

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir rinkodaros leidimų turėtojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Bulgarija	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oksitetraciklino hidrochloridas Kolistino sulfatas	5.0 g 3 500 000 UI	Geriamasis tirpalas	Vištos ir kiaulės	<i>Per os</i>
Bulgarija	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprimas Kolistino sulfatas	3.75 g 50 MIU	Geriamieji milteliai	Vištos, triušiai, kiaulės, veršeliai ir ėriukai	<i>Per os</i>
Kroatija	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprimas Kolistino sulfatas	3.75 g 50 MIU	Geriamieji milteliai	Veršeliai, ėriukai, ožiukai, paršeliai, naminiai paukščiai ir triušiai	<i>Per os</i>
Kroatija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloksacinas Kolistino sulfatas	100 g 41.67 g	Geriamasis tirpalas	Vištos, kalakutai	<i>Per os</i>
Kipras	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)	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 mg 500,000 I.U.	Milteliai geriamajam tirpalui	Veršeliai, avys, ožkos, kiaulės, kumeliukai, vištos, kalakutai (išskyrus dedekles)	Naudoti kiekvieną dieną dozę padalijus į dvi dalis, ištirpdžius geriamajame vandenyje arba piene.

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Kipras	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	11.48 g 4.00 g	Vaistinis premixas	Kiaulės	Vaistinis premixas netirpių miltelių forma, naudojamas <i>per os</i> , tinkamai išmaišius tirštame pašare.
Čekija	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Milteliai su geriamuoju vandeniu arba pašaru naudojamam geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos (broileriai)	<i>Per os</i>
Čekija	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálníhoo roztoku	Kolistino sulfatas, spiramicino adipatas	500 000 IU 650 000 IU	Milteliai geriamajam tirpalui	Veršeliai, paršeliai, kumeliukai, vištos	<i>Per os</i>
Čekija	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprimas Kolistino sulfatas	37.5 mg 500 000 IU/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Vištos	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybē narē	Rinkodaros leidimo turētojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Čekija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 mg/g 600 000 IU/g	Vaistinis premikss	Kiaulēs	<i>Per os</i>
Prancūzija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Kolistino sulfatas Spiramicino adipatas	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Geriamieji miltelīai	Galvijai, kiaulēs, naminīai paukščiāi	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicilino trihidratas Kolistino sulfatas	25 mg/g 0.075 MIU/g	Geriamieji miltelīai	Kiaulēs, veršēliai	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicilino trihidratas Kolistino sulfatas	1 g/tablet 1 MIU/tablet	Tabletē	Ver šēliai	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Kolistino sulfatas, eritromicino estolatas	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Geriamieji miltelīai	Ēriukai, ožkos, paršēliai, kumeliukai, veršēliai	Naudoti <i>per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Prancūzija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Kolistino sulfatas Trimetoprimas	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Geriamieji milteliai	Ėriukai, ožkos, triušiai, kiaulės, veršeliai, naminiai paukščiai	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Kolistino sulfatas Skopolaminas Sulfaguanidinas	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Peroralinė pasta	Kumeliukai, veršeliai	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Kolistino sulfatas Sulfaguanidinas	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tabletė	Ėriukai, ožkos, veršeliai	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Kolistino sulfatas Neomicino sulfatas	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Geriamieji milteliai	Ėriukai, ožkos, triušiai, kiaulės, veršeliai, naminiai paukščiai	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Kolistino sulfatas Oksitetraciklino hidrochloridas	200 000 IU/g 0.07 g/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, veršeliai	Naudoti <i>per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Prancūzija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicilino trihidratas Kolistino sulfatas	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Geriamieji milteliai	Ėriukai, ožkos, veršeliai, naminiai paukščiai	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Kolistino sulfatas Sulfadimetoksinas	700 000 IU/g 210 mg/g	Premikšas	Ėriukai, veršeliai	Naudoti <i>per os</i>
Prancūzija	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistino sulfatas Sulfametoksipiridazinas	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tabletė	Ėriukai, šunys, kumeliukai, veršeliai	Naudoti <i>per os</i>
Vengrija	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos	Naudoti su geriamuoju vandeniu
Vengrija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 g/kg 600 MIU/kg	Vaistinis premikšas	Kiaulės	Naudoti su pašarais

