

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,
dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych posiadających
pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach
członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Bułgaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Chlorowodorek oksytetracykliny Siarczan kolistyny	5.0 g 3 500 000 UI	Roztwór doustny	Kury i świnie	Podanie doustne
Bułgaria	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprym Siarczan kolistyny	3.75 g 50 MIU	Proszek doustny	Kury, króliki, świnie, cielęta i jagnięta	Podanie doustne
Chorwacja	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprym Siarczan kolistyny	3.75 g 50 MIU	Proszek doustny	Cielęta, jagnięta, koźłeta, prosięta, drób i króliki	Doustnie
Chorwacja	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloksacyna Siarczan kolistyny	100 g 41.67 g	Roztwór doustny	Kury, indyki	Doustnie
Cypr	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)	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 mg 500,000 I.U.	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, owce, kozy, świnie, źrebięta, kury, indyki (z wyjątkiem niosek)	Podać dawkę podzieloną na dwa podania na dobę, rozpuszczoną w wodzie do picia lub mleku

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Cypr	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	11.48 g 4.00 g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w nierozpuszczalnym proszku, podawany doustnie po dokładnym wymieszaniu z paszą stałą.
Republika Czeska	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego do podawania w wodzie do picia lub w paszy	Świnie, kury (brojlery)	Doustnie
Republika Czeska	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Siarczan kolistyny Adypinian spiramycyny	500 000 IU 650 000 IU	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, prosięta, źrebięta, kury	Doustnie
Republika Czeska	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprym Siarczan kolistyny	37.5 mg 500 000 IU/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Kury	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Republika Czeska	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 mg/g 600 000 IU/g	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Francja	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Siarczan kolistyny Adypinian spiramycyny	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Proszek doustny	Bydło, świnie, drób	Podanie doustne
Francja	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicylina trójwodna Siarczan kolistyny	25 mg/g 0.075 MIU/g	Proszek doustny	Świnie, cielęta	Podanie doustne
Francja	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicylina trójwodna Siarczan kolistyny	1 g/tablet 1 MIU/tablet	Tabletka	Cielęta	Podanie doustne
Francja	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Siarczan kolistyny Estolan erytromycyny	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Proszek doustny	Jagnięta, kozy, prosięta, źrebięta, cielęta	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Siarczan kolistyny Trimetoprym	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Proszek doustny	Jagnięta, kozy, króliki, świnie, cielęta, drób	Podanie doustne
Francja	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Siarczan kolistyny Skopolamina Sulfaguanidyna	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pasta doustna	Żrebięta, cielęta	Podanie doustne
Francja	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Siarczan kolistyny Sulfaguanidyna	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tabletka	Jagnięta, kozy, cielęta	Podanie doustne
Francja	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Siarczan kolistyny Siarczan neomycyny	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Proszek doustny	Jagnięta, kozy, króliki, świnie, cielęta, drób	Podanie doustne
Francja	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Siarczan kolistyny Chlorowodorek oksytetracykliny	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, cielęta	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicylina trójwodna Siarczan kolistyny	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Proszek doustny	Jagnięta, kozy, cielęta, drób	Podanie doustne
Francja	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Siarczan kolistyny Sulfadimetoksyna	700 000 IU/g 210 mg/g	Premiks	Jagnięta, cielęta	Podanie doustne
Francja	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Siarczan kolistyny Sulfametoksypyridazyna	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tabletka	Jagnięta, psy, źrebięta, cielęta	Podanie doustne
Węgry	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Proszek do sporządzenia roztworu doustnego	Świnie, kury	Podawać w wodzie do picia
Węgry	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 g/kg 600 MIU/kg	Premiks do sporządzenia paszy leczniczej	Świnie	Podawać w paszy

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezarejestrowana nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Węgry	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprym Siarczan kolistyny	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Bydło (cielęta), owce (jagnięta), świnie i kury, króliki, kozy	Podawać w wodzie do picia
Włochy	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	115 mg/g 40 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury (z wyjątkiem kur niosek w okresie nieśności)	Doustnie
Włochy	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 g/kg 600 MIU/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Włochy	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	115 g/kg 40 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Włochy	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Hyklan doksycykliny Siarczan kolistyny	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, króliki	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury (z wyjątkiem kur produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi)	Doustnie
Włochy	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, owce i kozy, świnie, kucyki, kury, indyki (z wyjątkiem samic)	Doustnie
Włochy	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	500 mg/g 200 mg/g	Proszek doustny do podawania w wodzie do picia lub płynnej paszy	Cielęta, świnie, kury (z wyjątkiem niosek), indyki	Doustnie
Włochy	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Siarczan neomycyny Siarczan kolistyny	200 mg/g 20 000 IU/g	Proszek doustny do podawania w wodzie do picia lub płynnej paszy	Cielęta, prosięta, brojlery i indyki	Doustnie
Włochy	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 mg/g 40 mg/g	Proszek doustny	Świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 mg/g 800 000 IU/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury (z wyjątkiem kur produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi)	Doustnie
Łotwa	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloksacyna Siarczan kolistyny	100 g 41.67 g	Roztwór doustny	Kury, indyki	Podanie doustne
Litwa	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Roztwór doustny rozpuszczalny w wodzie	Świnie, kury	Doustnie
Litwa	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetoprym Siarczan kolistyny	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Proszek doustny	Cielęta, jagnięta, koźlęta, prosięta, drób i króliki	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezarejestrowana nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Litwa	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Adypinian spiramycyny Siarczan kolistyny	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Proszek doustny	Cielęta, jagnięta, koźłeta, źrebięta, prosięta, drób i króliki	Doustnie
Luksemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Estolan erytromycyny Siarczan kolistyny	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Proszek doustny	Jagnięta, kozy, prosięta, źrebięta, cielęta	Podanie doustne
Luksemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Siarczan kolistyny Sulfametoksypyrydazyna	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tabletka	Jagnięta, psy, źrebięta, cielęta	Podanie doustne
Holandia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	150 mg/g 500 000 IU/g	Proszek do podawania doustnego w wodzie pitnej	Świnie	Doustnie, w wodzie pitnej
Polska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	150 mg/g 500 000 IU/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie	Podanie doustne
Polska	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 mg/g 500 000 IU/g	Proszek do podawania w wodzie do picia lub mleku	Bydło, kury, świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Polska	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Kury, świnie	Podanie doustne
Polska	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Adypinian spiramycyny Siarczan kolistyny	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Bydło, kury, świnie	Podanie doustne
Portugalia	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	Ampicylina trójwodna Siarczan kolistyny	0.7 g 1 500 000 IU	Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej do podawania w wodzie do picia	Cielęta i jagnięta	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezarejestrowana nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	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	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	116 g/kg 40 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Portugalia	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)	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 mg/g 40 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie i kury (z wyjątkiem niosek)	Doustnie
Rumunia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Hyklan doksycyliny Siarczan kolistyny	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premiks	Świnie	Podawać zmieszany z paszą

