvár gyógyszert jelent a humán gyógyászatban a multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* és *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) által okozott fertőzések kezelésének kontextusában, amelyek esetén a mortalitás kifejezetten magas lehet.”*

A kolisztin egyéb antimikrobiális szerekkel történő kombinációjával kapcsolatosan a javaslat arra mutat rá, hogy: *„Ezeknek a készítményeknek a forgalomba hozatali engedélyeit felül kell vizsgálni, és amennyiben nincs szilárd igazolás arra, hogy a kombináció megfelel a körültekintő alkalmazás elveinek, a kombinációs készítményeket vissza kell vonni.”*

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

Figyelembe véve az EU-ban engedélyezett, kolisztin tartalmú készítmények jelentős számát, a kolisztin tartalmú készítmények jellemzői összefoglalásának felülvizsgálatánál a kockázaton alapuló, lépcsőzetes megközelítés követését tartották megfelelőnek. Az Európai Gyógyszerügynökség európai állategészségügyi antibiotikumfelhasználási felügyeletnek az antimikrobiális szerek eladására, a gyógyszerforma/alkalmazás módja szerint a forgalomba hozatali engedélyek számára és az alkalmazás típusaira vonatkozó jelentéseiben² rendelkezésre álló információk fényében a csak kolisztint tartalmazó és szájon át alkalmazott készítményeket (csoportos terápia) kiemelt jelentőségűnek tekintették.

2014 májusában az Európai Bizottság betérjesztési eljárást kezdeményezett a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerint az élelmiszertermelő állatfajoknál szájon át alkalmazott, egyedüli hatóanyagként kolisztint tartalmazó, valamennyi állatgyógyászati készítményre vonatkozóan (EMA/V/A/106). Az eljárást lezárták, és 2015. március 16-án az Európai Bizottság egy határozatot³ fogadott el, amelyben korlátozza az érintett készítmények javallatait, a célállatfajokat és a kezelés időtartamát, valamint a körültekintő alkalmazásra vonatkozó figyelmeztetéssel egészítette ki a terméktájékoztatót.

A Bizottság fent említett határozatában kijelentették, hogy a megegyezés szerinti, lépcsőzetes megközelítéssel összhangban: „A kolisztin más antimikrobiális szerekkel való kombinációi és a kolisztin tartalmú készítmények nem orális alkalmazása a jelen betérjesztési eljárás befejezését követő következő lépésben kerülhetnek sorra.”

A fenti aggályok tekintetében és az EMA/CVMP/CHMP Európai Bizottságnak szóló tudományos javaslatában szereplő, fent említett ajánlásokkal összhangban, második lépésben a Bizottságot felkérték, hogy vizsgálja felül minden, az élelmiszertermelő állatfajoknál szájon át alkalmazott, a kolisztint más antimikrobiális szerekkel kombinációban tartalmazó állatgyógyászati készítmény forgalomba hozatali engedélyét, hogy biztosítsák a gyógyszer felelős alkalmazását az állatok egészségének védelmében, valamint a jövőbeli közegészségügyi kockázat lehetőségének korlátozásában.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Bevezetés

A kolisztin (és a polimixin B) baktericid hatása a külső bakteriális membrán kétértékű kationjaival való kölcsönhatás eredménye, ami a sejtszerkezet széteséséhez, a sejt tartalom szivárgásához, és így a sejt feloldódásához vezet⁴. A kolisztin széles spektrumú aktivitása a Gram-negatív baktériumok ellen magában foglalja a lipid A-hoz történő kötődést, amely horgonyként szolgál a lipopoliszacharidok számára, és számos baktérium külső membránjának fő alkotórésze⁵. A polimixinek különösen a Gram-negatív bacillus fajok (például *E. coli*, *Salmonella spp.* és *P. aeruginosa*) széles köre ellen aktív, beleértve a karbapenem rezisztenciát mutatókat, valamint bizonyos *Mycobacterium spp.*-ket. A polimixinek nem mutatnak klinikailag hasznos aktivitást a Gram-pozitív baktériumok, Gram-negatív kokkusok, anaerókok és *Mollicutes*, köztük a *Mycobacterium spp.* ellen⁶. Ezenfelül a kolisztinnek nincs

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.

terápiás aktivitása az örökletesen rezisztens fajok, köztük a *Serratia*, *Stenotrophomonas* és *Proteus* genuszok ellen⁷.