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Vengrija	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprimas Kolistino sulfatas	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Milteliai geriamajam tirpalui	Galvijai (veršeliai), avys (ėriukai), kiaulės ir vištos, triušiai, ožkos	Naudoti su geriamuoju vandeniu
Italija	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	115 mg/g 40 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos (išskyrus dedančias vištas dedekles)	<i>Per os</i>
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 g/kg 600 MIU/kg	Vaistinis premikšas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Italija	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	115 g/kg 40 g/kg	Vaistinis premikšas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doksiciklino hiklatas Kolistino sulfatas	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, triušiai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Italija	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Vaistinis premixas	Kiaulės, vištos (išskyrus vištas, dedančias žmonių maistui skirtus kiaušinius)	<i>Per os</i>
Italija	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Veršeliai, avys ir ožkos, kiaulės, poniai, vištos, kalakutai (išskyrus pateles)	<i>Per os</i>
Italija	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	500 mg/g 200 mg/g	Su geriamuoju vandeniu arba skystu pašaru naudojami geriamieji milteliai	Veršeliai, kiaulės, vištos (išskyrus vištas dedekles), kalakutai	<i>Per os</i>
Italija	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomicino sulfatas Kolistino sulfatas	200 mg/g 20 000 IU/g	Su geriamuoju vandeniu arba skystu pašaru naudojami geriamieji milteliai	Veršeliai, paršeliai, broileriai ir kalakutai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Italija	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 mg/g 40 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulės	Naudoti <i>per os</i>
Italija	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 mg/g 800 000 IU/g	Vaistinis premixas	Kiaulės, vištos (išskyrus vištas, dedančias žmonių maistui skirtus kiaušinius)	<i>Per os</i>
Latvija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloksacinas Kolistino sulfatas	100 g 41.67 g	Geriamasis tirpalas	Vištos, kalakutai	Naudoti <i>per os</i>
Lietuva	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Vandenyje tirpus geriamasis tirpalas	Kiaulės, vištos	<i>Per os</i>
Lietuva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetoprimas Kolistino sulfatas	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Geriamieji milteliai	Veršeliai, ériukai, ožiukai, paršeliai, naminiai paukščiai ir triušiai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Lietuva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Spiramicino adipatas Kolistino sulfatas	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Geriamieji milteliai	Veršeliai, ėriukai, ožiukai, kumeliukai, paršeliai, naminiai paukščiai ir triušiai	<i>Per os</i>
Liuksemburgas	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Eritromicino estolatas Kolistino sulfatas	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Geriamieji milteliai	Ėriukai, ožkos, paršeliai, kumeliukai, veršeliai	Naudoti <i>per os</i>
Liuksemburgas	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistino sulfatas Sulfametoksipiridazinas	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tabletė	Ėriukai, šunys, kumeliukai, veršeliai	Naudoti <i>per os</i>
Nyderlandai	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	150 mg/g 500 000 IU/g	Su geriamuoju vandeniu naudojami geriamieji milteliai	Kiaulės	Naudoti <i>per os</i> su geriamuoju vandeniu
Lenkija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	150 mg/g 500 000 IU/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės	Naudoti <i>per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Lenkija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 mg/g 500 000 IU/g	Su geriamuoju vandeniu arba pienu naudojami milteliai	Galvijai, vištos, kiaulės	Naudoti <i>per os</i>
Lenkija	Skavet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Vištos, kiaulės	Naudoti <i>per os</i>
Lenkija	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramicino adipatas Kolistino sulfatas	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Su geriamuoju vandeniu naudojami milteliai	Galvijai, vištos, kiaulės	Naudoti <i>per os</i>
Portugalija	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	Ampicilino trihidratas Kolistino sulfatas	0.7 g 1 500 000 IU	Milteliai su geriamuoju vandeniu naudojami geriamajai suspensijai	Veršeliai ir ėriukai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Portugalija	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	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	116 g/kg 40 g/kg	Vaistinis premixas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Portugalija	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)	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 mg/g 40 mg/g	Vaistinis premixas	Kiaulės ir vištos (išskyrus dedekles)	<i>Per os</i>
Rumunija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doksiciklino hiklatas Kolistino sulfatas	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premixas	Kiaulės	Įmaišyti į pašarą
Rumunija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	100 mg/g 600 000 IU/g	Premixas	Kiaulės	Įmaišyti į pašarą

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Rumunija	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprimas Kolistino sulfatas	37.5 mg 500 000 IU	Milteliai geriamajam tirpalui	Veršeliai, ėriukai, ožkos, kiaulės, triušiai ir naminiai paukščiai	Naudoti <i>per os</i> , su geriamuoju vandeniu arba skystu pašaru
Rumunija	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oksitetraciklino hidrochloridas Kolistino sulfatas	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletės	Naminiai paukščiai (jerubės ir plėvialeteniai)	Sušerti kiekvienam paukščiui atskirai
Rumunija	Lavet Pharmecuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos	Naudoti <i>per os</i> su geriamuoju vandeniu
Slovakija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulės, veršeliai, naminiai paukščiai (vištos, kalakutai), balandžiai	Naudoti <i>per os</i> , sumaišius su pašaru
Slovakija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Vaistinis premixas	Kiaulės	Naudoti <i>per os</i> , sumaišius su pašaru

ES / EEE valstybė narė	Rinkodaros leidimo turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Slovakija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoksicilino trihidratas Kolistino sulfatas	575 mg/g 81 mg/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, veršeliai, naminiai paukščiai (vištos, kalakutai), balandžiai	Naudoti <i>per os</i> su geriamuoju vandeniu
Slovakija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Kolistino sulfatas Sulfadimidino natriis, trimetoprimas	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Broileriai, kiaulės, triušiai, veršeliai	Naudoti <i>per os</i> su geriamuoju vandeniu
Slovakija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Chlortetraciklino hidrochloridas Kolistino sulfatas	120 mg/g 120 000 IU/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, veršeliai, naminiai paukščiai (vištos)	Naudoti <i>per os</i> su geriamuoju vandeniu
Ispanija	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicilino trihidratas Kolistino sulfatas	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Geriamieji milteliai	Ėriukai	Naudoti su geriamuoju vandeniu
Ispanija	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	Neomicino sulfatas Kolistino sulfatas	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Su geriamuoju vandeniu naudojamas tirpalas	Penimosios kiaulės	Naudoti su geriamuoju vandeniu

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas panaikinti rinkodaros leidimus

Visų *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinių medžiagų, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Kolistinas yra katijoninė, daugiakomponentė lipopetidinė antibakterinė medžiaga, kurią gamina *Bacillus polymyxa* kultūros *colistinus* padermės bakterijos. Veterinarijoje ši medžiaga paprastai naudojama kaip sulfatinė druska ruošiant *per os* naudojamus preparatus ir kaip metano sulfonatas ruošiant parenteriniu būdu naudojamus preparatus. Kolistinas priskiriamas polimiksinų terapinei klasei ir yra identiškas polimiksinui E. Kolistinas naudojamas gydant jautrių bakterijų (pvz., *Echerichia coli*) sukeltas kiaulių, naminių paukščių, triušių, galvijų, avių ir ožkų ligas ir siekiant jų išvengti. Kai kuriose ES valstybėse narėse kolistino ir kitų antimikrobinių medžiagų deriniai naudojami taikant grupinį gydymą virškinimo trakto ir kvėpavimo sistemos infekcijomis sergantiems maistiniams gyvūnams. Tai pat rinkoje yra parenteriniam naudojimui ir naudojimui į pieno liauką bei gimdą skirtų preparatų, kuriems ši kreipimosi procedūra netaikoma. Kolistinas taip pat naudojamas žmonių medicinoje.

