

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu un reģistrācijas apliecības īpašnieku dalībvalstīs saraksts

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Bulgārija	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oksitetraciklīns hidrohlorīds Kolistīna sulfāts	5.0 g 3 500 000 UI	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Vistām un cūkām	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprimis Kolistīna sulfāts	3.75 g 50 MIU	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Vistām, trušiem, cūkām, teļiem un jēriem	Iekšķīgai lietošanai
Horvātija	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprimis Kolistīna sulfāts	3.75 g 50 MIU	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Teļiem, jēriem, kazlēniem, sivēniem, mājputniem un trušiem	Perorāli
Horvātija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloksacīns Kolistīna sulfāts	100 g 41.67 g	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Vistām un tītariem	Perorāli
Kipra	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)	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 mg 500,000 I.U.	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Teļiem, aitām, kazām, cūkām, kumeljiem, vistām un tītariem (izņemot dējējvistas)	Katru dienu ievadīt divās daļās sadalītu devu, kas izšķīdināta dzeramajā ūdenī vai pienā.

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Kipra	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	11.48 g 4.00 g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām	Gatavs ārstnieciskas barības maisījums nešķīstošā pulverī iekšķīgai lietošanai pareizi sajauktā cietā barībā.
Čehijas Republika	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni vai barību	Cūkām un vistām (broileriem)	Perorāli
Čehijas Republika	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálníhoo roztoku	Kolistīna sulfāts Spiramicīna adipāts	500 000 IU 650 000 IU	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Teļiem, sivēniem, kumeļiem un vistām	Perorāli
Čehijas Republika	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprimis Kolistīna sulfāts	37.5 mg 500 000 IU/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Vistām	Perorāli

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Čehijas Republika	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoksilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 mg/g 600 000 IU/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām	Perorāli
Francija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Kolistīna sulfāts Spiramicīna adipāts	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Liellopiem, cūkām un mājputniem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	25 mg/g 0.075 MIU/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Cūkām, teļiem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	1 g/tablet 1 MIU/tablet	Tablete	Teļiem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	VETOQUINOL Magny Verneis 70200 Lure France	COLIDIARYL	Kolistīna sulfāts Eritromicīna estolāts	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Jēriem, kazām, sivēniem, kumeļiem un teļiem	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Francija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Kolistīna sulfāts Trimetoprimis	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Jēriem, kazām, trušiem, cūkām, teļiem un mājputniem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Kolistīna sulfāts Skopolamīns Sulfaguanidīns	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pasta iekšķīgai lietošanai	Kumeļiem, teļiem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Kolistīna sulfāts Sulfaguanidīns	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablete	Jēriem, kazām un teļiem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Kolistīna sulfāts Neomicīna sulfāts	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Jēriem, kazām, trušiem, cūkām, teļiem un mājputniem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Kolistīna sulfāts Oksitetraciklīns hidrohlorīds	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām, teļiem	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Francija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Jēriem, kazām, teļiem un māļputniem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Kolistīna sulfāts Sulfadimetoksīns	700 000 IU/g 210 mg/g	Premikss	Jēriem, teļiem	Iekšķīgai lietošanai
Francija	VETOQUINOL Magny Verneis 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistīna sulfāts Sulfametoksipiridazīns	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablete	Jēriem, suņiem, kumeļiem un teļiem	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkām un vistām	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Ungārija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 g/kg 600 MIU/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām	Lietošanai ar barību

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Ungārija	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprimis Kolistīna sulfāts	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Liellopiem (teļiem), aitām (jēriem), cūkām, vistām, trušiem un kazām	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Itālija	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	115 mg/g 40 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām, vistām (izņemot dējējvistas)	Perorāli
Itālija	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 g/kg 600 MIU/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām	Perorāli
Itālija	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	115 g/kg 40 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām	Perorāli
Itālija	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doksiciklīna hīklāts Kolistīna sulfāts	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām un trušiem	Perorāli

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Itālija	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām un vistām (izņemot dējējvistas, no kurām iegūst pārtikas olas)	Perorāli
Itālija	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Teļiem, aitām un kazām, cūkām, ponijiem, cāļiem, tītariem (izņemot vistas)	Perorāli
Itālija	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	500 mg/g 200 mg/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni vai šķīdru barību	Teļiem, cūkām, vistām (izņemot dējējvistas) un tītariem	Perorāli
Itālija	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomicīna sulfāts Kolistīna sulfāts	200 mg/g 20 000 IU/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni vai šķīdru barību	Teļiem, sivēniem, broileriem un tītariem	Perorāli
Itālija	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 mg/g 40 mg/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Cūkām	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Itālija	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 mg/g 800 000 IU/g	Premikss ārstnieciskās barības pagatavošanai	Cūkām un vistām (izņemot dējējvistas, no kurām iegūst pārtikas olas)	Perorāli
Latvija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloksacīns Kolistīna sulfāts	100 g 41.67 g	Šķīdums iekšķīgai lietošanai	Vistām un tītariem	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji miltelīai	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Ūdenī šķīstošs šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkām un vistām	Perorāli
Lietuva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji miltelīai	Trimetoprimis Kolistīna sulfāts	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Teļiem, jēriem, kazlēniem, sivēniem, mājputniem un trušiem	Perorāli
Lietuva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji miltelīai	Spiramicīna adipāts Kolistīna sulfāts	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Teļiem, jēriem, kazlēniem, kumeļiem, sivēniem, mājputniem un trušiem	Perorāli

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Luksemburga	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Eritromicīna estolāts Kolistīna sulfāts	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Jēriem, kazām, sivēniem, kumeljiem un teļiem	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistīna sulfāts Sulfametoksipiridazīns	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tablete	Jēriem, suņiem, kumeljiem un teļiem	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkām	Perorālai lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni
Polija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkām	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 mg/g 500 000 IU/g	Pulveris lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni vai pienu	Liellopiem, vistām un cūkām	Iekšķīgai lietošanai
Polija	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Vistām un cūkām	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Polija	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramicīna adipāts Kolistīna sulfāts	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Pulveris lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni	Liellopiem, vistām un cūkām	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	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	Ampicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	0.7 g 1 500 000 IU	Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai kopā ar dzeramo ūdeni	Teļiem un jēriem	Perorāli
Portugāle	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	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	116 g/kg 40 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām	Perorāli