A kolisztint az 1950-es évek óta alkalmazzák a humán és állatgyógyászatban egyaránt⁸. Az EU/EGT területén a mai élelmiszertermelő állatok esetében a terepvizsgálatok azt mutatták, hogy elsődlegesen sertéseknél alkalmazzák, beleértve az *E. coli* és *Salmonella spp.* által okozott hasmenés csoportos kezelését és megelőzését, továbbá elsőként választandó kezelésként az *E. coli* által okozott neonatális hasmenésben malacoknál⁹ és húsborgaknál¹⁰, valamint az enyhe kólibacillózis kezelésére baromfiaknál¹¹. A 26 EU/EGT országban, amelyekből rendelkezésre állnak az eladási adatok¹², a kezelés „kockázatának kitett” állatok teljes tömegével kapcsolatban, a polimixinek voltak az ötödik leggyakrabban eladott antimikrobiális szer csoport (6%) a tetraciklinek (37%), penicillinek (24%), szulfonamidok (10%) és makrolidok (7%) után. Az élelmiszertermelő állatoknál a polimixin-fogyasztás nagy részét a szájon át alkalmazott kolisztin adja különböző készítmények formájában (például premix, por, belsőleges oldat). A kolisztin kombinációs készítmények eladása a kolisztin teljes eladásának kevesebb mint 10%-át jelentette (ESVAC, nem publikált adatok).

A humán gyógyászatban a multirezisztens (MDR), extenzív gyógyszerrezisztens (XDR) és pánrezisztens (PDR) Gram-negatív baktériumok legújabb, globális növekedése¹³ arra kényszerítette a klinikusokat, hogy újra bevezessék a toxikus szisztémás kolisztin kezelést a kevésbé toxikus inaktív előnyaga, a kolisztin-metánszulfonát formájában utolsó mentsvár antimikrobiális szerként az olyan baktériumok által okozott fertőzések esetén, amelyek gyakran okoznak egészségügyi ellátáshoz társuló fertőzéseket¹⁴. Az ilyen nagymértékben rezisztens baktériumok okozta humán fertőzések magasabb beteg morbiditással és mortalitással, magasabb költségekkel és hosszabb kórházi tartózkodással társulnak¹⁵. Így a kolisztin újra felmerült utolsó mentsvár terápiás lehetőségként az MDR, XDR és PDR, laktóz fermentáló és nem fermentáló Gram-negatív bacilusok, köztük a *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* által okozott fertőzések esetén. A kolisztin új státusza miatt, mint rendkívül fontos a humán gyógyászatban, jelenleg újra kell értékelni az állatoknál a kolisztin készítmények jelenlegi vagy jövőbeli alkalmazásának közegészségügyi kihatását. Ezt alátámasztotta a nemrégiben az EU által megbízott, antimikrobiális rezisztenciával foglalkozó, *ad hoc* szakértői csoport (AMEG), valamint egy újabb, 35. cikk szerinti betérjesztési eljárás a szájon át alkalmazott, egyedüli hatóanyagként kolisztint tartalmazó állatgyógyászati készítmények vonatkozásában. Ez egy nagyon más helyzet Európában, mivel a kolisztint hagyományosan csak az állatgyógyászatban alkalmazzák, és nem kritikus fontosságú a humán gyógyászat számára.

A kolisztin kombinációs készítményekre vonatkozó, előző CVMP határozatok

A fent említett, az élelmiszertermelő állatfajoknál szájon át alkalmazott, egyedüli hatóanyagként kolisztint tartalmazó, valamennyi állatgyógyászati készítményre vonatkozó, 35. cikk szerinti betérjesztési eljárásban (EMA/V/A/106) a CVMP bizonyos következtetésre jutott (lásd alább) egyes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

javallatok, adagolások és célállatfajok tekintetében, amelyek a kolisztin kombinációs készítményekre is vonatkoznak.