Atsižvelgiant į padidėjusį bakterijų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms paplitimą, ES ir tarptautiniu lygmeniu diskutuojama, kaip suvaldyti šį reiškinį ir sumažinti jo mąstą vardan žmonių ir gyvūnų sveikatos. Europos Komisijos prašymu, 2013 m. liepos mėn. Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) priėmė mokslines rekomendacijas ir išsamių svarstymų dokumentus dėl kolistino¹. Šiose rekomendacijose kritiškai apžvelgta informacija apie kolistino naudojimą maistiniams gyvūnams ES, jo poveikį žmonių ir gyvūnų sveikatai svarbių rūšių bakterijų atsparumo šios kategorijos antimikrobinėms medžiagoms vystymuisi ir galimą poveikį žmonių ir gyvūnų sveikatai.

Apie kolistino, kaip žmonių medicinoje labai svarbios antimikrobinės medžiagos, statusą rekomendacijose teigiama:

„Atsparumo perdavimo per judžiuosius genetinius elementus (pvz., plazmidės) tarp bakterijų arba nuo gyvūnų žmonėms atvejų neužfiksuota.“

*„Tačiau sunkiomis daugeliui vaistų atsparių (DVA) gramneigiamų bakterijų sukeltomis hospitalinėmis infekcijomis suserga ir nuo jų miršta daug žmonių. Todėl šiuo metu žmonių medicinoje, gydant DVA *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ir *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) sukeltas infekcijas, kuriomis užsikrėtusių žmonių mirtingumas gali būti labai didelis, yra vaistas, kuris skiriamas kaip kraštutinė priemonė.“*

Dėl kolistino derinių su kitomis antimikrobinėmis medžiagomis, rekomendacijose teigiama, kad „šių vaistų rinkodaros leidimus reikėtų peržiūrėti ir sudėtinius vaistus reikėtų išimti iš rinkos, nebent būtų pateiktas patikimas pagrindimas, kad tas derinys atitinka atsakingo vartojimo principus“.

Atsižvelgiant į didelį ES įregistruotų preparatų su kolistinu skaičių, nuspręsta, kad, peržiūrint preparatų, kurių sudėtyje yra kolistino, vaisto aprašą, reikėtų vadovautis rizika pagrįstu laipsnišku požiūriu. Atsižvelgiant į turimą informaciją, surinktą iš EMA Europos veterinarinių antimikrobinių

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

medžiagų naudojimo priežiūros ataskaitų apie antimikrobinių medžiagų pardavimą², taip pat į kiekvienos farmacinės formos ir (arba) tam tikru būdu naudojamiems vaistams suteiktų rinkodaros leidimų skaičių ir tų vaistų naudojimo būdus, nuspręsta, kad pirmenybė turi būti teikiama vaistams, kurių sudėtyje yra tik kolistino ir kurie naudojami *per os* (taikant grupinį gydymą).

2014 m. gegužės mėn. Europos Komisija pradėjo Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl visų maistiniams gyvūnams *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos kolistino (EMA/V/A/106). Procedūra buvo užbaigta ir 2015 m. kovo 16 d. Komisija priėmė sprendimą³, kuriuo apribotos atitinkamų vaistų indikacijos, paskirties gyvūnų rūšys ir gydymo šiais vaistais trukmė, o jų preparato informaciniai dokumentai papildyti įspėjimais dėl racionalaus naudojimo.

Minėtame Komisijos sprendime nurodyta, kad, vadovaujantis laipsnišku požiūriu, dėl kurio buvo sutarta, „*kitame etape, užbaigus šią kreipimosi procedūrą, galima peržiūrėti kolistino derinius su kita antimikrobine medžiaga ir ne per os naudojamus vaistus, kurių sudėtyje yra kolistino*“.

Antrajame etape, atsižvelgiant į pirmiau išdėstytus nerimą keliančius klausimus ir vadovaujantis minėtomis, EMA/CVMP/CHMP mokslinėse rekomendacijose Europos Komisijai pateiktomis rekomendacijomis, komiteto buvo paprašyta peržiūrėti visų maistiniams gyvūnams *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinių medžiagų, rinkodaros leidimus, kad būtų užtikrintas atsakingas šios medžiagos naudojimas, siekiant apsaugoti gyvūnų sveikatą ir sumažinti būsimo pavojaus visuomenės sveikatai galimybę.

2. Turimų duomenų aptarimas

Įžanga

Baktericidinį kolistino (ir polimiksino B) poveikį lemia išorinės bakterijų membranos sąveika su divalenciais katijonais, dėl kurios suyra ląstelės struktūra, išteka ląstelės turinys ir dėl to įvyksta ląstelės lizė⁴. Platus kolistino veikimo spektras kovojant su gramneigiamomis bakterijomis pasireiškia, kai kolistinas jungiasi prie lipido A – lipopolisacharido pagrindo ir pagrindinės daugelio bakterijų išorinės membranos sudedamosios dalies⁵. Polimiksinais visų pirma aktyviai veikia labai įvairių rūšių gramneigiamas bacilas (pvz., *E. coli*, salmonelės ir *P. aeruginosa*), įskaitant tas bakterijas, kurios yra atsparios karbapenemams, taip pat tam tikrų rūšių mikobakterijas. Polimiksinais neturi kliniškai naudingo poveikio gramteigiamoms bakterijoms, gramneigiamiems kokams, anaerobams ir molikutams, įskaitant mikoplazmas⁶. Be to, kolistinas neturi terapinio poveikio natūraliai atsparių rūšių bakterijoms, įskaitant *Serratia*, *Stenotrophomonas* ir *Proteus*⁷ genčių bakterijas.