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezarejestrowana nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Rumunia	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	100 mg/g 600 000 IU/g	Premiks	Świnie	Podawać zmieszany z paszą
Rumunia	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprym Siarczan kolistyny	37.5 mg 500 000 IU	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, jagnięta, koźlęta, świnie, króliki i drób	Podanie doustne w wodzie do picia lub płynnej paszy
Rumunia	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Chlorowodorek oksytetracykliny Siarczan kolistyny	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletki	Drób (grzebiące i pletwonogi)	Indywidualne podanie doustne
Rumunia	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie, kury	Podanie doustne w wodzie do picia
Słowacja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Proszek doustny	Świnie, cielęta, drób (kury, indyki), gołębie	Podanie doustne po zmieszaniu z paszą

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezarejestrowana nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowacja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne po zmieszaniu z paszą
Słowacja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoksycylina trójwodna Siarczan kolistyny	575 mg/g 81 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie, cielęta, drób (kury, indyki), gołębie	Podanie doustne w wodzie pitnej
Słowacja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Siarczan kolistyny Sulfadymidyna sodowa Trimetoprym	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Brojlery, świnie, króliki, cielęta	Podanie doustne w wodzie pitnej
Słowacja	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Chlorowodorek chlorotetracykliny Siarczan kolistyny	120 mg/g 120 000 IU/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie, cielęta, drób (kury)	Podanie doustne w wodzie pitnej
Hiszpania	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicylina trójwodna Siarczan kolistyny	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Proszek doustny	Jagnięta	Podawać w wodzie do picia

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302. Barcelona 08017 Spain	COLIPHUR 100 000/1 200 000 UI/ml solucióń para administraci3n en agua de bebida	Siarczan neomycyny Siarczan kolistyny	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Roztw3r do podawania w wodzie do picia	Tuczniaki	Podawać w wodzie do picia

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej wszystkich podawanych doustnie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę w połączeniu z innymi substancjami przeciwdrobnoustrojowymi (zob. Aneks I)

1. Wstęp

Kolistyna jest kationowym, wieloskładnikowym antybiotykiem polipeptydowym produkowanym przez kulturę bakterii *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. W weterynarii używa się jej na ogół w postaci soli siarczanowej w preparatach doustnych oraz w postaci metanosulfonianu do podawania pozajelitowego. Należy do grupy terapeutycznej polimyksyn i jest identyczna z polimyksyną E. Kolistynę stosuje się w leczeniu i profilaktyce chorób powodowanych przez wrażliwe na nią bakterie (np. *Escherichia coli*) u świń, drobiu, królików, bydła, owiec i kóz. Połączenia kolistyny z innymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi są dostępne w niektórych europejskich państwach członkowskich do grupowego leczenia zakażeń przewodu pokarmowego i układu oddechowego u zwierząt służących do produkcji żywności. Istnieją również dostępne produkty do podawania pozajelitowego, dowymienowego i domacicznego, które nie są objęte zakresem niniejszej procedury arbitrażowej. Kolistyna jest również stosowana w medycynie człowieka.

W świetle zwiększania się oporności bakterii na substancje przeciwdrobnoustrojowe, w UE i na poziomie międzynarodowym są prowadzone dyskusje nad sposobami ograniczenia i minimalizowania tego zjawiska z korzyścią dla zdrowia ludzi i zwierząt. Na wniosek Komisji Europejskiej w lipcu 2013 r. CVMP i CHMP wydały opinię naukową i szczegółowe rozważania dotyczące kolistyny¹. W tej opinii przeprowadzono krytyczny przegląd informacji dotyczących stosowania kolistyny u zwierząt służących do produkcji żywności w UE, jej wpływu na rozwój oporności na tę kategorię środków przeciwdrobnoustrojowych u gatunków bakterii, które mają istotne znaczenie dla zdrowia ludzi i zwierząt, oraz jej możliwego wpływu na zdrowie ludzi i zwierząt.

Jeśli chodzi o status kolistyny jako środka przeciwdrobnoustrojowego o newralgicznym znaczeniu w medycynie człowieka, w opinii stwierdzono:

„Nie ma doniesień dotyczących przenoszenia oporności poprzez ruchome elementy genetyczne (takie jak plazmidy) pomiędzy bakteriami lub ze zwierząt na człowieka.”