A jelen eljárásban nem nyújtottak be adatokat vagy bizonyítékokat a szalmonellózis javallatot illetően egyik célállatfajnál sem. Az uniós országok specifikus kontroll programokat vezettek be az élelmiszertermelő állatoknál jelentkező szalmonellózis vonatkozásában. Az egyedüli hatóanyagként kolisztint tartalmazó állatgyógyászati készítményekre vonatkozó, 35. cikk szerinti betérjesztési eljárást követően (EMEA/V/A/106) a negatív előny-kockázat értékelés következtében a kolisztin már nem javasolt a *Salmonella* spp. által kiváltott gasztrointesztinális fertőzések kezelésére. Ugyanez vonatkozik a *Salmonella* spp. javallatok esetében a kolisztin kombinációs készítményekre is. Az azonosított közegészségügyi kockázat az, hogy a klinikai vagy szubklinikai *Salmonella* fertőzések kezelése a baktériumok számának csökkentése céljából befolyásolhatja az uniós kontroll programokat¹⁶, és így közegészségügyi és élelmiszerbiztonsági veszélyt jelent. Továbbá egyes *Salmonella* altípusok érzékenysége a kolisztinnal szemben csökkent. Egy újabb publikáció a kolisztin készítmények és a *Salmonella* spp. vonatkozásában egy további kockázatot azonosított¹⁷. Különösen az ismerten magasabb kolisztin készítmény fogyasztású uniós országokban a minimális inhibitor koncentráció (MIC) eloszlások magasabbak voltak a sertésekből és házityúkokból származó *Salmonella* spp. izolátumok esetén, és akár 77%-ukat rezisztensnek osztályozták. A kolisztinnal szemben emelkedett MIC értékű *Salmonella* spp. közegészségügyi kockázatot jelenthet.

Továbbá a korábbi, 35. cikk szerinti betérjesztési eljárás megerősítette a borjak, bárányok és sertések számára a naponta 100 000 NE kolisztin / testtömeg-kg, a baromfik számára pedig a naponta 75 000 NE kolisztin / testtömeg-kg dózist 3-5 egymást követő napon. Ezenfelül egyetértettek abban, hogy a javasolt, naponta kétszer 50 000 NE / testtömeg-kg dózis ésszerű. A jelen 35. cikk szerinti betérjesztésben számos kolisztin kombinációs állatgyógyászati készítményt azonosítottak, amelyekben a kolisztin dózisa 50 000 NE / testtömeg-kg alatt volt. Nem adtak be klinikai vizsgálatokat vagy indoklást az aluldozírozásra, amely közegészségügyi kockázatot jelenthet a kolisztin rezisztens baktériumok elősegítése révén.

A jelen betérjesztési eljárás hatálya alá eső készítmények közül néhány csikóknál történő alkalmazásra javallott. Az *E. coli* által okozott gasztrointesztinális fertőzés (kólibacillózis) nem egy elismert klinikai betegség csikóknál vagy felnőtt lovaknál. A kólibacillózis kifejezést nem a lógyógyászatban használják, hanem sertések, baromfik és kérődzők esetében. A kólibacillózis a vastagbél Enterobacteriaceae, különösen *E. coli* által okozott fertőzése, amely betegségtüneteket, típusosan hasmenést, illetve más tüneteket eredményez baromfiknál. Az *E. coli* szeptikémia egy elismert betegség újszülött csikóknál, amely egyéb tünetek mellett néha hasmenéssel jelentkezik. Az aktuális tudományos szakirodalom nem támasztja alá a kolisztin kombinációs készítmények alkalmazását csikóknál, mivel a használata megbonthatja a gasztrointesztinális mikroflóra egyensúlyát, ami jól ismert, halálos, antimikrobiális szerhez társuló kolitist eredményez, amely jellemzően *Clostridium difficile*-l függ össze. Ezért úgy vélik, hogy a kolisztin alkalmazása csikóknál komoly kockázatot jelent a célállatfaj biztonságával kapcsolatosan, és a csikók nem támogathatók célállatfajként a kolisztin kombinációs készítmények esetében. A javallat fenntartása révén azonosított kockázat az, hogy a gyógyszer egy ismeretlen klinikai betegség kezelését támogatja, ami kezelési hibákat eredményez, mert a valós okra (például vírusok, egyéb baktériumok, protozoonok, paraziták) nem hatnak a kolisztin kombinációs kezelésekre. A kezelési hibák károsíthatják a csikók egészségét ezekben az esetekben. Ugyanerre a következtetésre

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

jutottak az orális kolisztin monoterápiás készítményekre vonatkozó, 35. cikk szerinti korábbi betérjesztési eljárásban.