Kolistinas naudojamas nuo 6-ojo dešimtmečio, tiek žmonių medicinoje, tiek veterinarijoje⁸. Kalbant apie šiuo metu ES/EEE auginamus maistinius gyvūnus, lauko tyrimai parodė, kad šis vaistas daugiausia naudojamas kiaulėms, įskaitant tuos atvejus, kai taikomas grupinis *E. coli* ir salmonelių sukeltos

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.

viduriavimo gydymas ir prevencija, taip pat kaip pirmos eilės vaistas gydant *E. coli* sukeltą paršelių⁹ ir veršelių¹⁰ naujagimių viduriavimą ir gydant lengvos formos kolibacilioze sergančius naminius paukščius¹¹. Kalbant apie bendrą gyvūnų, kuriems kyla gydymo antimikrobinėmis medžiagomis rizika, svorį 26 ES/EEE šalyse, kuriose kaupiami veterinarinių vaistų pardavimo duomenys¹², polimiksinai buvo penkta pagal parduodamą kiekį antimikrobinų medžiagų grupė po tetraciklinų (37 proc.), penicilinų (24 proc.), sulfonamidų (10 proc.) ir makrolidų (7 proc.). Didžiąją dalį maistiniams gyvūnams sunaudojamų polimiksinų sudaro *per os* naudojami, įvairios farmacinės formos ir sudėties kolistino preparatai (pvz., premiksas, milteliai, geriamieji tirpalai). Parduotas sudėtinių vaistų, kuriuose yra kolistino, kiekis sudarė mažiau nei 10 proc. bendro parduoto kolistino preparatų kiekio (ESVAC, nepaskelbti duomenys).

Pastaruoju metu visame pasaulyje padidėjęs daugeliui vaistų atsparių (DVA), itin vaistams atsparių (IVA) ir visiems vaistams atsparių (VVA) gramneigiamų bakterijų paplitimo žmonių medicinoje mastas¹³ privertė gydytojus praktikus vėl pradėti naudoti toksišką sisteminio poveikio kolistino preparatą, ne tokio toksiško neaktyvaus provaisto – kolistino metano sulfonato – forma, kaip kraštutinę priemonę antimikrobinėmis medžiagomis gydant tokių bakterijų (jos dažnai yra su sveikatos priežiūros sektoriumi susijusių infekcijų priežastis) sukeltas infekcijas¹⁴. Tarp žmonių tokių labai atsparių bakterijų sukeltos infekcijos siejamos su didesniu pacientų sergamumu ir mirtingumu, didesnėmis išlaidomis ir ilgesne hospitalizavimo trukme¹⁵. Taigi, kolistinas „sugrįžo“ į mediciną kaip paskutinė galima gydymo priemonė gydant DVA, IVA ir VVA laktozę fermentuojančių ir nefermentuojančių gramneigiamų bacilų, įskaitant *Pseudomonas aeruginosa* ir *Acinetobacter baumannii*, sukeltas infekcijas. Dėl naujo kolistino, kaip žmonių medicinoje itin svarbaus vaisto, statuso šiuo metu reikia pakartotinai įvertinti dabartinio arba būsimo kolistino preparatų naudojimo gyvūnams poveikį visuomenės sveikatai. Tam buvo pritarta neseniai ES pavedimu sudarytoje *ad hoc* atsparumo antimikrobinėms medžiagoms ekspertų grupėje ir vykdant neseniai užbaigtą 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos kolistino. Tai yra Europoje labai neįprasta situacija, kadangi tradiciškai kolistinas naudojamas tik veterinarijoje ir nėra itin svarbus žmonių sveikatai.

Sudėtiniams kolistino preparatams taikytinos ankstesnės CVMP išvados

Pirmiau minėtos 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros (EMA/V/A/106) dėl visų maistiniams gyvūnams *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos kolistino, metu CVMP priėjo prie tam tikrų išvadų (jos aprašytos toliau) dėl kai kurių indikacijų, dozių ir paskirties gyvūnų rūšių, kurios taip pat būtų taikomos sudėtiniams kolistino preparatams.

Šios procedūros metu duomenų ar įrodymų, kuriais būtų galima pagrįsti kolistino naudojimą pagal salmoneliozės indikaciją gydant kurios nors paskirties rūšies gyvūnus, nepateikta. ES šalyse įgyvendinamos specialios salmoneliozės kontrolės tarp maistinių gyvūnų programos. Užbaigus 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos kolistino, dėl neigiamo naudos ir rizikos santykio įvertinimo kolistino

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.

(EMA/V/A/106) neberekomenduojama naudoti gydant salmonelių sukeliamas virškinimo trakto infekcijas. Tas pat pasakytina apie su salmonelėmis susijusias sudėtinių kolistino preparatų indikacijas. Nustatytas pavojus visuomenės sveikatai yra tas, kad klinikinių ar subklinikinių salmonelių infekcijų gydymas siekiant sumažinti bakterijų skaičių gali trukdyti įgyvendinti ES kontrolės programas¹⁶ ir taip kelia grėsmę visuomenės sveikatai ir maisto saugai. Be to, kai kurių porūšių salmonelės ne tokios jautrios kolistinui. Neseniai paskelbtame dokumente buvo įvardytas dar vienas kolistino preparatų ir salmonelių keliamas pavojus¹⁷, t. y. ES šalyse, kuriose sunaudojama daugiau kolistino preparatų, iš kiaulių ir vištų išskirtų salmonelių izoliatų mažiausios inhibitorinės koncentracijos (MIK) vertės buvo didesnės ir iki 77 proc. šių izoliatų buvo priskirti atsparių bakterijų kategorijai. Salmonelės, kurias veikianti kolistino MIK yra didesnė, galima vertinti kaip pavojų visuomenės sveikatai.

Taip pat per ankstesnę 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą buvo patvirtinta 100 000 TV kolistino/kg kūno svorio paros dozė veršeliams, ėriukams ir kiaulėms ir 75 000 TV kolistino/kg kūno svorio paros dozė naminiams paukščiams; abi jas reikia naudoti 3–5 dienas iš eilės. Be to, buvo sutarta, kad pasiūlyta du kartus per parą naudojama 50 000 TV/kg kūno svorio dozė yra pagrįsta. Šios 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu buvo nustatyti keli sudėtiniai veterinariniai vaistai su kolistinu, kuriuos buvo numatyta naudoti mažesnėmis nei 50 000 TV/kg kūno svorio kolistino dozėmis. Klinikinių tyrimų duomenų arba argumentų, kuriais būtų galima pagrįsti siūlymą naudoti mažesnes, nei būtina kolistino dozes, kurios, skatindamos kolistinui atsparių bakterijų vystymąsi, gali kelti pavojų visuomenės sveikatai, nepateikta.