*„Jednak ciężkie zakażenia szpitalne wywołane przez wielolekooporne (ang. multidrug-resistant, MDR) bakterie Gram-ujemne stanowią obecnie przyczynę wysokiej zachorowalności i śmiertelności wśród ludzi. W związku z tym kolistyna jest obecnie lekiem ostatniej szansy stosowanym w medycynie człowieka w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielolekooporne bakterie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* oraz bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), w przypadku których śmiertelność może być bardzo wysoka.”*

W odniesieniu do połączeń kolistyny z innymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi w opinii wskazano, że *„Należy dokonać ponownej oceny pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów i wycofać z obrotu preparaty złożone, chyba że zostaną przedłożone dane udowadniające, że stosowanie tych preparatów jest zgodne z zasadami odpowiedzialnego stosowania.”*

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

Ze względu na znaczną liczbę produktów zawierających kolistynę dopuszczonych do obrotu w UE uznano za właściwe przyjęcie stopniowego podejścia uwzględniającego ryzyko w celu rewizji charakterystyk produktów leczniczych zawierających kolistynę. Według dostępnych danych z raportów w ramach projektu EMA European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption², dotyczących sprzedaży środków przeciwdrobnoustrojowych, liczby pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na każdą postać farmaceutyczną/drogę podania i typów stosowania, pierwszeństwo przyznano produktom zawierającym wyłącznie kolistynę i podawanym doustnie (leczenie grupowe).

W maju 2014 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę arbitrażową na mocy art. 35 dyrektywy 2001/82/WE, dotyczącą wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę jako jedyną substancję czynną, podawanych doustnie gatunkom służącym do produkcji żywności (EMA/V/A/106). Postępowanie zostało zakończone i w dniu 16 marca 2015 r. Komisja Europejska przyjęła decyzję³ o ograniczeniu wskazań, docelowych gatunków zwierząt i czasu trwania leczenia w przypadku rozpatrywanych produktów, a także o dodaniu w drukach informacyjnych ostrzeżeń dotyczących racjonalnego stosowania.

W wyżej wymienionej decyzji Komisji stwierdzono, że zgodnie z uzgodnionym podejściem stopniowanym „Rozwiązanie kwestii połączeń kolistyny z innymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi oraz innego niż doustne podawania produktów zawierających kolistynę można uznać za kolejny etap po zakończeniu niniejszej procedury arbitrażowej.”

Z uwagi na powyższe wątpliwości i zgodnie z wyżej wymienionymi zaleceniami zawartymi w opinii naukowej EMA/CVMP/CHMP dla Komisji Europejskiej, w drugim etapie Komitet został poproszony o przegląd pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę w połączeniu z innymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi do podawania doustnego u zwierząt służących do produkcji żywności, w celu zapewnienia odpowiedzialnego stosowania tej substancji w ochronie zdrowia zwierząt i ograniczenia możliwości przyszłego ryzyka dla zdrowia publicznego.

2. Omówienie dostępnych danych

Wstęp

Działanie bakteriobójcze kolistyny (i polimyksyny B) jest wynikiem interakcji z dwuwartościowymi kationami ściany komórkowej bakterii, co powoduje zaburzenie struktury komórki, wyciekanie jej zawartości, a przez to jej lizę⁴. Szerokie spektrum działania kolistyny na bakterie Gram-ujemne obejmuje wiązanie z lipidem A, miejscem zakotwiczenia lipopolisacharydów i głównym składnikiem ściany komórkowej wielu bakterii⁵. Polimyksyny działają w szczególności na szeroki zakres gatunków pałeczek Gram-ujemnych (np. *E. coli*, *Salmonella spp.* i *P. aeruginosa*), m.in. wykazujących oporność na karbapenemy, a także na pewne gatunki z rodzaju *Mycobacterium*. Polimyksyny nie wywierają przydatnego klinicznie działania na bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne ziarniaki, beztlenowce i bakterie z klasy Mollicutes, w tym *Mycoplasma spp.*⁶. Ponadto kolistyna nie wykazuje działania

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.

lecniczego na naturalnie odporne na nią gatunki, m.in. z rodzajów *Serratia*, *Stenotrophomonas* i *Proteus*⁷.

Kolistyna jest stosowana od lat 50. XX w. w medycynie człowieka i w weterynarii⁸. W badaniach terenowych wykazano, że wśród zwierząt służących do produkcji żywności w UE/EOG jest ona stosowana przede wszystkim u świń, w tym w leczeniu grupowym i w profilaktyce biegunki wywoływanej przez *E. coli* i *Salmonella spp.*, w leczeniu pierwszego wyboru biegunki noworodkowej powodowanej przez *E. coli* u prosiąt⁹ i cieląt¹⁰ oraz w leczeniu łagodnej kolibacilozy u drobiu¹¹. W odniesieniu do całkowitej masy ciała zwierząt z grupy wysokiego ryzyka leczenia w 26 krajach UE/EOG, w których były dostępne dane ze sprzedaży weterynaryjnej¹², polimyksyny stanowiły piątą z kolei grupę środków przeciwdrobnoustrojowych pod względem wielkości sprzedaży (6%), po tetracyklinach (37%), penicylinach (24%), sulfonamidach (10%) i makrolidach (7%). Za znaczną większość zużycia polimyksyn u zwierząt służących do produkcji żywności odpowiada kolistyna podawana doustnie, w różnych postaciach farmaceutycznych (np. premiksu, proszku, roztworów doustnych). Sprzedaż produktów złożonych zawierających kolistynę stanowiła mniej niż 10% jej całkowitej sprzedaży (ESVAC, dane niepublikowane).