A kolisztin kombinációs készítmények igazolása

A jelen 35. cikk szerinti betérjesztési eljárásban védett adatokat, tudományos referenciákat és szakértői jelentéseket nyújtottak be az eljárás hatálya alá tartozó egyes készítmények egyes javallatainak alátámasztására. Ezenfelül felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultjait, hogy igazolják a kolisztin kombinációs készítmények alkalmazásának előnyeit a monoterápia alkalmazásával szemben az egyes állapotok kezelésében, különösen figyelembe véve a CVMP fix gyógyszerkombinációs készítményekre vonatkozó iránymutatását¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

A nem gasztrointesztinális javallatok tekintetében a kolisztin kombinációs készítményekre vonatkozóan aggályok merülnek fel az igazolás hiányával kapcsolatban. Ez azért van, mert szájon át alkalmazva a kolisztin nem szívódik fel a gasztrointesztinális traktusból, és így nem járul hozzá az átfogó terápiás hatásossághoz ezekben a javallatokban. A nem gasztrointesztinális javallatokban nem azonosítottak érvényes terápiás elveket, és így a kombináció nem nyújt előnyt az egyes, monoterápiás készítmények formájában alkalmazott hatóanyagokhoz képest, mint ahogy a CVMP fix gyógyszerkombinációs készítményekre vonatkozó irányelve (EMA/CVMP/83804/2005) leírja azt. A végeredmény a kolisztin felesleges alkalmazása. A humán gyógyászatban a kolisztin újabb rendkívüli fontossága miatt az állatgyógyászati alkalmazás kizárólag a körültekintő alkalmazás elveinek megfelelően igazolható, ami nem így van a kolisztin kombinációs készítmények esetén a nem gasztrointesztinális javallatokban. Ez különösen aggályos egyes kolisztin kombinációs készítmények (például kolisztin és neomicin, illetve kolisztin és oxitettraciklin) esetében, amelyeknél egyik hatóanyag sem szívódik fel, ennek ellenére a készítmények jelenleg nem gasztrointesztinális traktus javallatokban engedélyezettek.

A gasztrointesztinális javallatok esetében is aggályok merültek fel, hogy a kolisztin kombinációs készítmények szükségesek-e a monoterápia helyett. Például az EU-ban a releváns Gram-negatív gasztrointesztinális kórokozók (pl. *E. coli*) jelenlegi státusza az, hogy a kolisztinnel szembeni MIC érték nagyon alacsony, és a vastagbélben a kolisztin koncentráció olyan nagyon magas (például a MIC érték 20-szorosa), hogy a monoterápiás készítmény elégséges lenne ezekben a javallatokban. A jelen, 35. cikk szerinti betérjesztési eljárásban benyújtott, legtöbb klinikai vizsgálat azt igazolta, hogy a monoterápiás készítmények hatásossága megegyezik a kolisztin kombinációs készítményekével. A polimikrobiális fertőzésekkel kapcsolatos érvek többségében elméletiek voltak, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai csupán a légzőszervi és bőr javallatokkal kapcsolatban hozták fel azokat. A korábbi kijelentésnek megfelelően ennek nincs klinikai relevanciája a kolisztin kombinációs készítmények vonatkozásában, mivel a kolisztin nem szívódik fel a gasztrointesztinális traktusból, és így soha nem fog részt venni a polimikrobiális fertőzések elleni küzdelemben az egyéb célszövetekben. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai nem azonosítottak polimikrobiális gasztrointesztinális fertőzéseket a termékek esetében felsorolt állatfajoknál és javallatokban. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai egyidejű, *E. coli*-val kapcsolatos gasztrointesztinális betegségeket (például szeptikémia) az eredeti gasztrointesztinális betegségből eredő szövődmenyként jelentkezőkként azonosítottak közvetlen szisztémás terjedés vagy immunszuppresszió révén. A gasztrointesztinális betegség következtében kialakuló, invazív *E. coli* fertőzés vonatkozásában nem nyújtottak be specifikus klinikai vizsgálatokat. Ezért nem ismert, hogy a kombinációs készítmény ebben a javallatban a monoterápiás készítményhez képest többlet értéket képvisel-e. Továbbá nem világos, hogy a kólibacillózis szisztémás szövődmenyeinek idején a fő klinikai betegség még a gasztrointesztinális betegség vagy már a szisztémás szövődmeny-e. Nem lehetett specifikus okot azonosítani a kolisztin kombinációs készítmények szükségességére az élelmiszertermelő állatoknál az Európai Unióban a hatás javítása (szinergista vagy additív hatás) vagy a hatásspektrum kiszélesítése révén. Ezzel a CVMP

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

arra a következtetésre jutott, hogy a kolisztin kombinációs készítmények esetében a gasztrointesztinális javallatok nem támaszthatók alá.