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Portugāle	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)	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 mg/g 40 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām un vistām (izņemot dējējvistas)	Perorāli
Rumānija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doksiciklīna hīklāts Kolistīna sulfāts	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premikss	Cūkām	Iejaukšanai barībā
Rumānija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	100 mg/g 600 000 IU/g	Premikss	Cūkām	Iejaukšanai barībā
Rumānija	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprimis Kolistīna sulfāts	37.5 mg 500 000 IU	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Teļiem, jēriem, kazlēniem, cūkām, trušiem un mājputniem	Iekšķīgai lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni vai šķīdru barību
Rumānija	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oksitetraciklīna hidrohlorīds Kolistīna sulfāts	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletes	Mājputniem (rubeņiem un putniem ar pleznainām kājām)	Atsevišķu dzīvnieku (individuālai) iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Rumānija	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXICOL	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkām un vistām	Iekšķīgai lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni
Slovākija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Cūkām, teļiem, mājputniem (vistām, tītariem), baložiem	Iekšķīgai lietošanai, pievienojot barībai
Slovākija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkām	Iekšķīgai lietošanai, pievienojot barībai
Slovākija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoksicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	575 mg/g 81 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkām, teļiem, mājputniem (vistām, tītariem), baložiem	Iekšķīgai lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni
Slovākija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Kolistīna sulfāts Sulfadimidīna nātrijs Trimetoprimis	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Broileriem, cūkām, trušiem un teļiem	Iekšķīgai lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Slovākija	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Hlortetraciklīna hidrohlorīds Kolistīna sulfāts	120 mg/g 120 000 IU/g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkām, teļiem un mājputniem (vistām)	Iekšķīgai lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni
Spānija	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicilīna trihidrāts Kolistīna sulfāts	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Jēriem	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Spānija	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	Neomicīna sulfāts Kolistīna sulfāts	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Šķīdums lietošanai ar dzeramo ūdeni	Nobarojamām cūkām	Lietošanai ar dzeramo ūdeni

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas
apliecības izsniegšanas atteikumam**

Visu kolistīnu saturošu veterināro zāļu, ko lieto kombinācijā ar citām iekšķīgi lietojamām pretmikrobu vielām, zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Kolistīns ir katjonisks daudzkomponentu lipopeptīdu grupas antibakteriāls līdzeklis, ko producē *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* baktēriju kultūra. Veterinārajā medicīnā šo līdzekli parasti lieto kā sulfāta sāli iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai un kā metānsulfonātu parenterālai ievadīšanai. Tas pieder pie polimiksīnu terapeitiskās klases un ir identisks polimiksīnam E. Kolistīnu lieto tādu slimību ārstēšanai un profilaksei, ko izraisa jutīgās baktērijas (piemēram, *Escherichia coli*) cūkām, mājputniem, trušiem, liellopiem, aitām un kazām. Dažās Eiropas Savienības dalībvalstīs kolistīna saturošu zāļu kombinācijas ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem pieejamas kuņģa-zarnu trakta un elpošanas ceļu infekcijas slimību ārstēšanas grupās produktīvajiem dzīvniekiem. Tāpat ir pieejamas zāles parenterālai, intramammārai un intrauterīnai ievadīšanai, kuras neattiecas uz šo pārskatīšanas procedūru. Kolistīnu lieto arī cilvēku ārstēšanā.

Nemot vērā palielināto baktēriju rezistenci pret pretmikrobu vielām, ES un starptautiskā līmenī turpinās diskusijas par to, kā ierobežot un samazināt šo parādību cilvēku un dzīvnieku veselības labad. 2013. gada jūlijā pēc Eiropas Komisijas lūguma CVMP un CHMP pieņēma zinātniskos ieteikumus un detalizētus apsvērumus attiecībā uz kolistīnu¹. Balstoties uz šiem ieteikumiem, tika kritiski izvērtēta informācija par kolistīna lietošanu produktīvajiem dzīvniekiem Eiropas Savienībā un tā ietekmi uz rezistences attīstību pret šīs kategorijas antibakteriālajiem līdzekļiem baktēriju sugām, kurām ir liela nozīme cilvēku un dzīvnieku veselībā, kā arī iespējamo ietekmi uz cilvēku un dzīvnieku veselību.

Attiecībā uz kolistīna statusu kā kritiski svarīgu antibakteriālo līdzekli cilvēku lietošanai paredzētās zālēs, ieteikumos tika norādīts:

„Nav saņemti ziņojumi par rezistences pārvešanu ar mobilo ģenētisko elementu palīdzību (piemēram, plazmīdām) no vienas baktērijas uz otru vai ar dzīvniekiem uz cilvēkiem.”

*„Tomēr smagas pakāpes hospitālās infekcijas multirezistentu (MDR) gramnegatīvu baktēriju gadījumā šobrīd veido augstu cilvēku saslimstības un mirstības līmeni. Tāpēc mūsdienās kolistīns tiek lietots tikai kā galējais cilvēku ārstēšanai paredzēto zāļu līdzeklis saistībā ar MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* un *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) izraisīto infekciju ārstēšanu, kurām raksturīgs ļoti augsts mirstības līmenis.”*

Attiecībā uz kolistīna zāļu lietošanas kombinācijām ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem, ieteikumos norādīts, ka „šo zāļu reģistrācijas apliecības ir jāpārskata un, ja vien nav iespējams sniegt pārlicinošu pamatojumu par zāļu kombinācijas lietošanu, kas ir saskaņā ar atbildīgas zāļu lietošanas principiem, šo zāļu kombinācijas ir jāatsauc.”