Ostatnie zwiększenie na całym świecie w medycynie człowieka liczby Gram-ujemnych bakterii, które są wielolekooporne (MDR), szeroko lekooporne (ang. extensively drug-resistant, XDR) i odporne na wszystkie dostępne leki (ang. pandrug-resistant, PDR)¹³, zmusiło klinicystów do ponownego wprowadzenia toksycznego ogólnego leczenia kolistyną w postaci mniej toksycznego nieaktywnego proleku, metanosulfonianu kolistyny, jako środka przeciwdrobnoustrojowego ostatniej szansy w zakażeniach takimi bakteriami, które są często przyczyną zakażeń związanych z opieką zdrowotną¹⁴. Zakażenia takimi wysoce opornymi bakteriami u ludzi wiążą się z większą zachorowalnością i umieralnością pacjentów, z wysokimi kosztami i z dłuższym pobytem w szpitalu¹⁵. Z tego względu kolistyna pojawiła się ponownie jako opcja terapeutyczna ostatniej szansy w leczeniu zakażeń powodowanych przez MDR, XDR i PDR pałeczki Gram-ujemne fermentujące laktozę i niefermentujące laktozy, w tym *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Z powodu nowego statusu kolistyny jako leku o newralgicznym znaczeniu w medycynie człowieka konieczna jest obecnie ponowna ocena wpływu aktualnego lub przyszłego stosowania zawierających ją produktów u zwierząt na zdrowie publiczne. Zostało to potwierdzone przez niedawno powołany *ad hoc* przez UE zespół ekspertów ds. oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMEG), a także przez niedawną procedurę arbitrażową na mocy art. 35 dotyczącą weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę jako jedyną substancję czynną, do podawania doustnego. Sytuacja w Europie wyraźnie się zmieniła, ponieważ kolistyna była tradycyjnie stosowana wyłącznie w weterynarii i nie miała newralgicznego znaczenia dla zdrowia ludzi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wcześniejsze wnioski CVMP dotyczące produktów złożonych zawierających kolistynę

W trakcie wyżej wspomnianej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 (EMEA/V/A/106), dotyczącej wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę jako jedyną substancję czynną, podawanych doustnie gatunkom służącym do produkcji żywności, CVMP doszedł do pewnych wniosków (opisanych poniżej) w sprawie pewnych wskazań, dawkowań i gatunków docelowych, które powinny również dotyczyć produktów złożonych zawierających kolistynę.

W ramach obecnej procedury nie przedstawiono żadnych danych ani dowodów dotyczących salmonellozy jako wskazania do stosowania leku u dowolnego docelowego gatunku zwierząt. W krajach UE wdrażane są szczegółowe programy zwalczania salmonellozy u zwierząt służących do produkcji żywności. W następstwie procedury arbitrażowej na mocy art. 35 dotyczącej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę jako jedyną substancję czynną (EMEA/V/A/106) lek ten nie jest już zalecany w leczeniu zakażeń przewodu pokarmowego powodowanych przez *Salmonella* spp., z powodu niekorzystnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. To samo dotyczy wskazań do stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę w zakażeniach *Salmonella* spp. Zidentyfikowane ryzyko dla zdrowia publicznego polega na tym, że leczenie klinicznych lub subklinicznych zakażeń bakteriami *Salmonella* w celu zmniejszenia liczby tych bakterii może zakłócać programy kontrolowania tej choroby w UE¹⁶, a przez to wywierać niekorzystny wpływ na zdrowie publiczne i bezpieczeństwo żywności. Ponadto niektóre podtypy bakterii z gatunku *Salmonella* wykazują zmniejszoną wrażliwość na kolistynę. W niedawnej pracy zidentyfikowano inne ryzyko związane z produktami zawierającymi kolistynę i bakteriami *Salmonella* spp.¹⁷. A mianowicie, w krajach UE ze stwierdzonym większym zużyciem produktów zawierających kolistynę rozkłady minimalnych stężeń hamujących (MIC) były większe wśród izolatów *Salmonella* spp. od świń i kur, przy czym do 77% z nich klasyfikowano jako odporne. Bakterie *Salmonella* spp. ze zwiększoną wartością MIC w odniesieniu do kolistyny mogą stanowić ryzyko dla zdrowia publicznego.

We wcześniejszej procedurze arbitrażowej na mocy art. 35 potwierdzono dawkę 100 000 I.U. kolistyny na kg masy ciała na dobę u cieląt, jagniąt i świń oraz dawkę 75 000 I.U. kolistyny na kg masy ciała na dobę u drobiu przez 3–5 kolejnych dni. Dodatkowo uzgodniono, że sugerowana dawka 50 000 I.U. na kg masy ciała dwa razy na dobę jest uzasadniona. W ramach niniejszej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 zidentyfikowano kilka złożonych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę w dawkach poniżej 50 000 I.U. na kg masy ciała. Nie przedstawiono badań klinicznych ani uzasadnienia w odniesieniu do stosowania zbyt małych dawek, które może stwarzać ryzyko dla zdrowia publicznego poprzez promowanie wzrostu bakterii opornych na kolistynę.

Niektóre z produktów objętych zakresem niniejszej procedury arbitrażowej są wskazane do stosowania u źrebiąt. Zakażenia przewodu pokarmowego powodowane przez *E. coli* (kolibaciloza) nie stanowią uznanej klinicznie choroby u źrebiąt czy dorosłych koni. Kolibaciloza nie jest pojęciem stosowanym w lecznictwie koni, ale używanym w odniesieniu do świń, drobiu i przeżuwaczy. Kolibacilozę definiuje się jako zakażenie okrężnicy przez bakterie Enterobacteriaceae, w tym zwłaszcza *E. coli*, prowadzące do pojawienia się objawów choroby, na ogół biegunki i innych objawów u drobiu. Posocznica *E. coli* stanowi uznaną chorobę u nowo narodzonych źrebiąt, która może niekiedy objawiać się biegunką oprócz innych objawów. Aktualne piśmiennictwo naukowe nie uzasadnia stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę u źrebiąt, ponieważ mogłoby ono zaburzyć równowagę mikroflory jelitowej, prowadząc do dobrze udokumentowanego śmiertelnego zapalenia okrężnicy związanego ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi, na ogół wykazującego związek z *Clostridium difficile*. Z tego