A forgalomba hozatali engedély több jogosultja *in vitro* antimikrobiális szinergiát azonosított, és tudományos publikációkkal támasztotta azt alá, amely a célpatógének esetén a kolisztin kombinációk jelenlétében a MIC érték csökkenésén és a frakcionális inhibitor koncentrációs index csökkenésén alapult. Ugyanakkor ezek az *in vitro* vizsgálatok nem megbízhatóak, mert a kolisztin kombinációk baktériumokkal szembeni hatásosságának igazolása céljából az *in vitro* érzékenységi módszerek alkalmazásának fő problémája az, hogy a rendelkezésre álló, különböző technikák, például a táptalaj mikrodilúció, agar dilúció és Etest pontossága kérdéses a kolisztin kationos tulajdonságai miatt¹⁹. Az antibiotikum-rezisztencia vizsgálat európai bizottságának (EUCAST) Enterobacteriaceae-re vonatkozó, jelenlegi klinikai határértékei felülvizsgálat alatt állnak a fenti problémák miatt. A korong diffúziós tesztet világszerte rutinszerűen alkalmazzák, de ritkán megbízható, mert a kolisztin nem képes az agarban szabályosan diffundálni, és konzisztens koncentrációs grádiens létrehozni. Ez azt jelenti, hogy a kolisztin érzékenységi vizsgálatok esetében a nemzetközi standard technikák hiánya miatt nem léteznek megegyezés szerinti standardok a kolisztin kombinációk esetében az *in vitro* szinergia értékeléséhez. Nem állnak rendelkezésre publikált adatok, amelyek azonosítják azt a mechanizmust, amely révén a szinergia kialakulhatna a kolisztin kombinációk esetén. Továbbá a kolisztin kombinációk szinergiájának klinikai relevanciája kifejezetten kétséges abból az okból, hogy monoterápiaként a vastagbélben a kolisztin koncentrációja sokkal magasabb, mint az *E. coli* és egyéb baktériumok MIC értékei (például a MIC érték 20-szorosa), ezért nincs klinikai többletértéke a kolisztin kombinációk *in vitro* szinergiájának. A kolisztin kombinációs szinergia koncepciók a humán gyógyászatban relevánsabbak, mivel a kolisztin kis adagjait parenterálisan adják be egyéb antimikrobiális szerekkel együtt, hogy elkerüljék a toxicitást.

Összefoglalva, a kolisztin kombinációs készítmények a monoterápiás készítményektől eltérő klinikai szükségletek kezelésére szolgálnak. Ezek a további klinikai szükségletek szélesebb antimikrobiális lefedettségi spektrumot foglalhatnak magukba a szervezetben az antimikrobiális hatásnak a gasztrointesztinális traktuson felül a test többi részére történő kiterjesztése (például gasztrointesztinális fertőzés és szeptikémia), illetve gyengítő körülmények miatt a gasztrointesztinális traktuson belüli extra antimikrobiális lefedettség (például antimikrobiális rezisztencia vagy polimikrobiális fertőzések) céljából. Ezen pontok vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be meggyőző adatokat klinikai vizsgálatok vagy más, tudományosan elfogadható vizsgálatok formájában azokra a klinikai helyzetekre, amikor a monoterápiás készítményekhez képest a kolisztin kombinációs készítmények nélkülözhetetlenek lennének az élelmiszertermelő állatok számára az Európai Unióban.

3. Előny-kockázat értékelés

Az előnyök értékelése

Az élelmiszertermelő állatfajoknál szájon át alkalmazandó, kolisztint más antimikrobiális szerekkel kombinációban tartalmazó állatgyógyászati készítmények az állatgyógyászatban gyakran alkalmazott antimikrobiális szereket képviselnek. Az élelmiszertermelő állatoknál az újszülöttet érő és az elválasztással kapcsolatos stressz diszbakteriózishoz és *E. coli* hasmenéshez vezet, amely klinikailag hasonlóan tűnik. A súlyosabb betegséget okozó, magasabb virulenciájú törzsek továbbá szeptikémiához és/vagy immunszuppresszióhoz vezethetnek, ami többszervi elégtelenséget vagy polimikrobiális fertőzéseket eredményezhet. A kolisztin kombinációs készítmények láthatóan szerepet játszanak ezekben a komplexebb, termeléssel kapcsolatos betegségekben, és egyes kombinációk

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.

esetében rendelkezésre állnak olyan klinikai vizsgálatok, amelyek hatásosságot igazoltak egyes állapotokban. Továbbá a farmakovigilanciai adatok nem fedtek fel a kolisztin kombinációs készítmények vonatkozásában a hatásosság hiányáról beszámoló jelentéseket.