Nemot vērā ES reģistrēto, ievērojami lielo kolistīnu saturošu zāļu skaitu, tika atzīts par nepieciešamu ievērot pakāpenisku pieeju, kuras pamatā ir kolistīnu saturošu zāļu apraksta pārskatīšanas risks. Nemot vērā EMA Eiropas veterināro antibakteriālo līdzekļu patēriņa uzraudzības tīkla² ziņojumus

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

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

pieejamo informāciju par antibakteriālo līdzekļu tirdzniecību, reģistrācijas apliecību skaitu uz katru farmaceitisko formu / ievadīšanas un lietošanas veidu, par prioritāti tika noteiktas tikai kolistīnu saturošas zāles iekšķīgai lietošanai (ārstēšanas grupa).

2014. gada maijā Eiropas Komisija uzsāka procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu attiecībā uz visām veterinārajām zālēm, kuras satur kolistīnu kā vienīgo aktīvo vielu iekšķīgai lietošanai produktīvajām sugām (EMA/V/A/106). Procedūra tika slēgta, un 2015. gada 16. martā Eiropas Komisija pieņēma Lēmumu³ par indikāciju, mērķa sugu un ārstēšanas ar attiecīgajām zālēm ilguma ierobežošanu, kā arī brīdinājumu par piesardzību lietošanā iekļaušanu.

Iepriekš minētajā Komisijas lēmumā tika norādīts, ka atbilstoši saskaņotajai pakāpeniskajai pieejai „*kolistīna zāļu kombinācijas ar citu pretmikrobu vielu un kolistīnu saturošu zāļu ievadīšanu, ko nelieto iekšķīgi, var uzskatīt kā nākamo soli pārskatīšanas procedūras beigās*”.

Nemot vērā iepriekš minētās bažas un saskaņā ar iepriekš minētajiem EMA/CVMP/CHMP zinātniskajiem ieteikumiem Eiropas Komisijai, komitejai kā otro soli lūdza pārskatīt visu veterināro zāļu, kas satur kolistīnu kombinācijā ar citām pretmikrobu vielām iekšķīgai lietošanai produktīvajiem sugām, reģistrācijas apliecības, lai nodrošinātu atbildīgu vielas lietošanu, lai aizsargātu dzīvnieku veselību, un ierobežotu turpmāko sabiedrības veselības draudu iespējamību.

2. Pieejamo datu apspriešana

Ievads

Kolistīna (un polimiksīna B) baktericīdais efekts ir baktēriju ārējās membrānas bivalentu katjonu mijiedarbības cēlonis, kas izraisa traucējumus šūnu struktūrā, šūnu satura noplūdi un tādējādi šūnu sabrukšanu⁴. Plaša spektra kolistīna aktivitāte pret gramnegatīvām baktērijām ietver piesaistīšanos lipīdam A, kas ir lipopolisaharīda enkurs un daudzu baktēriju ārējās membrānas galvenā sastāvdaļa⁵. Polimiksīni ir īpaši aktīvi attiecībā pret dažādām gramnegatīvu bacīļu (piemēram, *E. coli*, *Salmonella spp.* and *P. aeruginosa*) sugām, ieskaitot tās, kurām ir karbapenēma rezistence, kā arī noteiktām *Mycobacterium spp.* Polimiksīniem nav klīniska iedarbīguma pret grampozitīvām baktērijām, gramnegatīviem kokiem, anaerobiem un *Mollicutes*, ieskaitot *Mycoplasma spp.*⁶. Turklāt kolistīnam nav terapeitiskas iedarbības pret izteikti rezistentām sugām, tostarp *Serratia*, *Stenotrophomonas* un *Proteus* ģinti⁷.

Kolistīnu lieto kopš 1950. gada gan cilvēku ārstēšanā, gan arī veterinārajā medicīnā⁸. Attiecībā uz produktīvajiem dzīvniekiem šobrīd ES/EEZ lauka pētījumos ir pierādīts, ka to galvenokārt lieto cūkām, ieskaitot grupu terapiju, un diarejas profilaksei, ko izraisa *E. coli* un *Salmonella spp.*, kā pirmās izvēles ārstēšanas līdzekli jaundzimušo diarejas ārstēšanā, ko izraisa *E. coli* sivēnos⁹ un gaļas teļos¹⁰, kā arī

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.

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.

viegla pakāpes kolibacilozes terapijai mājputniem¹¹. Attiecībā uz to dzīvnieku kopējo masu, kas pakļauti terapijas „riskam” 26 ES/EEZ valstīs, kurās bija pieejami veterināro zāļu tirdzniecības dati¹², polimiksīni bija piektā vispieprasītākā antibakteriālo līdzekļu grupa (6 %) pēc tetraciklīniem (37 %), penicilīniem (24 %), sulfonamīdiem (10 %) un makrolīdiem (7 %). Lielākā daļa polimiksīnu patēriņa produktīvajos dzīvniekos ir izskaidrojama ar kolistīna iekšķīgu lietošanu dažādās zāļu formās (piemēram, premikss, pulveris, iekšķīgi lietojami šķīdumi). Ar kolistīnu kombinētu zāļu tirdzniecība veidoja mazāk nekā 10 % no kopējā kolistīna pārdošanas apjoma, (ESVAC, nepublicēti dati).