Kai kurie į šią kreipimosi procedūrą įtraukti vaistai skirti naudoti kumeliukams. *E. coli* sukeliama virškinimo trakto infekcija (kolibaciliozė) nėra pripažįstama klinikinė kumeliukų ar suaugusių arklių liga. Terminas „kolibaciliozė“ nevertinamas arklinių medicinoje, bet vartojamas kalbant apie kiaules, naminius paukščius ir atrajotojus. Kolibaciliozė apibrėžiama kaip enterobakterijų, ypač *E. coli*, sukeliama gaubtinės žarnos infekcija, kuri vėliau pasireiškia tam tikrais ligos simptomais; naminiams paukščiams ji paprastai pasireiškia viduriavimu ir kitais simptomais. *E. coli* sukelta septicemija yra pripažįstama naujagimių kumeliukų liga, kuri kartais gali, be kitų simptomų, pasireikšti viduriavimu. Dabartinėje mokslinėje literatūroje nepritariama sudėtinių kolistino preparatų naudojimui kumeliukams, nes taikant tokį gydymą gali sutrikti gyvūno virškinimo trakto mikrofloros pusiausvyra ir dėl to gyvūnas gali susirgti gerai atpažįstamu mirtinu antimikrobinų medžiagų sukeliamu kolitu, kuris paprastai siejamas su *Clostridium difficile*. Taigi, kolistino naudojimas kumeliukams laikomas keliančiu rimtą grėsmę paskirties gyvūnų saugumui, todėl negalima pritarti, kad kumeliukai būtų nurodyti kaip sudėtinių kolistino preparatų paskirties gyvūnų rūšis. Pavojus, kuris kiltų palikus šią indikaciją, yra tas, kad taip būtų skatinama šiais vaistais gydyti nežinomą klinikinę ligą, dėl to gydymas būtų nesėkmingas, nes sudėtiniai kolistino preparatai neveikia tikrosios ligos priežasties (pvz., virusų, kitų bakterijų, protozoanų, parazitų). Tokiais atvejais nesėkmingas gydymas gali kelti pavojų kumeliukų sveikatai. Prie tokios pat išvados prieita neseniai užbaigtos 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros dėl peroralinių kolistino monoterapijai skirtų vaistų metu.

Sudėtinių kolistino preparatų naudojimo pagrindimas

Siekiant pagrįsti kai kurias į šią procedūrą įtrauktų kai kurių vaistų indikacijas, šios 35 straipsnyje numatytos procedūros metu buvo pateikti rinkodaros leidimų turėtojų bendrovėms priklausantys duomenys, moksliniai informacijos šaltiniai ir ekspertų ataskaitos. Be to, rinkodaros leidimų turėtojų buvo paprašyta pagrįsti sudėtinio kolistino preparato naudojimo naudą gydant atitinkamas ligas,

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

lyginant su monoterapija, visų pirma atsižvelgiant į CVMP gaires dėl sudėtinių fiksuotų dozių vaistų¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Kalbant apie su virškinimo traktu nesusijusias indikacijas, abejonių kelia nepagrįstas sudėtinių kolistino preparatų naudojimas, nes *per os* naudojamas kolistinas neabsorbuojamas iš virškinimo trakto ir jis „neprisideda“ prie bendro gydomojo poveikio esant šioms indikacijoms. Nepavyko nustatyti jokių pagrįstų terapijos principų, kuriais remiantis būtų galima pateisinti sudėtinių vaistų naudojimą esant su virškinimo traktu nesusijusioms indikacijoms, taigi sudėtiniai vaistai nėra pranašesni už pavienes veikliąsias medžiagas, naudojamas vienkomponenčių vaistų forma, kaip aprašyta CVMP gairėse dėl sudėtinių fiksuotų dozių vaistų (EMA/CVMP/83804/2005). Galutinis rezultatas – nereikalingas kolistino naudojimas. Atsižvelgiant į pastaruoju metu ypatingą kolistino svarbą žmonių medicinoje, šio vaisto naudojimas veterinarijoje gali būti pagrįstas tik jei vadovaujamasi racionalaus naudojimo principais, o sudėtinius kolistino preparatus naudojant pagal su virškinimo traktu nesusijusias indikacijas, tokių principų nesilaikoma. Ypač didelį nerimą šiuo požiūriu kelia kai kurie sudėtiniai kolistino preparatai (pvz., kolistino ir neomicino arba kolistino ir oksitetraciklino deriniai), kurių abi veikliosios medžiagos neabsorbuojamos iš virškinimo trakto, vis dėlto šiuo metu šie vaistai yra įregistruoti pagal su virškinimo traktu nesusijusias indikacijas.

Kalbant apie su virškinimo traktu susijusias indikacijas, taip pat abejojama, ar sudėtiniai kolistino preparatai yra būtini, ar nepakanka monoterapijos. Pavyzdžiui, dabartinė atitinkamų gramneigiamų virškinimo trakto patogenų (pvz., *E. coli*) padėtis ES yra tokia: juos veikiančios kolistino MIK vertės yra labai nedidelės, o kolistino koncentracijos gaubtinėje žarnoje vertės yra labai didelės (pvz., 20 kartų didesnės už MIK), taigi monoterapinio vaisto turėtų pakakti esant šioms indikacijoms. Dauguma šios 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu pateiktų klinikinių tyrimų parodė, kad monoterapiniai vaistai yra tokie pat veiksmingi, kaip sudėtiniai kolistino preparatai. Argumentai dėl polimikrobinių infekcijų daugiausia buvo teoriniai ir juos rinkodaros leidimų turėtojai aptarė tik siekdami pagrįsti su kvėpavimo sistema ir oda susijusias indikacijas. Kaip minėta pirmiau, tai neturi klinikinės reikšmės vertinant sudėtinius kolistino preparatus, kadangi kolistinas neabsorbuojamas iš virškinimo trakto, todėl jis niekada nedalyvaus kovojant su polimikrobinėmis infekcijomis kituose tiksliniuose audiniuose. Rinkodaros leidimų turėtojai nenurodė polimikrobinių virškinimo trakto infekcijų prie gyvūnų rūšių ir savo produktų indikacijose. Gretutines su *E. coli* susijusias virškinimo trakto ligas (pvz., septicemiją) rinkodaros leidimų turėtojai nurodė kaip pirminės virškinimo trakto ligos komplikacijas dėl tiesioginio sisteminio bakterijų išplitimo arba imunosupresijos. Konkrečių klinikinių poveikio invazinei *E. coli* infekcijai, prasidėjusiai susirgus virškinimo trakto liga, tyrimų nepateikta. Todėl nežinoma, ar sudėtinis vaistas yra naudingesnis už monoterapinį vaistą, esant šiai indikacijai. Taip pat neaišku, ar, prasidėjus sisteminėms kolibaciliozės komplikacijoms, pagrindinė klinikinė liga vis dar yra ta pati virškinimo trakto liga ar tai yra jos sisteminės komplikacijos. Nepavyko nustatyti jokių ypatingų priežasčių, dėl kurių maistiniams gyvūnams ES reikėtų naudoti sudėtinius kolistino preparatus, siekiant sustiprinti vaistų veikimą (siekiant sinerginio ar papildomo poveikio) arba išplėsti jų veikimo spektrą. Todėl CVMP priėjo prie išvados, kad negalima pritarti nė vienai su virškinimo traktu susijusiai sudėtinių kolistino preparatų indikacijai.