Számos tudományos jelentés és az uniós felügyeleti adatok^{17,20} továbbra is nagyon alacsony rezisztencia szintet mutatnak a kolisztinnel szemben az élelmiszertermelő állatoknál, valamint csökkent rezisztencia szinteket számos más, a kolisztin kombinációs készítményekben alkalmazott antimikrobiális szerekkel szemben annak ellenére, hogy ezeket a készítményeket széles körben alkalmazzák az EU-ban néhány éve.

A kockázatok értékelése

Az utóbbi öt évben tekintélyes változás következett be kolisztin fontosságát illetően a humán és állatgyógyászatban – a kizárólag az állatgyógyászatban használt molekulából a kolisztin egy rendkívül fontos molekulává vált a humán gyógyászatban. A humán gyógyászatban a kolisztin megújult alkalmazásával, különösen utolsó mentsvárként szolgáló terápiás lehetőségként a multirezisztens (MDR), extenzív gyógyszerrezisztens (XDR) és pánrezisztens (PDR), laktóz fermentáló és nem fermentáló, Gram-negatív bacilusok, köztük a *Pseudomonas aeruginosa* és az *Acinetobacter baumannii* által okozott fertőzések kezelésére, a gyógyszer folytatódó állatgyógyászati alkalmazása kapcsán potenciális közegészségügyi aggályok merülnek fel. Az utóbbi időig a közegészségügyi aggályokat kicsinek érezték az állatgyógyászatban azonosított kolisztin rezisztencia ismert tulajdonságai miatt, beleértve azt, hogy a kolisztin rezisztens baktériumok ritkák, csupán más baktériumokra át nem vihető genetikai elemekkel rendelkeznek és instabilak, vagyis kolisztin rezisztens baktériumok nem léteznek. Történetileg úgy gondolták, hogy a polimixin rezisztencia instabilitása, valamint a mutációk horizontális génátvitelének hiánya csökkenti a kolisztinnel szembeni rezisztencia gyors terjedésének kockázatát²¹. Ugyanakkor fontos megjegyezni azt, hogy a stabil rezisztencia szubklinikai szinten (heterorezisztencia) észrevétlen maradhat a hagyományos kultúra/érzékenység technikák számára²². A biofilm egy védőréteg a baktériumok körül, amelyet például az emésztőrendszerben mukózális biofilm-közösségek alakítanak ki²³. Az utóbbi időig a polimixin rezisztencia kizárólag kromozómális mutációkat foglalt magába, azonban soha nem számoltak be horizontális génátvitelről. Kínában az élelmiszertermelő állatokból származó, kommenzális *E. coli*-ban az antimikrobiális rezisztenciával kapcsolatos, rutin felügyeleti projekt során a polimixin rezisztencia egyedüli okaként a plazmid-mediált *mcr-1* gént mutatták ki²⁴. Továbbá az *E. coli* izolátumokban ezt az *mcr-1* hordozást megtalálták 523 nyers hústermék-minta közül 78-ban (15%) és a 2011-14 között vizsgált 804 állat közül 166-nál (21%) is. Az *MCR-1* felbukkanása állatokban és emberrel kapcsolatos baktériumokban az antibiotikumok utolsó csoportján, a polimixineken történő áttörést jelzi előre a plazmid-mediált, átvihető rezisztencia révén. A kínai felfedezés óta *MCR-1* plazmid-mediált kolisztin rezisztenciáról számoltak be világszerte számos országban. Így már nem áll fenn az az eset, hogy állatokban a kolisztin rezisztens baktériumok nem függenek össze a közegészségüggyel, és a Kínában talált példa azt igazolja, hogy az átvihető *mcr-1* gén kolisztin rezisztencia előfordulhat élelmiszertermelő állatoknál és hústermékekben, és potenciálisan közegészségügyi kockázatot jelenthet.

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

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

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

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

A kombinációs készítmények alkalmazása a kolisztin felesleges használatának kockázatát jelenti azokban az esetekben, ahol az egyes hatóanyagok önmagukban történő alkalmazásához képest nem igazoltak többlet előnyt.