Sakarā ar pēdējā laikā vērojamo globālo multirezistentu (*MDR*), ekstensīvi multirezistentu (*XDR*) un panrezistentu (*PDR*) gramnegatīvu baktēriju pieaugumu cilvēku ārstēšanai paredzētām zālēm¹³, ārsti ir spiesti atkārtoti ieviest sistemātiski toksisko terapiju ar kolistīna metanesulfonātu — mazāk toksisku neaktīva prekursora formu kā galējo pretmikrobu līdzekli infekciju ārstēšanā ar šādām baktērijām, kas bieži izraisa ar veselības aprūpi saistītas infekcijas¹⁴. Cilvēku inficēšanās ar ārkārtīgi rezistentām baktērijām rada augstāku pacientu saslimstības un mirstības līmeni, kā arī augstākas izmaksas un ilgāku uzturēšanās laiku slimnīcā¹⁵. Līdz ar to kolistīns ir atkal kļuvis par galējo terapeitisko līdzekli *MDR*, *XDR* un *TDR*, laktozi fermentējošu un nefermentējošu gramnegatīvu baciļu, tostarp *Pseudomonas aeruginosa* un *Acinetobacter baumannii* izraisītas infekcijas ārstēšanā. Sakarā ar kolistīna kā kritiski nozīmīga līdzekļa cilvēku ārstēšanā jauno statusu, ir vēlreiz jānovērtē pašreizējās vai turpmākās kolistīna saturošu zāļu lietošanas dzīvniekos ietekme uz sabiedrības veselību. Šādu viedokli atbalstīja nesēn izveidotā ES *ad hoc* ekspertu grupa mikrobu rezistences (*AMEG*) jautājumos, kā arī saskaņā ar 35. pantu nesēn pārskatītajā procedūrā attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas satur kolistīnu kā vienīgo aktīvo vielu perorālai lietošanai. Šī ir ļoti atšķirīga situācija Eiropā kopš kolistīns tradicionāli tika lietots tikai veterinārmedicinā bez kritiski svarīgas ietekmes uz cilvēka veselību.

CVMP iepriekšējie secinājumi, kas piemērojami kolistīna zāļu kombinācijām

Iepriekš minētajā pārskatīšanas procedūrā (EMA/V/A/106) saskaņā ar 35. pantu visām veterinārajām zālēm, kas satur kolistīnu kā vienīgo aktīvo vielu iekšķīgai lietošanai produktīvajiem dzīvniekiem, *CVMP* ir izdarījusi noteiktus secinājumus (norādīti zemāk) attiecībā uz dažām indikācijām, devām un mērķa sugām, kas varētu attiekties arī uz kolistīna zāļu kombinācijām.

Šajā procedūrā netika iesniegts neviens pamatojums vai dati par indikāciju salmonelozes ārstēšanai jebkurā mērķa sugā. ES valstīs ieviestas īpašas kontroles programmas salmonelozes ārstēšanai produktīvos dzīvniekos. Sakarā ar negatīva ieguvumu un riska novērtējuma atzinumu, kas sniegts pēc pārskatīšanas procedūras saskaņā ar 35. pantu par veterinārajām zālēm, kuras satur kolistīnu kā vienīgo aktīvo vielu (EMA/V/A/106), kolistīns vairs netiek ieteikts *Salmonella spp.* izraisītu kuņģa-zarnu trakta infekciju ārstēšanai. Tāds pats atzinums attiecas uz *Salmonella spp.* indikācijām kolistīna zāļu kombinācijās. Sabiedrības veselības identificētais risks ir klīnisku vai subklīnisku *Salmonella* izraisītu infekciju ārstēšana, kuras mērķis ir samazināt baktēriju skaitu, kas var ietekmēt ES kontroles programmu īstenošanu¹⁶ un tādējādi apdraudēt sabiedrības veselību un pārtikas nekaitīgumu. Turklāt arī daži *Salmonella* apakštīpi ir samazinājuši jutību pret kolistīnu. Nesēn sagatavotajā dokumentā tika

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.

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>

identificēts cits ar kolistīnu un *Salmonella spp.* saistītais risks¹⁷. ES, jo īpaši valstīs, kurās ir zināms lielāka apjoma kolistīna zāļu patēriņš, minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) sadalījums bija augstāks *Salmonella spp.* izolātos no cūkām un vistām līdz pat 77 %, kas klasificēti kā rezistenti. *Salmonella spp.* ar paaugstinātu kolistīna MIK var radīt draudus sabiedrības veselībai.

Arī iepriekšējās pārskatīšanas procedūras laikā saskaņā ar 35. pantu tika apstiprināta 100 000 SV kolistīna ikdienas deva uz kg ķermeņa masas teļiem, jēriem un cūkām un 75 000 SV kolistīna ikdienas deva uz kg ķermeņa masas mājputniem lietošanai 3-5 dienas pēc kārtas. Turklāt tika panākta vienošanās, ka ierosinātā 50 000 SV deva uz kg ķermeņa svara divreiz dienā bija pamatota. Pašreizējā pārskatīšanas procedūrā, kas ierosināta saskaņā ar 35. pantu, vairākām kolistīna veterināro zāļu kombinācijām tika identificēta kolistīna deva, kas ir zemāka par 50 000 SV uz kg ķermeņa masas. Pārāk zemās devas ierosinājumam netika uzrādīts neviens klīniskais pētījums vai pamatojums, kas var radīt draudus sabiedrības veselībai, veicinot kolistīna rezistentu baktēriju vairošanos.

Dažas šajā pārskatīšanas procedūrā iekļautās zāles ir indicētas infekcijas ārstēšanai kumeļiem. *E. coli* (kolibacilozes) izraisīta kuņģa-zarnu trakta infekcija nav atzīta kā klīniska kumeļu vai pieaugušo zirgu saslimšana. Termins „kolibaciloze” netiek lietots zirgu medicīnā, bet gan cūku, mājputnu un atgremotāju medicīnā. Kolibaciloze tiek definēta kā *Enterobacteriaceae*, jo īpaši *E. coli*, izraisīta resnās zarnas infekcija, kas parasti rada diarejas un citas slimības izpausmes mājputnos. *E. coli* septicēmija ir atzīta jaundzimušo kumeļu slimība, kas vēl bez citiem simptomiem var dažkārt izpausties kā diareja. Pašreizējā zinātniskā literatūra neatbalsta kolistīna zāļu kombinācijas lietošanu kumeļiem, jo tā var izjaukt kuņģa un zarnu mikrofloras līdzsvaru, radot labi zināmo nāvējošo, ar pretmikrobu līdzekļiem saistīto kolītu, ko parasti izraisa *Clostridium difficile*. Tādējādi kolistīna lietošana kumeļiem tiek uzskatīta par nopietnu draudu mērķa dzīvnieku drošībai, un kumeļiem kā mērķa dzīvnieku sugai kolistīna zāļu kombināciju lietošana nav pamatota. Identificētais risks, saglabājot šo indikāciju, ir nezināmas klīniskās slimības ārstēšanas veicināšana, kas noved pie neveiksmīgas ārstēšanas gadījumiem, jo kolistīna zāļu kombinācijām nav iedarbības uz patiesās slimības (piemēram, vīrusa, citas baktērijas, protozoju un parazītu) ārstēšanu. Šādos gadījumos neveiksmīga ārstēšana var apdraudēt kumeļu veselību. Tāds pats secinājums tika pausts arī nesen veiktajā pārskatīšanas procedūrā, kas tika ierosināta saskaņā ar 35. pantu par perorāli lietojamu kolistīna saturošu zāļu monoterapiju.