Antimikrobinę *in vitro* sinergiją nurodė keli rinkodaros leidimų turėtojai, ją pagrindę mokslinėmis publikacijomis, kuriose tokia išvada padaryta remiantis tiek tikslinių patogenų MIK sumažėjimu, kai jie veikiami deriniu su kolistinu, tiek frakcinės inhibitorinės koncentracijos indekso sumažėjimu. Tačiau šie *in vitro* tyrimai yra nepatikimi, nes pagrindinė *in vitro* jautrumo metodų naudojimo, siekiant nustatyti kolistino derinių veiksmingumą kovojant su tam tikromis bakterijomis, problema yra ta, kad dėl katijoninių kolistino savybių įvairių galimų metodų, kaip antai sultinio mikroskiedimas, agaro skiedimas

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

ir E-testas, tikslumas yra abejotinas¹⁹. Būtent dėl šių probleminių klausimų šiuo metu peržiūrimi Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komiteto nustatyti dabartiniai enterobakterijų klinikiniai trūkio taškai. Paprastai visame pasaulyje naudojamas diskų difuzijos testas, tačiau neretai jis nėra patikimas dėl to, kad kolistinas negali taisyklingai pasklisti agare ir negalima nustatyti nuoseklaus jo koncentracijos gradiento. Tai reiškia, kad, nesant tarptautinių standartinių kolistino jautrumo tyrimų metodų, nėra suderintų kolistino derinių *in vitro* sinergijos vertinimo standartų. Paskelbtų duomenų, kurie patvirtintų, kad yra mechanizmas, dėl kurio galėtų pasireikšti vaistų derinių su kolistinu sinergizmas, nėra. Be to, smarkiai abejojama klinicine kolistino derinių sinergijos reikšme, kadangi, taikant monoterapiją, vieno kolistino koncentracija gaubtinėje žarnoje yra daug (pvz., 20 kartų) didesnė nei *E. coli* ir kitų bakterijų MIK, taigi derinių su kolistinu *in vitro* sinergija neturi papildomos klinikinės naudos. Kolistino derinių sinergijos sąvokos yra aktualesnės žmonių medicinoje, nes, siekiant išvengti toksinio poveikio, nedidelės kolistino dozės leidžiamos parenteriniu būdu kartu su kitomis antimikrobinėmis medžiagomis.

Taigi, sudėtiniai kolistino preparatai skirti patenkinti kitokius kliniskus poreikius, nei monoterapiniai vaistai. Prie tokių papildomų klininių poreikių galima priskirti poreikį išplėsti antimikrobinų medžiagų veikimo spektrą žmogaus organizme, kai antimikrobinį poveikį siekiama išplėsti į kitas kūno dalis, apimant ne tik virškinimo traktą (pvz., virškinimo trakto infekcijos ir septicemijos atveju), arba poreikį užtikrinti papildomą antimikrobinį poveikį virškinimo trakte dėl antimikrobinų medžiagų veikimą silpninančių aplinkybių (pvz., išsivysčius atsparumui antimikrobinėms medžiagoms arba esant polimikrobinėms infekcijoms). Šiais klausimais, kalbant apie kliniskus tyrimus ar kitus moksliniais priimtinius tyrimus, rinkodaros leidimų turėtojai nepateikė įtikinamų duomenų, susijusių su klinikiniais scenarijais, kai sudėtiniai kolistino preparatai yra itin svarbūs maistiniams gyvūnams, lyginant su monoterapiniais vaistais.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Naudos įvertinimas

Per os maistiniams gyvūnams naudojami veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinų medžiagų, yra veterinarijoje dažnai naudojami antimikrobiniai vaistai. Dėl streso gamybai skirtų gyvūnų naujagimiai ir atjunkyti jaunikliai serga disbakterioze ir *E. coli* sukeliama diarėja, kurių klinikiniai požymiai yra panašūs. Užsikrėtę labiau virulentiškų padermių bakterijomis, kurios sukelia sunkesnes ligas, gyvūnai gali susirgti septicemija ir (arba) jiems gali pasireikšti imunosupresija, dėl kurios gali išsivystyti kelis organus pažeidžiančios ligos arba polimikrobinės infekcijos. Sudėtiniai kolistino preparatai vertinami kaip vaistai, kurie turėtų būti naudojami gydant šias sudėtingesnes su gamyba susijusias ligas, ir atlikti kai kurių derinių klinikiniai tyrimai patvirtino jų veiksmingumą sergant tam tikromis ligomis. Be to, remiantis farmakologinio budrumo duomenimis, negauta nė vieno pranešimo apie kolistino sudėtinių preparatų neveiksmingumą.

Kelios mokslinės ataskaitos ir ES stebėjimo duomenys¹⁷²⁰ parodė, kad, gydant maistinius gyvūnus, bakterijų atsparumas kolistinui išlieka labai nedidelis, o atsparumas kelioms kitoms sudėtinuose kolistino preparatuose naudojamoms antimikrobinėms medžiagoms sumažėjo, nepaisant to, kad šie vaistai keletą metų plačiai naudojami ES.