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

względu stosowanie kolistyny u źrebiąt uważa się za stwarzające poważne ryzyko dla bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego, w związku z czym nie można uzasadnić uznania źrebiąt za gatunek docelowy zwierząt w przypadku produktów złożonych zawierających kolistynę. Ryzyko, które stwierdzono w przypadku zachowania tego wskazania, polega na tym, że sprzyja to leczeniu nieznannej choroby klinicznej, prowadząc do niepowodzeń terapeutycznych, ponieważ produkty złożone zawierające kolistynę nie działają na rzeczywistą przyczynę (np. wirusy, inne bakterie, pierwotniaki, pasożyty). Niepowodzenia leczenia mogą w tych przypadkach spowodować szkody zdrowotne u źrebiąt. Ten sam wniosek wyciągnięto w trakcie ostatniej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 dotyczącej produktów doustnych zawierających kolistynę do stosowania w monoterapii.

Uzasadnienie dla produktów złożonych zawierających kolistynę

W ramach tej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 przedstawiono dane własne, piśmiennictwo naukowe i raporty ekspertów na potwierdzenie pewnych wskazań do stosowania niektórych z produktów objętych zakresem procedury. Dodatkowo podmioty odpowiedzialne poproszono o uzasadnienie korzyści ze stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę stanowiących o ich przewadze nad jej stosowaniem w monoterapii w leczeniu odpowiednich stanów, w szczególności biorąc pod uwagę wytyczną CVMP w sprawie złożonych produktów farmaceutycznych¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

W przypadku wskazań niezwiązanych z przewodem pokarmowym istnieją wątpliwości, jeśli chodzi o brak uzasadnienia dla stosowania produktów zawierających kolistynę. Wynika to stąd, że kolistyna nie wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, a przez to nie przyczynia się do ogólnej skuteczności terapeutycznej w tych wskazaniach. Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących zasad terapeutycznych dotyczących wskazań niezwiązanych z przewodem pokarmowym, co oznacza, że produkt złożony nie wykazuje przewagi nad zawartymi w nim substancjami czynnymi podawanymi w postaci produktów jednoskładnikowych, zgodnie z opisem w wytycznej CVMP w sprawie złożonych produktów farmaceutycznych (EMA/CVMP/83804/2005). Wynikiem końcowym jest niepotrzebne stosowanie kolistyny. Z uwagi na ostatnie newralgiczne znaczenie kolistyny w medycynie człowieka jej stosowanie weterynaryjne może być uzasadnione wyłącznie przy przestrzeganiu zasad racjonalnego stosowania, co nie ma miejsca w przypadku stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę we wskazaniach niezwiązanych z przewodem pokarmowym. Stanowi to szczególny problem w przypadku pewnych produktów złożonych zawierających kolistynę (np. zawierających kolistynę i neomycynę lub kolistynę i oksytetracyklinę), w przypadku których obie substancje czynne nie wchłaniają się, ale które są obecnie dopuszczone do stosowania we wskazaniach niezwiązanych z przewodem pokarmowym.

W przypadku wskazań związanych z przewodem pokarmowym istnieją również wątpliwości co do tego, czy produkty złożone są rzeczywiście niezbędne jako wykazujące przewagę nad monoterapią. Na przykład obecna sytuacja w przypadku istotnych Gram-ujemnych patogenów przewodu pokarmowego (np. *E. coli*) w UE jest taka, że wartości MIC kolistyny są bardzo małe, a wartości stężenia kolistyny w koloniach są bardzo wysokie (np. 20 razy większe niż MIC), w związku z czym w tych wskazaniach wystarczyłby produkt jednoskładnikowy. W większości badań klinicznych przedstawionych w ramach niniejszej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 produkty jednoskładnikowe wykazywały taką samą skuteczność, jak produkty złożone zawierające kolistynę. Argumenty dotyczące zakażeń florą mieszaną były w większości teoretyczne i zostały omówione przez podmioty odpowiedzialne wyłącznie w odniesieniu do wskazań związanych z układem oddechowym i skórą. Jak już stwierdzono, nie ma to znaczenia klinicznego dla produktów złożonych zawierających kolistynę, ponieważ substancja ta nie wchłania się z przewodu pokarmowego, w związku z czym nie będzie nigdy uczestniczyć w zwalczaniu zakażeń w innych tkankach docelowych. Podmioty odpowiedzialne nie zidentyfikowały zakażeń

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

przewodu pokarmowego florą mieszaną w przypadku gatunków zwierząt i wskazań wymienionych w odniesieniu do ich produktów. Współistniejące choroby przewodu pokarmowego związane z zakażeniem *E. coli* (np. posocznica) zostały zidentyfikowane przez podmioty odpowiedzialne jako powikłania pierwotnej choroby przewodu pokarmowego w wyniku albo bezpośredniego ogólnoustrojowego szerzenia się choroby, albo immunosupresji. Nie przedstawiono badań klinicznych ukierunkowanych na inwazyjne zakażenia *E. coli* stanowiące powikłanie chorób przewodu pokarmowego. Z tego względu nie wiadomo, czy produkt złożony zapewnia wartość dodaną w porównaniu z produktem jednoskładnikowym w przypadku tego wskazania. Nie jest również jasne, czy w chwili pojawienia się ogólnoustrojowych powikłań kolibacilozy główną chorobą kliniczną jest dalej choroba przewodu pokarmowego, czy stały się nią powikłania ogólnoustrojowe. Nie udało się zidentyfikować określonych przyczyn konieczności użycia produktu złożonego zawierającego kolistynę u zwierząt służących do produkcji żywności w UE związanych albo z poprawą aktywności (aktywność synergistyczna lub addycyjna), albo z poszerzeniem spektrum aktywności. Z tego względu CVMP doszedł do wniosku, że nie udało się uzasadnić związanych z przewodem pokarmowym wskazań do stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę.