Kolistīna zāļu kombinācijas lietošanas pamatojums

Šajā pārskatīšanas procedūrā saskaņā ar 35. pantu dažu zāļu indikāciju pamatojumam tika sniegta patentēta informācija, zinātniskās atsauces un ekspertu sagatavoti ziņojumi. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika lūgts pamatot kolistīna zāļu kombinācijas lietošanas ieguvumu, lietojot zāles monoterapijā attiecīgā stāvokļa ārstēšanai, īpaši ņemot vērā CVMP pamatnostādnes par zāļu kombinācijām ar nemainīgu sastāvu¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Attiecībā uz indikācijām, kas nav saistītas ar kuņģa-zarnu traktu, pastāv bažas par kolistīna zāļu kombināciju lietošanas pamatojuma trūkumu. Minētā iemesls ir tas, ka kolistīns neuzsūcas no kuņģa-zarnu trakta pēc iekšķīgas lietošanas un līdz ar to neveicina šo indikāciju vispārējo terapeitisko efektivitāti. Indikācijām, kas nav saistītas ar kuņģa-zarnu traktu, netika identificēts neviens pamatots terapeitiskais princips, un līdz ar to šādu zāļu kombinācija nesniedz ieguvumus salīdzinājumā ar to aktīvajām vielām, lietojot vielu atsevišķi, kā tas norādīts CVMP pamatnostādnēs par zāļu kombinācijām ar nemainīgu sastāvu (EMA/CVMP/83804/2005). Rezultātā kolistīna lietošana tika atzīta par nevajadzīgu. Ņemot vērā vēl nesen atzīto kolistīna lietošanas kritisko nozīmi cilvēku ārstēšanā, veterinārās zāles var pamatot tikai ar piesardzīgas lietošanas principiem, kas nav attiecināmi uz

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

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

kolistīna zāļu kombināciju lietošanas gadījumu indikācijām, kuras nav saistītas ar kuņģa-zarnu traktu. Šīs bažas jo īpaši ir saistītas ar kolistīna zāļu kombināciju lietošanu (piemēram, kolistīns un neomicīns vai kolistīns un oksitetraciklīns), kurā neviena no aktīvajām vielām neuzsūcas, kaut gan šobrīd ir reģistrētas zāles indikācijām, kas nav saistītas ar kuņģa-zarnu traktu.

Attiecībā uz kuņģa-zarnu traktu indikācijām, pastāv arī bažas, vai kolistīna zāļu kombināciju lietošana nav nepieciešama vairāk nekā monoterapija. Piemēram, pašreizējais attiecīgo gramnegatīvo gastrointestinālo patogēnu statuss (piemēram, *E. coli*) Eiropas Savienībā liecina par ļoti zemu kolistīna MIK, savukārt kolistīna koncentrācija resnajā zarnā ir ļoti augsta (piemēram, 20 reizes vairāk nekā MIK), un šādām indikācijām var būt pietiekami ar monoterapijas zālēm. Vairums klīnisko pētījumu, kas tika uzraudzīti šajā pārskatīšanas procedūrā saskaņā ar 35. pantu, uzrādīja, ka zāļu lietošanai monoterapijā bija tāda pati efektivitāte kā kolistīna zāļu kombinācijām. Polimikrobu infekciju argumentācija galvenokārt bija teorētiski balstīta, ko apsprieda tikai reģistrācijas apliecības īpašnieki attiecībā uz elpceļu un ādas infekciju indikācijām. Kā jau norādīts iepriekš, kolistīna zāļu kombināciju lietošanai nav klīniskas nozīmes, jo kolistīns no kuņģa-zarnu trakta neuzsūcas un līdz ar to nespēj cīnīties pret polimikrobu infekciju citos mērķa audos. Reģistrācijas apliecības īpašnieki neidentificēja polimikrobu kuņģa-zarnu trakta infekcijas dzīvnieku sugām un indikācijām, kādas norādītas saistībā ar šo zāļu lietošanu. Reģistrācijas apliecības īpašnieki identificēja vienlaicīgas ar *E. coli* saistītas kuņģa-zarnu trakta saslimšanas (piemēram, septicēmiju) kā komplikācijas saistībā ar sākotnējo kuņģa-zarnu trakta slimību, tiešas sistēmiskas izplatīšanās vai imūnsupresijas veidā. Invazīvās *E. coli* sekundārās kuņģa-zarnu trakta slimības gadījumā netika uzraudzīts neviens konkrēts klīniskais pētījums. Līdz ar to nav zināms, vai zāļu kombinācija sniedz pievienoto vērtību salīdzinājumā ar zāļu lietošanu monoterapijā šai indikācijai. Tāpat nav skaidrs, vai kolibacilozes sistēmisko komplikāciju laikā galvenā klīniskā slimība joprojām ir kuņģa-zarnu trakta slimība vai tās ir sistēmiskas komplikācijas. Netika identificēts neviens specifisks kolistīna zāļu kombināciju lietošanas pamatojums produktīvajiem dzīvniekiem ES ar aktivitātes uzlabošanu (sinerģiska vai papildaktivitāte) vai aktivitātes spektra paplašināšanu. Tāpēc CVMP secināja, ka kolistīna zāļu kombinācijām kuņģa-zarnu trakta indikācijai nevar sniegt nekādu pamatojumu.