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.

Rizikos įvertinimas

Per pastaruosius penkerius metus kolistino reikšmė žmonių medicinoje ir veterinarijoje gerokai pasikeitė: kolistinas – praeityje tik veterinarijoje naudota molekulė – dabar yra žmonių medicinoje naudojama itin svarbi molekulė. Žmonių medicinoje vėl pradėjus naudoti kolistiną, ypač pradėjus jį naudoti kaip kraštutinę galimą gydymo priemonę gydant daugeliui vaistų atsparių (DVA), itin vaistams atsparių (IVA) ir visiems vaistams atsparių (VVA) laktozę fermentuojančių ir nefermentuojančių gramneigiamų bacilų, įskaitant *Pseudomonas aeruginosa* ir *Acinetobacter baumannii*, sukeltas infekcijas, tolesnis šios medžiagos naudojimas veterinarijoje kelia nerimą dėl jos galimo poveikio visuomenės sveikatai. Dar visai neseniai nerimas dėl visuomenės sveikatos buvo nedidelis dėl žinomų, veterinarijoje nustatytų kolistino atsparumo charakteristikų, įskaitant žinias apie tai, kad tokios kolistinui atsparios bakterijos yra retos, turi tik į kitas baterijas neperkeliamus genetinius elementus ir yra nestabilios, t. y. ilgai neišgyvena. Praeityje manyta, kad esant tokiam atsparumo polimiksinams nestabilumui ir nesant horizontalaus šių mutacijų geno perkėlimo galimybės, greito atsparumo kolistinui išplitimo pavojus yra mažesnis²¹. Vis dėlto svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad stabilaus atsparumo subklinikinį lygmeniu (heteroatsparumo) gali nepavykti aptikti taikant įprastus kultūros ir (arba) jautrumo tyrimo metodus²². Bioplėvelės yra apsauginiai bakterijas supantys sluoksniai, kurie susiformuoja, pvz., virškinimo trakte, kaip gleivinės bioplėvelės bendrijos²³. Dar visai neseniai atsparumas polimiksinams buvo susijęs tik su chromosomų mutacijomis, bet niekada nebuvo užfiksuota horizontalaus genų perdavimo atvejo. Vykdamas įprastą iš maistinių gyvūnų išskirtų simbiotinių *E. coli* atsparumo antimikrobinėms medžiagoms stebėjimo projektą Kinijoje, nustatyta, kad atsparumą polimiksinams lėmė vienintelis veiksnys – per plazmidės perduodamas genas *mcr-1*²⁴. Be to, šie *mcr-1* elementai *E. coli* izoliatuose taip pat buvo rasti 78 (15 proc.) iš 523 žalios mėsos produktų mėginių ir 166 (21 proc.) iš 804 2011–2014 m. į tyrimo imtį įtrauktų gyvūnų organizme. Toks MCR-1 atsiradimas gyvūnų organizme ir su žmonėmis susijusiose bakterijose skelbia apie tai, kad dėl per plazmidės perduodamo atsparumo įveikta paskutinė antibiotikų grupė, polimiksinai. Nuo šio Kinijoje padaryto atradimo apie per MCR-1 plazmidės perduoto atsparumo kolistinui atvejus pranešta daugelyje pasaulio šalių. Taigi, jau nebegalime tvirtinti, kad gyvūnų organizme aptinkamos kolistinui atsparios bakterijos nėra susijusios su visuomenės sveikata, o Kinijoje nustatytas pavyzdys įrodo, kad per *mcr-1* geną perduodamas atsparumas kolistinui gali pasireikšti maistinių gyvūnų organizme ir mėsos produktuose ir tai gali kelti pavojų visuomenės sveikatai.

Naudojant sudėtinius vaistus, tais atvejais, kai tai nesuteikia jokios papildomos naudos, palyginti su vienos medžiagos naudojimu, kolistinas gali būti naudojamas be reikalo.

Šios kreipimosi procedūros metu kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojui, aplinkai keliama rizika ir likučiai nebuvo vertinami.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Atsižvelgiant į tai, kad kolistiną vėl pradėta naudoti žmonių medicinoje ir į jo itin didelę svarbą visuomenės sveikatai, labai svarbu užtikrinti racionalų šios medžiagos naudojimą veterinarijoje, siekiant išvengti didesnio atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymosi masto. Ankstesnės 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros dėl visų *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra kolistino, metu komitetas sutarė dėl suderintos indikacijos, taip pat apriboti gydymo trukmę iki 7 dienų ir į informacinius dokumentus įtraukti įspėjimus dėl racionalaus šio vaisto naudojimo.

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

Tos pačios priemonės, kurių imtasi monoterapinių kolistino preparatų atžvilgiu, taikomos ir tiems vaistams, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinių medžiagų. Prevencijos ir profilaktikos indikacijos nebegali būti pagrįstos. Nei bendrovėms priklausančių duomenų, nei svarių argumentų, kuriais būtų galima pagrįsti prevencijos ir profilaktikos indikacijas, nebuvo galimybės pateikti. Taip pat nebuvo galimybės pateikti tokių duomenų dėl salmonelių indikacijų. *E. coli* sukelta virškinimo trakto infekcija (kolibaciliozė) nėra pripažįstama kumeliukų ar suaugusių arklių klinikinė liga, ir duomenų, kuriais remiantis būtų galima pagrįsti kolistino naudojimą kumeliukams, nepateikta, todėl šią paskirties gyvūnų rūšį reikia išbraukti. Laikomasi nuomonės, kad su virškinimo traktu nesusijusios indikacijos yra nebūtinai kolistino naudojimo būdas, kadangi ši medžiaga nepadedą gydyti kitų bakterinės infekcijos apimtų organų. Tokiomis aplinkybėmis sudėtiniai kolistino preparatai naudojami nesilaikant racionalaus naudojimo principų, be to, jie neatitinka fiksuotų dozių derinių gairėse dėl tokių vaistų patvirtinimo išdėstytų kriterijų.