Kilka podmiotów odpowiedzialnych wskazało na synergię działania przeciwdrobnoustrojowego *in vitro*, popartą przez publikacje naukowe, na podstawie zarówno zmniejszenia MIC wobec docelowych patogenów w obecności połączeń lekowych z kolistyną, jak i zmniejszenia ułamkowego stężenia hamującego (FICI). Jednak te badania *in vitro* nie są w pełni miarodajne, ponieważ głównym problemem ze stosowaniem metod oceny antybiotykowrażliwości *in vitro* do ustalenia skuteczności połączeń lekowych z kolistyną wobec bakterii jest kwestionowana dokładność różnych dostępnych technik, takich jak mikrodylucja, rozcieńczanie w agarze i Etest z uwagi na kationowe właściwości kolistyny¹⁹. Ze względu na te problemy aktualne kliniczne stężenia graniczne wobec Enterobacteriaceae Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości są poddawane rewizji. Test dyfuzji krążkowej jest rutynowo stosowany na całym świecie, jednak rzadko jest wiarygodny z powodu niezdolności kolistyny do regularnej dyfuzji w agarze i braku możliwości uzyskania niezmiennego gradientu jej stężeń. Oznacza to, że w sytuacji braku międzynarodowych, standardowych technik badania wrażliwości na kolistynę nie istnieją uzgodnione standardy oceny *in vitro* synergii działania połączeń lekowych z kolistyną. Nie są dostępne żadne opublikowane dane, w których zidentyfikowano by mechanizm potencjalnego występowania synergii połączeń lekowych z kolistyną. Również znaczenie kliniczne synergii z połączeniami kolistyny jest wysoce wątpliwe, ponieważ wartości stężenia w okężnicy osiągane przez kolistynę podawaną pojedynczo są dużo (np. 20 razy) większe niż MIC w odniesieniu do *E. coli* i innych bakterii, gdy stosuje się monoterapię, w związku z czym brak jest klinicznej wartości dodanej z synergii połączeń kolistyny wykazywanej *in vitro*. Koncepcje synergii połączeń lekowych z kolistyną są bardziej istotne w medycynie człowieka, ponieważ małe dawki kolistyny podaje się pozajelitowo z innymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi w celu uniknięcia toksyczności.

Podsumowując, można stwierdzić, że produkty złożone zawierające kolistynę są przeznaczane do zaspokajania innych potrzeb klinicznych niż produkty jednoskładnikowe. Do tych dodatkowych potrzeb klinicznych mogą należeć szersze spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego w organizmie, rozciągające się na resztę organizmu oraz przewód pokarmowy (np. zakażenie przewodu pokarmowego z posocznica) lub na dodatkowe drobnoustroje w przewodzie pokarmowym z uwagi na uzasadniające okoliczności (np. oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe lub zakażenie florą mieszaną). W odniesieniu do tych punktów podmioty odpowiedzialne nie przedstawiły przekonujących danych z badań klinicznych czy innych badań możliwych do zaakceptowania z naukowego punktu widzenia, dotyczących scenariuszy klinicznych, zgodnie z którymi produkty złożone zawierające kolistynę

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.

okazałyby się niezbędne do stosowania u zwierząt służących do produkcji żywności w UE w porównaniu z produktami jednoskładnikowymi.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena korzyści

Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające kolistynę w połączeniu z innymi substancjami przeciwdrobnoustrojowymi podawane doustnie gatunkom służącym do produkcji żywności stanowią środki przeciwdrobnoustrojowe powszechnie stosowane w weterynarii. U zwierząt produkcyjnych stresy u noworodków i związane z odsadzeniem od matki prowadzą do dysbakteriozy i biegunek wywoływanych przez *E. coli*, o podobnym obrazie klinicznym. Zakażenia bardziej wirulentnymi szczepami prowadzące do cięższych chorób mogą w dalszej kolejności prowadzić do posocznicy i/lub immunosupresji, a w efekcie albo do choroby wielonarządowej, albo do zakażenia florą mieszaną. Uważa się, że produkty złożone zawierające kolistynę mogą odgrywać rolę w przypadku tych bardziej złożonych chorób związanych z produkcją i są dostępne badania kliniczne oceniające niektóre połączenia, które okazały się skuteczne w niektórych stanach. Dodatkowo w ramach danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie uzyskano żadnych zgłoszeń braku skuteczności produktów złożonych zawierających kolistynę.

W szeregu doniesień naukowych oraz na podstawie danych z nadzoru w UE¹⁷²⁰ wykazano utrzymywanie się bardzo niskiego poziomu oporności na kolistynę wśród zwierząt służących do produkcji żywności, a także zmniejszone poziomy oporności na szereg innych środków przeciwdrobnoustrojowych używanych w produktach złożonych zawierających kolistynę, pomimo szerokiego stosowania tych produktów w UE od szeregu lat.

Ocena ryzyka

W okresie ostatnich kilku lat doszło do istotnej zmiany znaczenia kolistyny w medycynie człowieka i weterynarii – z cząsteczki stosowanej wyłącznie w weterynarii kolistyna stała się cząsteczką o newralgicznym znaczeniu w medycynie człowieka. Wraz z powrotem do stosowania kolistyny w medycynie człowieka, zwłaszcza jako opcji terapeutycznej ostatniej szansy w leczeniu zakażeń powodowanych przez wielolekooporne (MDR), szeroko lekooporne (XDR) i oporne na wszystkie dostępne leki (PDR) pałeczki Gram-ujemne fermentujące laktozę i niefermentujące laktozy, w tym *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*, pojawiły się potencjalne zagrożenia dla zdrowia publicznego w razie dalszego stosowania tej substancji w weterynarii. Do niedawna uważano, że zagrożenia dla zdrowia publicznego są niewielkie, ze względu na znaną charakterystykę oporności na kolistynę stwierdzanej w weterynarii, m.in. rzadkie występowanie tych bakterii opornych na kolistynę, posiadanie przez nie wyłącznie nieprzenoszalnych elementów genetycznych i ich niestabilność, co oznacza, że bakterie oporne na kolistynę nie utrzymują się w środowisku. W przeszłości uważano, że niestabilność oporności na polimyksyny oraz brak horyzontalnego przenoszenia genów z tymi mutacjami są czynnikami zmniejszającymi ryzyko szybkiego rozprzestrzeniania się oporności na kolistynę²¹. Należy jednak zauważyć, że stabilna oporność na poziomie subklinicznym (heterooporność) może pozostawać niewykryta przy użyciu konwencjonalnych technik hodowli/badania antybiotykooporności²². Biofilmy to warstwy ochronne wokół bakterii, które powstają na przykład w przewodzie pokarmowym jako kolonie biofilmu śluzówkowego²³. Do niedawna oporność na

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

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

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

²³ Fite A *et al.* 2013 Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol* **51**:849–56.

polimyksyny była wynikiem wyłącznie mutacji chromosomalnych, jednak nigdy nie opisywano, aby rozwijała się w wyniku horyzontalnego transferu genów. Podczas rutynowego projektu obserwacji oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe wśród komensualnych bakterii *E. coli* pobranych od zwierząt służących do produkcji żywności w Chinach wykazano, że w wyjątkowych przypadkach oporność na polimyksyny jest związana z genem *mcr-1* przenoszonym przez plazmidy²⁴. Co więcej, przenoszenie genu *mcr-1* w izolatach *E. coli* stwierdzono również w 78 (15%) z 523 próbek produktów z surowego mięsa i u 166 (21%) z 804 zwierząt, od których pobrano próbki w latach 2011–14. To pojawienie się genu *MCR-1* u bakterii występujących u zwierząt i ludzi jest zapowiedzią przełamania skuteczności ostatniej grupy antybiotyków, polimyksyn, przez oporność przenoszoną przez plazmidy. Po odkryciu w Chinach oporność na kolistynę kodowaną przez gen *MCR-1* przenoszony przez plazmidy opisano w szeregu różnych krajów na całym świecie. Z tego względu nie można już twierdzić, że bakterie odporne na kolistynę u zwierząt nie mają związku ze zdrowiem publicznym, a przykład z Chin rzeczywiście wykazuje, że oporność na kolistynę kodowana przez przenoszalny gen *mcr-1* może się pojawić u zwierząt służących do produkcji żywności i w produktach mięsnych oraz potencjalnie stanowić ryzyko dla zdrowia publicznego.

Stosowanie produktów złożonych wiąże się z ryzykiem niepotrzebnego stosowania kolistyny w przypadkach, w których nie wykazano dodatkowej korzyści z takiego leczenia w porównaniu ze stosowaniem tylko jednej substancji.

W ramach niniejszej procedury arbitrażowej nie oceniano jakości, bezpieczeństwa zwierząt docelowych, bezpieczeństwa użytkowników, ryzyka dla środowiska ani pozostałości leków.

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

W świetle powrotu do stosowania kolistyny w medycynie człowieka oraz jej newralgicznego znaczenia dla zdrowia publicznego konieczne jest zapewnienie racjonalnego stosowania tej substancji w weterynarii, aby uniknąć wzrostu rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. W trakcie poprzedniej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 dotyczącej wszystkich podawanych doustnie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę Komitet uzgodnił czas trwania leczenia – do 7 dni – oraz brzmienie zdań z ostrzeżeniami o racjonalnym stosowaniu.

Te same wyniki rozważań przyjęte w odniesieniu do jednoskładnikowych produktów zawierających kolistynę dotyczą również produktów zawierających kolistynę w połączeniu z innymi substancjami przeciwdrobnoustrojowymi. Obecnie nie można już uznać za uzasadnione wskazania w zapobieganiu i profilaktyce. Nie przedstawiono danych własnych ani miarodajnych uzasadnień na poparcie stwierdzeń o stosowaniu leków w prewencji i profilaktyce. Nie przedstawiono również danych własnych ani miarodajnych uzasadnień na poparcie wskazań dotyczących leczenia zakażeń powodowanych przez *Salmonella spp.* Zakażenia przewodu pokarmowego powodowane przez *E. coli* (kolibaciloza) nie stanowią uznanej klinicznie choroby u źrebiąt czy dorosłych koni i nie dostarczono żadnych danych przemawiających za stosowaniem kolistyny u źrebiąt, w związku z czym ten docelowy gatunek zwierząt należy usunąć. Wskazania niezwiązane z przewodem pokarmowym uznaje się za niepotrzebne stosowanie kolistyny, ponieważ substancja ta nie przyczynia się do działań terapeutycznych na inne narządy zakażone przez bakterie. W tym kontekście produkty złożone zawierające kolistynę ani nie są stosowane zgodnie z zasadami racjonalnego stosowania, ani nie spełniają kryteriów określonych w wytycznej dotyczącej produktów złożonych, która musi być spełniona, aby dopuścić je do obrotu.

Na podstawie informacji dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne, w tym danych własnych, piśmiennictwa naukowego i raportów ekspertów, możliwym działaniem służącym zminimalizowaniu ryzyka rozważanym w tej procedurze arbitrażowej na mocy art 35 było dalsze ograniczenie stosowania

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

produktów złożonych zawierających kolistynę do leczenia wyłącznie pojedynczych zwierząt i usunięcie opakowań produktów przeznaczonych do leczenia grupowego.