In vitro pētījumos vairāki reģistrācijas apliecības īpašnieki identificēja pretmikrobu sinerģiju, ko apstiprināja ar zinātniskajām publikācijām, pamatojoties gan ar MIK samazināšanu mērķa patogēnos kolistīna zāļu kombinācijā, gan arī daļēja inhibējošā koncentrācijas indeksa samazināšanu. Tomēr šo *in vitro* pētījumu dati nav ticami, jo galvenā problēma, izmantojot *in vitro* jutības noteikšanas metodes iedarbīgumu kolistīna zāļu kombinācijai pret baktērijām, ir tāda, ka dažādas pieejamās metodes, piemēram, buljona mikroatšķaidījuma metode, agarā atšķaidījuma un *Etest* metode, ir apšaubāmas sakarā ar kolistīna katjonu īpašībām¹⁹. Pašreizējā Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaudes komiteja, kas veic *Enterobacteriaceae* klīnisko kontrolpunktu testēšanu, ir pārskatīšanas procesā saistībā ar šiem jautājumiem. Regulāri visā pasaulē tiek veikts disku difūzijas tests, tomēr tā dati ir reti ticami sakarā ar kolistīna nespēju regulāri izplatīties agarā un producēt konsekventu koncentrācijas gradientu. Tas nozīmē, ka sakarā ar starptautiska līmeņa standarta metožu trūkumu kolistīna uzņēmības testēšanai, nav pieņemtu standartu *in vitro* sinerģijas novērtējama veikšanai kolistīna zāļu kombinācijām. Nav pieejamu publicēto datu, kas identificētu mehānismu, kurš nodrošinātu kolistīna zāļu kombināciju sinerģiju. Arī sinerģijas klīniskā nozīme kolistīna zāļu kombinācijās ir ļoti apšaubāma sakarā ar kolistīna viena paša koncentrāciju resnajā zarnā, kas ir daudz lielāka nekā MIK (piemēram, par 20 reizēm lielāka kā MIK) *E. coli* un citām baktērijām monoterapijā, līdz ar to nav klīniskas pievienotās vērtības *in vitro* sinerģijas kolistīna zāļu kombinācijās. Kolistīna zāļu kombinācijas sinerģijas jēdziens ir vairāk attiecināms uz cilvēku ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanu, jo kolistīna

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.

zemās devas tiek injicētas parenterāli kopā ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem, lai izvairītos no toksicitātes.

Visbeidzot, kolistīna zāļu kombinācijas ir paredzētas dažādām monoterapijas zāļu klīniskajām vajadzībām. Šīs papildu klīniskās vajadzības var attiecināt uz plašāka spektra pretmikrobu „pārklājumu” organismā, lai paplašinātu šo pretmikrobu „pārklājuma” izplatību visā organismā, kā arī kuņģa–zarnu traktā (piemēram, kuņģa–zarnu trakta infekcija plus septicēmija), vai arī nodrošinātu papildu pretmikrobu „pārklājumu” kuņģa–zarnu traktā kā mīkstinošos līdzekļus (piemēram, mikrobu rezistences vai polimikrobu infekciju gadījumā). Attiecībā uz šiem jautājumiem reģistrācijas apliecības īpašnieki neiesniedza pārlicinošus datus klīniskās izpētes vai citu zinātniski pieņemamu pētījumu ziņā, kur kolistīna zāļu kombinācijas produktīvajiem dzīvniekiem Eiropas Savienībā ir būtiskas, salīdzinot ar monoterapijas zālēm.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ieguvumu novērtējums

Veterinārās zāles, kas satur kolistīnu kombinācijā ar citām pretmikrobu vielām perorālai lietošanai produktīvajām sugām, ir visbiežāk lietotie antibakteriālie līdzekļi veterinārmedicinā. Produktīvajos dzīvniekos stress jaundzimušajiem un mazuļiem rada disbakteriozi un *E. coli* izraisītu caureju, kas ir klīniski līdzīgas. Bīstamāki baktēriju celmi rada smagākas pakāpes slimības, kas var izraisīt septicēmiju un/vai imūnsupresiju, kā rezultātā rodas vairākus orgānus ietekmējoša sasilšana vai polimikrobu infekcijas. Kolistīna zāļu kombinācijas veicina daudz sarežģītāku slimību attīstību, un dažām kombinācijām ir pieejami klīniskie pētījumi, kuru rezultāti uzrādījuši efektivitāti dažu slimību ārstēšanā. Turklāt farmakovigilances dati neuzrāda nekādus ziņojumus par kolistīna zāļu kombinācijas iedarbīguma trūkumu.

Vairāki zinātniski ziņojumi un ES novērošanas dati¹⁷²⁰ ir uzrādījuši nepārtrauktu, ļoti zemu kolistīna rezistences līmeni produktīvajos dzīvniekos, kā arī samazinātus rezistences līmeņus daudziem citiem antibakteriālajiem līdzekļiem, ko lieto kolistīna zāļu kombinācijās, neskatoties uz šo zāļu plašo lietojumu ES jau vairākus gadus.