Remiantis rinkodaros leidimų turėtojų pateikta informacija, įskaitant bendrovėms priklausančius duomenis, mokslinius informacijos šaltinius ir ekspertų ataskaitas, šios 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu buvo aptarta galima rizikos mažinimo priemonė: dar labiau apriboti sudėtinių kolistino preparatų naudojimą, numatant galimybę jais gydyti tik pavienius gyvūnus, taip pat iš rinkos pašalinti vaistus, skirtus grupiniam gydymui.

Vis dėl to suabejota, ar su virškinimo traktu susijusių sudėtinių kolistino preparato indikacijos yra pagrįstos, jeigu tokiu atveju būtų racionaliau naudoti monoterapinius vaistus. Šiuo metu atitinkamų gramneigiamų virškinimo trakto patogenų (pvz., *E. coli*) padėtis ES yra tokia: juos veikiančios kolistino MIK vertės yra labai nedidelės, o kolistino koncentracijos gaubtinėje žarnoje vertės yra labai didelės (pvz., 20 kartų didesnės už MIK), taigi monoterapinio vaisto pakaks esant šioms indikacijoms. Dauguma šios 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu pateiktų klinikinių tyrimų parodė, kad monoterapiniai vaistai yra tokie pat veiksmingi, kaip sudėtiniai kolistino preparatai. Nepavyko nustatyti jokių ypatingų priežasčių, dėl kurių maistiniams gyvūnams ES reikėtų naudoti sudėtinis kolistino preparatus, siekiant sustiprinti vaistų veikimą (siekiant sinerginio ar papildomo poveikio) arba išplėsti jų veikimo spektrą. CVMP laikėsi nuomonės, kad vietoj monoterapijos taikomas gydymas sudėtiniais kolistino preparatais galiausiai reikštų, kad kolistinas būtų naudojamas be reikalo.

Nors su kitomis veterinarijoje naudojamomis medžiagomis susijusiais atvejais dar buvo vaistų, kuriuos būtų galima naudoti žmonių medicinoje, šiuo atveju, žmonių medicinoje pasireiškus bet kokiam galimam su maisto grandine susijusiam skatinamajam poveikiui bakterijų atsparumui kolistinui, nebeliktų jokių vaistų, kuriais būtų galima gydyti DVA, IVA ir VVA bakterijų sukeltas žmonių infekcijas. Kadangi, net ir negausiai naudojant sudėtinis kolistino preparatus, kolistinas gali būti naudojamas be reikalo ir tai gali paskatinti atsparumo antibiotikams vystymąsi, nuspręsta, kad pirmiau aptartų priemonių nepakanka nustatyti rizikai sumažinti. Atsižvelgiant į tai, taip pat nesant kokybiškų klinikinių tyrimų bei kitų patikimų įrodymų, kurie patvirtintų papildomą sudėtinių kolistino preparatų naudą, lyginant su monoterapija, taip pat atsižvelgiant į tai, kad taip būtų nesilaikoma racionalaus naudojimo principų ir CVMP gairių dėl fiksuotų dozių sudėtinių vaistų (EMA/CVMP/83804/2005), daroma išvada, kad svarių argumentų, kuriais būtų galima pagrįsti sudėtinių kolistino preparatų naudojimą veterinarijoje, nėra.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir jo išvados

Šios procedūros metu CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visų maistiniams gyvūnams *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinių medžiagų, rinkodaros leidimus, kad būtų užtikrintas atsakingas šios medžiagos naudojimas, siekiant apsaugoti gyvūnų sveikatą ir sumažinti būsimo pavojaus visuomenės sveikatai galimybę.

Pripažįstama, kad sudėtiniai kolistino preparatai gali būti veiksmingi gydant abiem veiklosiomis medžiagoms jautrių *E. coli* sukeltomis virškinimo trakto ligomis sergančius paršelius, naminius

paukščius, naujagimius veršelius ir ėriukus, ir taikant jų metafilaksiką, jeigu vaisto dozė ir gydymo trukmė pakoreguota pagal ankstesnes CVMP rekomendacijas. Tačiau sudėtinių kolistino preparatų naudojimo pranašumo prieš monoterapiją nepavyko įrodyti ir nepavyko nustatyti įgyvendinamų rizikos mažinimo priemonių, kurios padėtų sumažinti nustatytą galimą riziką žmonių sveikatai, nes nuspręsta, kad net ir negausiai naudojant sudėtinius kolistino preparatus, kolistinas būtų naudojamas be reikalo.

Apsvarstęs visus raštu pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad dėl klinikinės reikšmės stokos ir atsižvelgiant į pernelyg gausų kolistino naudojimą, kuris gali paspartinti atsparumo kolistinui vystymąsi ir taip kelti galimą pavojų gyvūnų ir žmonių sveikatai, visų maistiniams gyvūnams *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinių medžiagų, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Todėl CVMP rekomendavo panaikinti visų *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinių medžiagų, rinkodaros leidimus.

Pagrindas panaikinti rinkodaros leidimus

Kadangi

- CVMP laikėsi nuomonės, kad, kalbant apie klinikinius tyrimus ar kitus mokslškai priimtinus tyrimus, rinkodaros leidimų turėtojai nepateikė įtikinamų duomenų, susijusių su klinikiniais scenarijais, kai sudėtiniai kolistino preparatai yra itin svarbūs maistiniams gyvūnams, lyginant su monoterapiniais vaistais;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad net ir negausiai naudojant sudėtinius kolistino preparatus, kolistinas gali būti naudojamas be reikalo ir tai gali paskatinti atsparumo antibiotikams vystymąsi;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bakterijų atsparumo kolistinui vystymasis kelia pavojų žmonių sveikatai, kadangi kolistinas taip pat naudojamas žmonių medicinoje kaip kraštutinė gydymo priemonė gydant specifines vaistams labai atsparių bakterijų sukeltas infekcijas;
- CVMP priėjo prie išvados, kad visų *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinių medžiagų, naudos ir rizikos santykio įvertinimas yra neigiamas ir kad šie preparatai gali kelti galimą pavojų žmonių sveikatai;

CVMP rekomendavo panaikinti visų I priede nurodytų *per os* naudojamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje kartu su kolistinu yra kitų antimikrobinių medžiagų, rinkodaros leidimus.