A minőséget, a célállatok biztonságát, a felhasználói biztonságot, a környezeti kockázatot és a maradékanyagokat nem értékelték ebben a betérjesztési eljárásban.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A humán gyógyászatban a kolisztin megújult alkalmazása, valamint a gyógyszer rendkívüli közegészségügyi fontossága fényében nélkülözhetetlen a gyógyszer körültekintő alkalmazásának biztosítása az állatgyógyászatban annak érdekében, hogy elkerüljék az antimikrobiális rezisztencia kialakulásának fokozódását. A valamennyi, szájon át alkalmazandó, kolisztin tartalmú állatgyógyászati készítményre vonatkozó, 35. cikk szerinti, előző betérjesztési eljárásban a Bizottság megegyezett a harmonizált javallatban, a kezelési időtartam legfeljebb 7 napra történő korlátozásában, valamint a körültekintő alkalmazásról szóló figyelmeztető mondatokban.

Ugyanazok a kolisztin monoterápiás készítményekre vonatkozó megfontolások érvényesek a kolisztint egyéb antimikrobiális szerekkel kombinációban tartalmazó készítményekre is. A prevenció és profilaxis javallata már nem igazolható. Védett adatokat vagy érvényes igazolásokat nem nyújtottak be a prevenció és profilaktikus állítások alátámasztására. Védett adatokat vagy érvényes igazolásokat nem nyújtottak be a *Salmonella spp.* javallatok alátámasztására sem. Az *E. coli* által okozott gasztrointesztinális fertőzés (kólibacillózis) nem egy elismert klinikai betegség a csikóknál vagy felnőtt lovaknál, és nem nyújtottak be adatokat a kolisztin alkalmazásának alátámasztására, ezért ezt a célállatfajt törölni kell. A nem gasztrointesztinális javallatokat a kolisztin felesleges alkalmazásának tartják, mivel a gyógyszer nem járul hozzá a bakteriális fertőzés által érintett egyéb szervekre gyakorolt bármilyen terápiás hatáshoz. Ebben a kontextusban a kolisztin kombinációs készítményeket nem a körültekintő alkalmazás elveinek megfelelően használják, és azok nem teljesítik az ilyen készítményekre vonatkozó, fix kombinációs irányelvekben megfogalmazott feltételeket sem.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott információk alapján, ideértve a védett adatokat, a tudományos referenciákat és a szakértői jelentéseket, a jelen, 35. cikk szerinti betérjesztésben tárgyalt, lehetséges kockázatcsökkentő intézkedés a kolisztin kombinációs készítmények alkalmazásának további korlátozása volt kizárólag az individuális állatok kezelésére, valamint a csoportos kezelésre szánt készítmények prezentációinak eltávolítása.

Ugyanakkor aggályok merültek fel, hogy a kolisztin kombinációs készítmények gasztrointesztinális javallatai indokoltak-e, amikor körültekintőbb lenne a monoterápiás készítmény alkalmazása. Jelenleg az EU-ban a releváns Gram-negatív gasztrointesztinális kórokozók státusza az, hogy a kolisztin MIC értéke nagyon alacsony, és a vastagbélben a kolisztin koncentráció olyan nagyon magas (például a MIC érték 20-szorosa), hogy a monoterápiás készítmény elégséges ezekben a javallatokban. A jelen, 35. cikk szerinti betérjesztési eljárásban benyújtott, legtöbb klinikai vizsgálatban a monoterápiás készítmények hatásossága azonosnak bizonyult a kolisztin kombinációs készítményekével. Nem lehetett specifikus okot azonosítani a kolisztin kombinációs készítmények szükségességére az élelmiszertermelő állatoknál az Európai Unióban a hatás javítása (szinergista vagy additív hatás) vagy a hatásspektrum kiszélesítése révén. A CVMP úgy vélte, hogy a monoterápia helyett a kolisztin kombinációs készítmények alkalmazásának végeredménye a kolisztin felesleges alkalmazása.