Riska novērtējums

Pēdējo piecu gadu laikā notikušas būtiskas izmaiņas attiecībā uz kolistīna nozīmi cilvēku un veterinārajā medicīnā — no molekulas, ko lieto tikai veterinārmedicinā, kolistīns ir kļuvis par ārkārtīgi nozīmīgu molekulu cilvēku ārstēšanā. Līdz ar atjaunoto kolistīna lietošanu cilvēku ārstniecībā, galvenokārt izmantojot kā galējo terapeitisko līdzekli *MDR*, *XDR* un *TDR*, laktozi fermentējošu un nefermentējošu gramnegatīvu bacīļu, tostarp *Pseudomonas aeruginosa* un *Acinetobacter baumannii* izraisītu infekciju ārstēšanā, pastāv potenciāli sabiedrības veselības draudi sakarā ar vielas veterināro lietošanu. Vēl nesen tika uzskatīts, ka sabiedrības veselības draudi bija nelieli sakarā ar veterinārmedicinā identificētajām kolistīna rezistences zināmajām īpašībām, ņemot vērā to, ka kolistīna rezistences baktērijas ir retas, piemīt tikai nepārnēsami ģenētiski elementi uz citām baktērijām un ir nestabili, kas nozīmē, ka kolistīna rezistences baktērijas nesaglabājas. Iepriekš šī polimiksinu rezistences nestabilitāte un šo mutāciju horizontālās gēnu pārneses neesamība tika uzskatīta par kolistīna rezistences straujas izplatīšanās riska samazināšanu²¹. Tomēr ir svarīgi atzīmēt, ka subklīniskā līmenī stabilu rezistenci (heterorezistenci) var nepamanīt, izmantojot parastās/jūtīguma metodes²². Bioplēves ir baktēriju aizsardzības slāņi, kas veidojas, piemēram, gremošanas traktā kā

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.

gļotādu bioplēves²³. Vēl nesēn polimiksīna rezistence attiecās tikai uz hromosomu mutācijām, taču par to nekad nebija ziņots kā par horizontālo gēnu pārnēsī. Periodiskās uzraudzības projektu laikā par mikrobu rezistenci komensālajā *E. coli* no pārtikas dzīvniekiem Ķīnā polimiksīna rezistence izrādījās īpaša sakarā ar plazmīdu mediēto *mcr-1* gēnu²⁴. Turklāt šis *mcr-1* nesējs *E. coli* izolātos tika konstatēts arī 78 (15 %) no 523 jēlas gaļas produktu paraugiem un 166 (21 %) no 804 dzīvnieku paraugiem laikā no 2011. līdz 2014. gadam. Šī *mcr-1* parādīšanās dzīvniekos un ar cilvēkiem saistītās baktērijās norāda par plazmīdu mediētās pārnēsāmās rezistences ielaušanos pēdējā antibiotiku grupā — polimiksīnos. Kopš to atklāšanas Ķīnā vairākās valstīs visā pasaulē ir saņemti ziņojumi par *mcr-1* plazmīdu mediēto kolistīna rezistenci. Līdz ar to šis vairs nav tas gadījums, kad kolistīna rezistentas baktērijas dzīvniekos nav saistītas ar sabiedrības veselību, un piemērs ar Ķīnu pierāda, ka pārnēsāmā *mcr-1* gēnā kolistīna rezistence var rasties pārtikas dzīvniekos un gaļas produktos un, iespējams, radīt draudus sabiedrības veselībai.

Kombinētu zāļu lietošana rada nevajadzīgas kolistīna lietošanas risku gadījumos, kad nav pierādīts neviens papildu ieguvums salīdzinājumā ar vienas vielas lietošanu atsevišķi.

Kvalitāte, mērķa dzīvnieku drošība, zāļu lietotāju drošība, vides risks un nenovērstie riski šajā pārskatīšanas procedūrā netika izvērtēti.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Nemot vērā kolistīna lietošanas atsākšanu cilvēku ārstēšanā un tā kritisko nozīmi sabiedrības veselībai, ir svarīgi nodrošināt piesardzīgu vielas lietošanu veterinārijā, lai izvairītos no mikrobu rezistences palielināšanās. Iepriekšējā pārskatīšanas procedūrā saskaņā ar 35. pantu par visām kolistīnu saturošām veterinārajām zālēm iekšējīgai lietošanai Komiteja vienojās par saskaņotu indikāciju, ārstēšanas ilguma ierobežošanu līdz 7 dienām un brīdinājuma teikumiem par piesardzīgu lietošanu.

Šie paši apsvērumi attiecībā uz kolistīna lietošanu monoterapijā attiecas arī uz zālēm, kas satur kolistīnu kombinācijā ar citām pretmikrobu vielām. Indikācijas infekciju novēršanai un profilaksei vairs nav pamatojamas. Novēršanas un profilakses prasībām nevar iesniegt patentētu informāciju vai derīgu pamatojumu. Tāpat šos patentētos datus vai derīgu pamatojumu nav iespējams iesniegt, lai pamatotu *Salmonella spp.* indikācijas. *E. coli* (kolibacilozes) izraisīta kuņģa-zarnu trakta infekcija nav atzīta par kumeļu vai pieaugušu zirgu klīnisku saslimšanu un netika uzrādīti dati, kas spētu pamatot kolistīna lietošanu kumeļiem, tāpēc šī mērķa grupa ir jāizņem. Indikācijas, kas nav saistītas ar kuņģa-zarnu traktu, tiek uzskatītas par nevajadzīgu kolistīna lietošanu, jo viela neveicina nekādu terapeitisko efektu citiem ar bakteriālo infekciju skartajiem orgāniem. Šajā kontekstā kolistīna zāļu kombinācija netiek izmantota atbilstoši piesardzīgas izmantošanas principiem, un tā neatbilst kritērijiem, kas izklāstīti pamatnostādņēs par zāļu kombinācijām ar nemainīgu sastāvu.

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegto informāciju, patentētajiem datiem, zinātniskajām atsaucēm un ekspertu ziņojumiem, iespējamajos riska mazināšanas pasākumos, kuri minēti šīs pārskatīšanas procedūrā saskaņā ar 35. pantu, ir vairāk jāierobežo kolistīna zāļu kombinācijas, lai ārstētu tikai atsevišķus dzīvniekus, un jānoņem zāļu prezentācijas, kas paredzētas grupas ārstēšanai.

Tomēr tika paustas bažas par to, vai ir pamatotas kuņģa-zarnu trakta indikācijas kolistīna zāļu kombinācijās, ja daudz saprātīgāk būtu lietot monoterapijas zāles. Šobrīd attiecīgo gramnegatīvo gastrointestinālo patogēnu statuss (piemēram, *E. coli*) Eiropas Savienībā liecina par ļoti zemu kolistīna MIK, savukārt kolistīna koncentrācija resnajā zarnā ir ļoti augsta (piemēram, 20 reizes vairāk nekā MIK), un šādām indikācijām var būt pietiekami ar monoterapijas zālēm. Vairumā klīnisko pētījumu, kas

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

norādīti šajā pārvērtēšanas procedūrā saskaņā ar 35. pantu, monoterapijas zāles uzrādīja tādu pašu efektivitāti kā kolistīna zāļu kombinācijas. Netika identificēts neviens specifisks kolistīna zāļu kombināciju lietošanas pamatojums produktīvajiem dzīvniekiem ES ar aktivitātes uzlabošanu (sinerģiska vai papildaktivitāte) vai aktivitātes spektra paplašināšanos. *CVMP* uzskatīja, ka gala rezultātā kolistīna zāļu kombinācijas lietošana monoterapijas zāļu vietā ir nevajadzīga kolistīna lietošana.

Savukārt gadījumos, kuros veterināro zāļu lietošanā iesaistītas citas vielas, vēl joprojām pastāvēja cilvēku ārstēšanas iespējas; šajā gadījumā jebkura potenciālā pārtikas aprite, kas saistīta ar kolistīna rezistences veicināšanu cilvēku ārstēšanā, radītu neesošas terapeitiskās iespējas cilvēku infekciju ārstēšanā pret *MDR*, *XDR* un *PDR* baktērijām. Pat ierobežota kolistīna zāļu kombinācijas lietošana tiek uzskatīta par nevajadzīgu kolistīna lietošanu un potenciāli var veicināt mikrobu rezistences attīstību; iepriekš apspriestie pasākumi netika uzskatīti par pietiekamiem konstatētā riska mazināšanā. Tas viss apvienojumā ar kvalitātes klīnisko pētījumu un citu ticamu pierādījumu trūkumu, kas apstiprinātu kolistīna zāļu kombinācijas pievienoto vērtību salīdzinājumā ar monoterapiju, un kopā ar iztrūkstošo atbilstību attiecībā uz piesardzīgas lietošanas principiem, un *CVMP* pamatnostādnēm par zāļu kombinācijām ar nemainīgu sastāvu (EMA/*CVMP*/83804/2005) ļauj secināt, ka kolistīna zāļu kombināciju lietošanai veterinārmedicīnā nav pietiekama pamatojuma.

Ieguvumu un zāļu riska samēra novērtējums un secinājumi

Šīs procedūras laikā *CVMP* tika lūgta pārskatīt visu kolistīnu saturošu veterināro zāļu, ko lieto kombinācijā ar citām iekšķīgi lietojamām pretmikrobu vielām produktīvajām sugām, reģistrācijas apliecības, lai nodrošinātu atbildīgu vielas lietošanu, tādējādi aizsargājot dzīvnieku veselību un ierobežojot turpmāka riska sabiedrības veselībai iespējamību.

Tika atzīts, ka kolistīna zāļu kombinācija varētu būt efektīva tādas kuņģa–zarnu trakta slimības ārstēšanai un metaflaksei, ko izraisa *E.coli*, kam ir abu aktīvo vielu uzņemība sivēnos, mājputnos, jaundzimušajos teļos un jēros, ar nosacījumu, ka tiek veiktas izmaiņas devā un ārstēšanas ilgumā saskaņā ar *CVMP* iepriekš sniegtajiem ieteikumiem. Tomēr nekāds ieguvums kolistīna zāļu kombināciju lietošanā salīdzinājumā ar monoterapiju netika pierādīts, un netika identificēts neviens riska mazināšanas pasākums, kas risinātu identificētos potenciālos draudus cilvēku veselībai, un pat ierobežota kolistīna zāļu kombināciju lietošana tika uzskatīta par nevajadzīgu kolistīna lietošanu.

Nemot vērā visus rakstiskā veidā iesniegtos datus, *CVMP* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība visām veterinārajām zālēm, kas satur kolistīnu kombinācijā ar citām pretmikrobu vielām iekšķīgai lietošanai produktīvajiem dzīvniekiem, ir negatīva, jo netika uzrādīta klīniska nozīme, un pārmērīga kolistīna iedarbība var radīt potenciālu risku dzīvnieku un cilvēku veselībai sakarā ar strauju kolistīna rezistences rašanos.

Tādēļ *CVMP* ieteica atsaukt reģistrācijas apliecības izsniegšanu visām veterinārajām zālēm, kas satur kolistīnu kombinācijā ar citām pretmikrobu vielām perorālai lietošanai.

Pamatojums reģistrācijas apliecību pieteikuma atsaukšanai

Tā kā:

- *CVMP* uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki nebija iesnieguši pārliecinošus datus klīniskās izpētes vai citu zinātniski pieņemamu pētījumu ziņā, kur kolistīna zāļu kombinācijas produktīvajiem dzīvniekiem Eiropas Savienībā ir būtiskas, salīdzinot ar monoterapijas zālēm;
- *CVMP* uzskatīja, ka pat ierobežota kolistīna zāļu kombinācijas lietošana var radīt nevajadzīgu kolistīna lietošanu un potenciālu mikrobu rezistences palielināšanās veicināšanu;

- *CVMP* uzskatīja, ka mikrobu rezistences attīstība pret kolistīnu tiek uzskatīta par draudiem cilvēku veselībai, jo kolistīnu lieto arī kā galējo cilvēku ārstēšanas līdzekli saistībā ar specifisku, ārkārtīgi rezistentu baktēriju infekciju ārstēšanu;
- *CVMP* secināja, ka ieguvumu un riska novērtējums visām veterinārajām zālēm, kas satur kolistīnu kombinācijā ar citu pretmikrobu vielu perorālai lietošanai, ir negatīvs un ka šīs zāles var radīt potenciālus draudus cilvēku veselībai;

CVMP ieteica atsaukt reģistrācijas apliecību visām veterinārajām zālēm, kas satur kolistīnu kombinācijā ar citām I pielikumā minētajām pretmikrobu vielām perorālai lietošanai.