Wyrażano jednak wątpliwości co do tego, czy związane z przewodem pokarmowym wskazania do stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę są uzasadnione, gdy bardziej racjonalne byłoby zastosowanie produktu jednoskładnikowego. Obecnie sytuacja w przypadku istotnych Gram-ujemnych patogenów przewodu pokarmowego (np. *E. coli*) w UE jest taka, że wartości MIC kolistyny są bardzo małe, a wartości stężenia kolistyny w koloniach bardzo wysokie (np. 20 razy większe niż MIC), w związku z czym produkt jednoskładnikowy wystarczyłby w tych wskazaniach. W większości badań klinicznych przedstawionych w ramach niniejszej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 produkty jednoskładnikowe wykazywały taką samą skuteczność, jak produkty złożone zawierające kolistynę. Nie udało się zidentyfikować określonych przyczyn konieczności użycia produktu złożonego zawierającego kolistynę u zwierząt służących do produkcji żywności w UE związanych albo z poprawą aktywności (aktywność synergistyczna lub addycyjna), albo z poszerzeniem spektrum aktywności. CVMP uznał, że wynikiem końcowym stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę zamiast produktów jednoskładnikowych jest jej niepotrzebne stosowanie.

Podczas gdy w przypadkach związanych z innymi substancjami stosowanymi w weterynarii istniały dalej opcje terapeutyczne w medycynie człowieka, w tym przypadku wszelkie związane z łańcuchem pokarmowym zwiększenia oporności na kolistynę w medycynie człowieka mogą prowadzić do braku opcji terapeutycznych w leczeniu zakażeń u ludzi powodowanych przez bakterie MDR, XDR i PDR. Ponieważ nawet ograniczone stosowanie produktów złożonych zawierających kolistynę musi prowadzić do niepotrzebnego stosowania tej substancji i może potencjalnie przyczyniać się do rozwoju oporności wśród drobnoustrojów, omówionych wyżej działań nie uznano za wystarczające do ograniczenia zidentyfikowanego ryzyka. Powyższe w połączeniu z brakiem badań klinicznych wysokiej jakości i innych wiarygodnych dowodów potwierdzających wartość dodaną produktów złożonych zawierających kolistynę w porównaniu z monoterapią, a także z nieprzestrzeganiem zasad racjonalnego stosowania i wytycznej CVMP w sprawie złożonych produktów farmaceutycznych (EMA/CVMP/83804/2005), prowadzi do wniosku, że nie istnieje wiarygodne uzasadnienie dla stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę w weterynarii.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

W ramach niniejszej procedury CVMP został poproszony o przegląd pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę w połączeniu z innymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi do podawania doustnego u zwierząt służących do produkcji żywności, w celu zapewnienia odpowiedzialnego stosowania tej substancji w ochronie zdrowia zwierząt i ograniczenia możliwości przyszłego ryzyka dla zdrowia publicznego.

Uznaje się, że produkty złożone zawierające kolistynę mogłyby być skuteczne w leczeniu i metafilaktyce chorób przewodu pokarmowego powodowanych przez bakterie *E. coli* wrażliwe na obie substancje czynne u prosiąt, drobiu, noworodków cieląt i jagniąt, pod warunkiem dostosowania dawki i czasu trwania leczenia do wcześniejszych zaleceń CVMP. Nie udało się jednak wykazać korzyści ze stosowania produktów złożonych zawierających kolistynę w porównaniu z monoterapią i nie udało się zidentyfikować wykonalnych działań służących zminimalizowaniu ryzyka w odniesieniu do zidentyfikowanego potencjalnego ryzyka dla zdrowia człowieka, ponieważ nawet ograniczone stosowanie produktów złożonych zawierających kolistynę uznano za jej niepotrzebne stosowanie.

Po rozważeniu wszystkich danych przedłożonych na piśmie CVMP doszedł do wniosku, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę w połączeniu z innymi substancjami przeciwdrobnoustrojowymi podawanych doustnie gatunkom służącym do produkcji żywności jest niekorzystny, z uwagi na brak znaczenia klinicznego i z

powodu nadmiernej ekspozycji na kolistynę, która mogłaby stwarzać potencjalne ryzyko dla zdrowia zwierząt i ludzi w wyniku przyspieszenia rozwoju oporności na kolistynę.

Z tego względu CVMP zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich podawanych doustnie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę w połączeniu z innymi substancjami przeciwdrobnoustrojowymi

Podstawy do wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- CVMP uznał, że podmioty odpowiedzialne nie przedstawiły przekonujących danych z badań klinicznych czy innych badań możliwych do zaakceptowania z naukowego punktu widzenia, dotyczących scenariuszy klinicznych, zgodnie z którymi produkty złożone zawierające kolistynę okazałyby się niezbędne do stosowania u zwierząt służących do produkcji żywności w UE w porównaniu z produktami jednoskładnikowymi;
- CVMP uznał, że nawet ograniczone stosowanie produktów złożonych zawierających kolistynę musi prowadzić do niepotrzebnego stosowania tej substancji i może potencjalnie przyczyniać się do rozwoju oporności wśród drobnoustrojów;
- CVMP uznał, że rozwój oporności na kolistynę jako środek przeciwdrobnoustrojowy stanowi uznane ryzyko dla zdrowia ludzi, ponieważ kolistyna jest również używana jako leczenie ostatniej szansy w medycynie człowieka w kontekście leczenia określonych zakażeń bakteriami o wysokiej lekooporności;
- CVMP doszedł do wniosku, że ocena stosunku korzyści do ryzyka w przypadku wszystkich podawanych doustnie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę w połączeniu z innymi substancjami przeciwdrobnoustrojowymi jest niekorzystna i że produkty te mogą stwarzać potencjalne ryzyko dla zdrowia ludzi;

CVMP zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich podawanych doustnie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających kolistynę w połączeniu z innymi substancjami przeciwdrobnoustrojowymi, zgodnie z opisem w aneksie I.