Míg az állatgyógyászatban használt egyéb gyógyszerekkel kapcsolatos esetekben még léteznek terápiás lehetőségek a humán gyógyászat számára, ebben az esetben minden lehetséges, a humán gyógyászatban a kolisztin rezisztenciához történő, a táplálékláncsal kapcsolatos hozzájárulás az emberi fertőzések esetén az MDR, XDR és PDR baktériumok elleni terápiás lehetőségek hiányához vezetne. Mivel a kolisztin kombinációs készítményeknek még a korlátozott alkalmazását is a kolisztin felesleges

használatának tekintik, és az potenciálisan hozzájárulhat az antimikrobiális rezisztencia kialakulásához, a fent tárgyalt intézkedéseket nem tartották elégségesnek az azonosított kockázat csökkentésére. Ez a monoterápiához képest a kolisztin kombinációs készítmények többlet értékét megerősítő, minőségi klinikai vizsgálatok és egyéb hiteles bizonyítékok hiányával, valamint a körültekintő alkalmazás elveinek és a CVMP fix gyógyszerkombinációs készítményekre vonatkozó irányelveinek (EMA/CVMP/83804/2005) való megfelelés hiányával kombinálva ahhoz a konklúzióhoz vezet, hogy nincs érvényes igazolás a kolisztin kombinációs készítmények állatgyógyászati alkalmazására.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

Az eljárás során felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja felül minden, az élelmiszertermelő állatfajoknál szájon át alkalmazott, más antimikrobiális szerekkel kombinált kolisztint tartalmazó állatgyógyászati készítmény forgalomba hozatali engedélyét, hogy biztosítsák a gyógyszer felelős alkalmazását az állatok egészségének védelmében, valamint a jövőbeli közegészségügyi kockázat lehetőségének korlátozásában.

Elismerték, hogy a kolisztin kombinációs készítmények hatásosak lehetnek a mindkét hatóanyagra érzékeny *E. coli* által okozott gasztrointesztinális betegségek kezelésében és metaflaxisában sertéseknél, baromfiknál, újszülött borjaknál és bárányoknál, feltéve, hogy a dózist és a kezelés időtartamát a CVMP korábbi javaslatának megfelelően módosítják. Ugyanakkor a monoterápiához képest a kolisztin kombinációs készítmények alkalmazásával kapcsolatosan nem mutattak ki előnyös hatást, és nem azonosítottak megvalósítható kockázatcsökkentő intézkedéseket az azonosított, lehetséges humán egészségügyi kockázat kezelésére, mivel még a kolisztin kombinációs készítmények korlátozott alkalmazását is a kolisztin felesleges alkalmazásának tartották.

Az írásban benyújtott összes adat vizsgálatát követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az élelmiszertermelő állatfajoknál szájon át alkalmazandó, más antimikrobiális szerekkel kombinált kolisztint tartalmazó, valamennyi állatgyógyászati készítmény előny-kockázat profilja negatív a klinikai relevancia hiánya miatt, valamint a kolisztin túlzott expozíciója tekintetében, amely potenciális kockázatot jelenthet az állatok és emberek egészségére a kolisztin rezisztencia kialakulásának felgyorsítása révén.

Ezért a CVMP a szájon át alkalmazandó, más antimikrobiális szerekkel kombinált kolisztint tartalmazó, valamennyi állatgyógyászati készítmény forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolta.

A forgalomba hozatali engedélyek visszavonásának indoklása

Mivel:

- A CVMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be meggyőző adatokat klinikai vizsgálatok vagy más, tudományosan elfogadható vizsgálatok formájában azokra a klinikai helyzetekre, amikor a monoterápiás készítményekhez képest a kolisztin kombinációs készítmények nélkülözhetetlenek lennének az élelmiszertermelő állatok számára az Európai Unióban.
- A CVMP úgy vélte, hogy a kolisztin kombinációs termékeknek még a korlátozott alkalmazását is a kolisztin felesleges használatának tekintik, és az potenciálisan hozzájárulhat az antimikrobiális rezisztencia kialakulásához.
- A CVMP úgy vélte, hogy a kolisztinnal szembeni antimikrobiális rezisztencia kialakulását humán egészségügyi kockázatnak tekintik, mivel a kolisztint a humán gyógyászatban is alkalmazzák, mint utolsó mentsvár kezelést specifikus, kifejezetten gyógyszer-rezisztens bakteriális fertőzések kezelésének kontextusában.

- A CVMP úgy vélte, hogy a szájon át alkalmazandó, más antimikrobiális szerekkel kombinált kolisztint tartalmazó, valamennyi állatgyógyászati készítmény előny-kockázat profilja negatív, és a készítmények potenciális humán egészségügyi kockázatot jelenthetnek.

A CVMP az I. mellékletben felsorolt, szájon át alkalmazandó, más antimikrobiális szerekkel kombinált kolisztint tartalmazó, valamennyi állatgyógyászati készítmény forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolta.