

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania a držiteľia povolenia
na uvedenie na trh v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Bulharsko	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oxytetracyklín hydrochlorid Kolistín sulfát	5.0 g 3 500 000 UI	Perorálny roztok	Kurčatá a ošípané	Perorálne podanie
Bulharsko	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprim Kolistín sulfát	3.75 g 50 MIU	Perorálny prášok	Kurčatá, králiky, ošípané, teľatá a jahňatá	Perorálne podanie
Chorvátsko	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprim Kolistín sulfát	3.75 g 50 MIU	Perorálny prášok	Teľatá, jahňatá, kozľatá, prasiatka, hydina a králiky	Perorálne
Chorvátsko	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacín Kolistín sulfát	100 g 41.67 g	Perorálny roztok	Kurčatá, morky	Perorálne
Cyprus	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)	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 mg 500,000 I.U.	Prášok na perorálny roztok	Teľatá, ovce, kozy, ošípané, žriebätá kurčatá, morky (okrem nosníc)	Podáť dávku rozdelenú na podania každý deň, rozpustenú v pitnej vode a v mlieku.

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Cyprus	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	11.48 g 4.00 g	Premix do liečivej kŕmnej zmesi	Ošipané	Premix do liečivej kŕmnej zmesi v nerozpustnom prášku na perorálne podanie, náležavo zamiešaný v pevnom krmive
Česká republika	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prášok na perorálny roztok na použitie v pitnej vode alebo v krmive	Ošipané, kurčatá (brojlery)	Perorálne
Česká republika	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášok pro přípravu perorálního roztoku	Kolistín sulfát Spiramycín adipát	500 000 IU 650 000 IU	Prášok na perorálny roztok	Teľatá, prasiatka, žriebätá, kurčatá	Perorálne
Česká republika	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprim Kolistín sulfát	37.5 mg 500 000 IU/g	Prášok na perorálny roztok	Kurčatá	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Česká republika	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix do liečivého krmiva	Ošípané	Perorálne
Francúzsko	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Kolistín sulfát Spiramycín adipát	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Prášok na perorálne použitie	Hovädzí dobytok, ošípané, hydina	Perorálne použitie
Francúzsko	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicilín trihydrát Kolistín sulfát	25 mg/g 0.075 MIU/g	Prášok na perorálne použitie	Ošípané, teľatá	Perorálne použitie
Francúzsko	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicilín trihydrát Kolistín sulfát	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tableta	Teľatá	Perorálne použitie
Francúzsko	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Kolistín sulfát Erytromycín estolát	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Prášok na perorálne použitie	Jahňatá, kozy, prasiatka, žriebätá, teľatá	Perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Francúzsko	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Kolistín sulfát Trimetoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Prášok na perorálne použitie	Jahňatá, kozy, králiky, ošípané, teľatá, hydina	Perorálne použitie
Francúzsko	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Kolistín sulfát Skopolamín Sulfaguanidín	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Perorálna pasta	Žriebätá, teľatá	Perorálne použitie
Francúzsko	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Kolistín sulfát Sulfaguanidín	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tableta	Jahňatá, kozy, teľatá	Perorálne použitie
Francúzsko	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Kolistín sulfát Neomycín sulfát	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Prášok na perorálne použitie	Jahňatá, kozy, králiky, ošípané, teľatá, hydina	Perorálne použitie
Francúzsko	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Kolistín sulfát Oxytetracyklín hydrochlorid	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premix do liečivého krmiva	Ošípané, teľatá	Perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Francúzsko	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicilín trihydrát Kolistín sulfát	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Prášok na perorálne použitie	Jahňatá, kozy, teľatá, hydina	Perorálne použitie
Francúzsko	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Kolistín sulfát Sulfadimetoxín	700 000 IU/g 210 mg/g	Premix	Jahňatá, teľatá	Perorálne použitie
Francúzsko	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistín sulfát Sulfametyloxyridazín	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tableta	Jahňatá, psy, žriebäta, teľatá	Perorálne použitie
Maďarsko	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Prášok na perorálny roztok	Ošípané, kurčatá	Použitie v pitnej vode
Maďarsko	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Použitie v krmive

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Maďarsko	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetoprim Kolistín sulfát	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Prášok na perorálny roztok	Hovädzí dobytok (teľatá), ovce (jahňatá), ošípané a kurčatá, králiky, kozy	Použitie v pitnej vode
Taliansko	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	115 mg/g 40 mg/g	Premix do liečivej kŕmnej zmesi	Ošípané, kurčatá (okrem nosníc v znáške)	Perorálne
Taliansko	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix do liečivej kŕmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Taliansko	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	115 g/kg 40 g/kg	Premix do liečivej kŕmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Taliansko	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxycyklín hyklát Kolistín sulfát	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premix do liečivej kŕmnej zmesi	Ošípané, králiky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Taliansko	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premix do liečivej kŕmnej zmesi	Ošipané a kurčatá (okrem sliepok produktujúcich vajcia na ľudskú spotrebu)	Perorálne
Taliansko	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Prášok na perorálny roztok	Teľatá, ovce a kozy, ošipané, poníky, kurčatá, morky (okrem samíc)	Perorálne
Taliansko	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	500 mg/g 200 mg/g	Perorálny prášok na použitie v pitnej vode alebo v tekutom krmive	Teľatá, ošipané, kurčatá (okrem nosníc), morky	Perorálne
Taliansko	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomycín sulfát Kolistín sulfát	200 mg/g 20 000 IU/g	Perorálny prášok, na použitie v pitnej vode alebo v tekutom krmive	Teľatá, prasiatka, brojlery a morky	Perorálne
Taliansko	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 mg/g 40 mg/g	Perorálny prášok	Ošipané	Perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Taliansko	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 mg/g 800 000 IU/g	Premix do liečivého krmiva	Ošípané a kurčatá (okrem sliepok produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu)	Perorálne
Lotyšsko	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Kolistín sulfát	100 g 41.67 g	Roztok na perorálne použitie	Kurčatá, morky	Perorálne použitie
Litva	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Perorálny roztok rozpuštný vo vode	Ošípané, kurčatá	Perorálne
Litva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetoprim Kolistín sulfát	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Perorálny prášok	Teľatá, jahňatá, kozľatá, prasiatka, hydina a králiky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Litva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Spiramycín adipát Kolistín sulfát	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Perorálny prášok	Teľatá, jahňatá, kozľatá, žriebätá, prasiatka, hydina a králiky.	Perorálne
Luxembursko	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erytromycín estolát Kolistín sulfát	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Prášok na perorálne použitie	Jahňatá, kozy, prasiatka, žriebätá, teľatá	Perorálne použitie
Luxembursko	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistín sulfát Sulfametoxypyridazín	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tableta	Jahňatá, psy, žriebätá, teľatá	Perorálne použitie
Holandsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	150 mg/g 500 000 IU/g	Prášok na perorálne použitie v pitnej vode	Ošípané	Perorálne, v pitnej vode
Poľsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	150 mg/g 500 000 IU/g	Prášok na perorálny roztok	Ošípané	Perorálne použitie
Poľsko	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 mg/g 500 000 IU/g	Prášok na podanie v pitnej vode alebo v mlieku	Hovädzí dobytok, kurčatá, ošípané	Perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Poľsko	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prášok na perorálny roztok	Kurčatá, ošípané	Perorálne použitie
Poľsko	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramycín adipát Kolistín sulfát	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Prášok na použitie v pitnej vode	Hovädzí dobytok, kurčatá, ošípané	Perorálne použitie
Portugalsko	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	Ampicilín trihydrát Kolistín sulfát	0.7 g 1 500 000 IU	Prášok na perorálnu suspenziu na podanie v pitnej vode	Teľatá a jahňatá	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Portugalsko	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	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	116 g/kg 40 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Portugalsko	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)	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 mg/g 40 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané a kurčatá (okrem nosníc)	Perorálne
Rumunsko	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxycyklín hyklát Kolistín sulfát	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premix	Ošípané	Zamiešaný v krmnej zmesi

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rumunsko	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix	Ošípané	Zamiešaný v kŕmnej zmesi
Rumunsko	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprim Kolistín sulfát	37.5 mg 500 000 IU	Prášok na perorálny roztok	Teľatá, jahňatá, kozľatá, ošípané, králiky a hydina	Perorálne podanie v pitnej vode alebo v tekutom krmí
Rumunsko	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oxytetracyklín hydrochlorid Kolistín sulfát	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tablety	Hydina (tetrov a hydina s plávacími blanami)	Perorálne podanie, individuálne
Rumunsko	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Prášok na perorálny roztok	Ošípané, kurčatá	Perorálne podanie v pitnej vode
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Perorálny prášok	Ošípané, teľatá, hydina (kurčatá, morky), holuby	Perorálne podanie, po zamiešaní do krmiva

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premix do liečivej kŕmnej zmesi	Ošípané	Perorálne podanie, po zamiešaní do krmiva
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicilín trihydrát Kolistín sulfát	575 mg/g 81 mg/g	Prášok na perorálny roztok	Ošípané, teľatá, hydina (kurčatá, morky), holuby	Perorálne podanie v pitnej vode
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Kolistín sulfát Sulfadimidín sodný Trimetoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Prášok na perorálny roztok	Brojlerové kurčatá, ošípané, králiky, teľatá	Perorálne podanie v pitnej vode
Slovensko	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Chlór tetracyklín hydrochlorid Kolistín sulfát	120 mg/g 120 000 IU/g	Prášok na perorálny roztok	Ošípané, teľatá, hydina (kurčatá)	Perorálne podanie v pitnej vode
Španielsko	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicilín trihydrát Kolistín sulfát	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Perorálny prášok	Jahňatá	Použitie v pitnej vode

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	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	Neomycín sulfát Kolistín sulfát	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Roztok na použitie v pitnej vode	Ošípané vo výkrme	Použitie v pitnej vode

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie stiahnutia povolení na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia všetkých veterinárnych liekov obsahujúcich kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami na perorálne podanie (pozri prílohu I)

1. Úvod

Kolistín je katiónový mnohozložkový lipopeptidový antibakteriálny liek vytvorený kultúrami mikroorganizmu *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Vo veterinárnej medicíne sa zvyčajne používa ako sulfátová soľ na perorálne prípravky a ako metánsulfonát na parenterálne podávanie. Patrí do terapeutickedy triedy polymyxínov a je rovnaký ako polymyxín E. Kolistín sa používa na liečbu a prevenciu chorôb spôsobených citlivými baktériami (napr. *Escherichia coli*) u ošípaných, hydiny, králikov, hovädzieho dobytku, oviec a kôz. Kombinácie kolistínu s ďalšími antimikrobiálnymi liekmi sú v niektorých európskych členských štátoch dostupné na skupinovú liečbu gastrointestinálnych a respiračných infekcií u druhov zvierat určených na produkciu potravín. K dispozícii sú tiež lieky na parenterálne, intramamárne a intrauterinné podávanie, ktoré však nie sú predmetom tohto konania o postúpenej veci. Kolistín sa používa aj v humánnej medicíne.

Vzhľadom na zvýšenie bakteriálnej rezistencie voči antimikrobiálnym látkam prebiehajú na úrovni EÚ a na medzinárodnej úrovni diskusie o tom, ako obmedziť a minimalizovať tejto jav v prospech zdravia ľudí a zvierat. Výbory CVMP a CHMP prijali v júli 2013 na základe žiadosti Európskej komisie vedecké odporúčanie a podrobné úvahy o kolistíne¹. V rámci vydania tohto odporúčania boli kriticky preskúmané informácie o používaní kolistínu u zvierat určených na produkciu potravín v EÚ, vplyv lieku na rozvoj rezistencie voči tejto kategórii antimikrobiálnych liekov u bakteriálnych druhov, ktoré sú významné pre zdravie ľudí a zvierat, a možný vplyv na zdravie ľudí a zvierat.

Pokiaľ ide o postavenie kolistínu ako veľmi významného antimikrobiálneho lieku v humánnej medicíne, v odporúčaní sa uvádza:

„Nebol hlásený prenos rezistencie na mobilné genetické prvky (ako sú plazmidy) medzi baktériami alebo zo zvierat na ľudí.“

*„Závažné nozokomiálne infekcie zapríčinené gramnegatívnymi baktériami s mnoholiekovou rezistenciou (MDR) sú však v súčasnosti zodpovedné za vysokú morbiditu a mortalitu u človeka. Kolistín je preto v súčasnosti v humánnej medicíne liečebnou možnosťou v krajnom prípade v kontexte liečby infekcií zapríčinených mikroorganizmami *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* a čeľadťou *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) s MDR, v prípade ktorých môže byť mortalita extrémne vysoká.“*

Pokiaľ ide o kombinácie kolistínu s inými antimikrobiálnymi látkami, v odporúčaní sa uvádza, že *„povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky sa majú preskúmať, a ak nemôže byť predložené presvedčivé odôvodnenie, že kombinácia je v súlade so zásadami zodpovedného používania, kombinované lieky majú byť stiahnuté.“*

Vzhľadom na významný počet liekov obsahujúci kolistín povolených v EÚ sa považovalo za vhodné použiť pri revízii súhrnu charakteristických vlastností lieku v prípade liekov obsahujúcich kolistín

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

stupňovitý prístup na základe rizika. Vzhľadom na informácie dostupné v správach Európskeho dohľadu nad spotrebou antimikrobiálnych látok vo veterinárnej medicíne agentúry EMA² o predaji antimikrobiálnych liekov, počet povolení na uvedenie na trh na liekovú formu/cestu podania a druhy použitia sa za prioritné považovali lieky obsahujúce len kolistín a podávané perorálne (skupinová liečba).

V máji 2014 Európska komisia iniciovala konanie o postúpenej veci podľa článku 35 smernice 2001/82/ES týkajúce sa všetkých veterinárnych liekov obsahujúcich kolistín ako jedinú účinnú látku na perorálne podanie druhom zvierat určených na produkciu potravín (EMEA/V/A/106). Konanie bolo ukončené a Európska komisia 16. marca 2015 prijala rozhodnutie³, ktorým sa obmedzili indikácie, cieľové druhy a trvanie liečby pre príslušné lieky, ako aj doplnili upozornenia na obozretné používanie v informáciách o lieku.

V uvedenom rozhodnutí Komisie sa uvádza, že v súlade so schváleným stupňovitým prístupom „kombinácie kolistínu s ďalšou antimikrobiálnou látkou a iné podanie liekov obsahujúcich kolistín, ako je perorálne podanie, sa môžu riešiť v ďalšom kroku po dokončení tohto postupu o postúpenej veci.“

Vzhľadom na uvedené výhrady a v súlade s uvedenými odporúčaniami založenými na vedeckých odporúčaní agentúry EMA/výboru CVMP/CHMP pre Európsku Komisiu bol v druhom kroku výbor požiadany, aby preskúmal povolenia na uvedenie na trh pre všetky veterinárne lieky obsahujúce kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami na perorálne podanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín, aby sa zabezpečilo zodpovedné používanie látky pri ochrane zdravia zvierat a obmedzení možného rizika pre verejné zdravie v budúcnosti.

2. Analýza dostupných údajov

Úvod

Baktericídny účinok kolistínu (a polymyxínu B) je výsledkom interakcie s dvojmocnými kationmi vonkajšej bakteriálnej membrány, ktorá spôsobuje narušenie štruktúry bunky, vytekanie obsahu bunky a následnú lýzu bunky⁴. Širokospektrálny účinok kolistínu proti gramnegatívnym baktériám zahŕňa väzbu na lipid A, kotvu pre lipopolysacharid a hlavnú zložku vonkajšej membrány mnohých baktérií⁵. Polymyxíny sú účinné najmä proti mnohým druhom gramnegatívnych bacilov (napr. *E. coli*, *Salmonella spp.* a *P. aeruginosa*) vrátane druhov prejavujúcich rezistenciu voči karbapenemu, ako aj určitých *Mycobacterium spp.* Polymyxíny nemajú klinicky významný účinok proti grampozitívnym baktériám, gramnegatívnym kokom, anaeróbom a triede Mollicutes vrátane *Mycoplasma spp.*⁶. Kolistín nemá terapeutický účinok ani proti prirodzene rezistentným druhom vrátane rodov *Serratia*, *Stenotrophomonas* a *Proteus*⁷.

Kolistín sa v humánnej aj veterinárnej medicíne používa od päťdesiatych rokov 20. storočia⁸. Pokiaľ ide o zvieratá určené na produkciu potravín v EÚ/EHP v súčasnosti, terénne štúdie preukázali, že kolistín

² European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012. Fourth ESVAC report.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf

³ Commission Decision concerning, in the framework of Article 35 of Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for all veterinary medicinal products containing "Colistin" to be administered orally ((2015)1916 of 16/03/2015)

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo25478.htm>

⁴ Lim LM *et al.* 2010 Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* **30**:1279–91.

⁵ Gales AC *et al.* 2011 Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *J Antimicrob Chemother* **66**:2070–4.

⁶ Falagas ME *et al.* 2005 Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* **40**:1333–41.

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

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

sa používa hlavne u ošipaných vrátane skupinovej liečby a na prevenciu hnačky zapríčinennej mikroorganizmom *E. coli* a *Salmonella spp.*, ako liečba prvej voľby pri novorodeneckej hnačke zapríčinennej mikroorganizmom *E. coli* u prasiatok⁹ a teliat¹⁰, ako aj na terapiu miernej kolibacilózy u hydiny¹¹. Pokiaľ ide o celkovú váhu zvierat „ohrozených“ liečbou v 26 krajinách EÚ/EHP, za ktoré boli k dispozícii údaje o predaji veterinárnych liekov¹², polymyxíny boli po tetracyklínoch (37 %), penicilínoch (24 %), sulfónamidoch (10 %) a makrolidoch (7 %) piatou najpredávanjšou skupinou antimikrobiálnych liekov (6 %). Veľká väčšina spotreby polymyxínov u druhov zvierat určených na produkciu potravín pripadá na kolistín podávaný perorálne v mnohých rôznych formách (napr. premix, prášok, perorálne roztoky). Predaj kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín predstavoval menej ako 10 % celkového predaja kolistínu (ESVAC, nepublikované údaje).

Nedávny globálny nárast gramnegatívnych baktérií v humánnej medicíne, ktoré majú mnoholiekovú rezistenciu (MDR), extenzívnu liekovú rezistenciu (XDR) a panliekovú rezistenciu (PDR)¹³, prinútil lekárov znova zaviesť toxickú systémovú liečbu kolistínom vo forme jeho menej toxického neaktívneho prekursora, kolistín metánsulfonátu, ako antimikrobiálneho lieku používaného v krajnom prípade na liečbu infekcií zapríčinených takýmito baktériami, ktoré sú často príčinou infekcií súvisiacich so zdravotnou starostlivosťou¹⁴. Humánne infekcie zapríčinené takýmito vysoko rezistentnými baktériami súvisia s vyššou morbiditou a mortalitou pacientov, s vyššími nákladmi a s dlhším pobytom v nemocnici¹⁵. Kolistín sa teda znova začal používať ako krajná možnosť liečby infekcií zapríčinených gramnegatívnymi bacilmi s rezistenciou MDR, XDR a PDR fermentujúcimi alebo nefermentujúcimi laktózu vrátane druhov *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*. Vzhľadom na nové postavenie kolistínu ako kľúčového pre humánnu medicínu sa v súčasnosti musí prehodnotiť vplyv súčasného alebo budúceho používania liekov obsahujúcich kolistín u zvierat na verejné zdravie. Bolo to doložené nedávno vytvorenou *ad hoc* skupinou odborníkov na antimikrobiálnu rezistenciu (AMEG) na úrovni EÚ, ako aj nedávnym konaním o postúpení veci podľa článku 35 týkajúcom sa veterinárnych liekov obsahujúcich kolistín ako jedinu účinnú látku na perorálne podanie. V Európe je situácia úplne odlišná, pretože kolistín sa tradične používa len vo veterinárnej medicíne a nemá zásadný význam pre ľudské zdravie.

Predchádzajúce závery výboru CVMP platné pre kombinované lieky obsahujúce kolistín

V uvedenom konaní o postúpení veci podľa článku 35 (EMA/V/A/106) týkajúcom sa všetkých veterinárnych liekov obsahujúcich kolistín ako jedinu účinnú látku na perorálne podanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín výbor CVMP dospel k určitým záverom (opísaným ďalej) v súvislosti s niektorými indikáciami, dávkovaním a cieľovými druhmi, ktoré by sa mali vzťahovať aj na kombinované lieky obsahujúce kolistín.

V tomto konaní neboli predložené žiadne údaje ani dôkazy v súvislosti s indikáciou salmonelóza u žiadneho cieľového druhu. V krajinách EÚ sa vykonávajú špecifické programy na kontrolu salmonelózy u zvierat určených na produkciu potravín. Na základe konania o postúpení veci podľa článku 35 týkajúceho sa veterinárnych liekov obsahujúcich kolistín ako jedinu účinnú látku

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

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

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

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

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

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

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

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

(EMA/V/A/106) sa kolistín už neodporúča na liečbu gastrointestinálnych infekcií zapríčinených *Salmonela spp.* vzhľadom na negatívny pomer prínosu a rizika. To isté sa vzťahuje na indikácie pre *Salmonela spp.* v prípade kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín. Bolo identifikované riziko pre verejné zdravie, že liečba klinických alebo subklinických infekcií zapríčinených druhom *Salmonela* s cieľom znížiť počet baktérií môže narušiť programy kontroly v rámci EÚ¹⁶, a tak ohroziť verejné zdravie a bezpečnosť potravín. Niektoré podtypy *Salmonely* majú tiež zníženú citlivosť na kolistín. Nedávno bolo v jednom článku identifikované ďalšie riziko liekov obsahujúcich kolistín a *Salmonela spp.*¹⁷. Konkrétne v krajinách EÚ s vyššou spotrebou liekov obsahujúcich kolistín boli distribúcie minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) vyššie v prípade izolátov *Salmonela spp.* z ošípaných a kurčiat, pričom až 77 % bolo klasifikovaných ako rezistentných. *Salmonela spp.* so zvýšenými hodnotami MIC pre kolistín by mohli predstavovať riziko pre verejné zdravie.

Aj v predchádzajúcom konaní o postúpenej veci podľa článku 35 sa potvrdila dávka 100 000 IU kolistínu na kilogram telesnej hmotnosti denne u teliat, jahniat a ošípaných, a dávka 75 000 IU kolistínu na kg telesnej hmotnosti denne u hydiny počas 3–5 dní nasledujúcich za sebou. Schválilo sa aj, že navrhnutá dávka 50 000 IU na kg telesnej hmotnosti dvakrát denne je primeraná. V tomto konaní podľa článku 35 bolo identifikovaných niekoľko kombinovaných veterinárnych liekov obsahujúcich kolistín, pričom dávky kolistínu boli nižšie ako 50 000 IU na kg telesnej hmotnosti. Neboli predložené žiadne klinické štúdie ani odôvodnenie pre nižšie dávkovanie, ktoré by mohlo predstavovať riziko pre verejné zdravie podporením rozvoja baktérií rezistentných voči kolistínu.

Niektoré lieky zahrnuté do tohto konania o postúpení veci sú indikované na použitie u žriebät. Gastrointestinálna infekcia zapríčinená mikroorganizmom *E. coli* (kolibacilóza) sa neuznáva ako klinické ochorenie u žriebät ani dospelých koní. Kolibacilóza nie je výraz používaný v konskej medicíne, ale výraz, ktorý sa používa u ošípaných, hydiny a prežúvavcov. Kolibacilóza je definovaná ako infekcia hrubého čreva zapríčinená baktériami čeľade *Enterobacteriaceae*, najmä *E. coli*, ktoré zvyčajne spôsobujú také prejavy ochorenia, ako je hnačka a iné prejavy u hydiny. Septikémia zapríčinená baktériou *E. coli* sa uznáva ako ochorenie u novonarodených žriebät, ktoré sa niekedy môže okrem iných príznakov prejavovať ako hnačka. Súčasná odborná literatúra nepodporuje používanie kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín u žriebät, keďže jeho použitie by mohlo narušiť rovnováhu gastrointestinálnej mikroflóry, čo by viedlo k dobre známej smrteľnej kolitíde súvisiacej s antimikrobiálnym liekom, zvyčajne zapríčinenej mikroorganizmom *Clostridium difficile*. Usudzuje sa teda, že použitie kolistínu u žriebät predstavuje závažné riziko týkajúce sa bezpečnosti cieľového zvieratá a žriebätá nemožno podporiť ako cieľový druh zvieratá pre kombinované lieky obsahujúce kolistín. Pri zachovaní tejto indikácie bolo identifikované riziko, že sa tým podporí liečba neznámeho klinického ochorenia, čo povedie k neúspešnosti liečby, pretože pravá príčina (napr. vírusy, iné baktérie, prvoky alebo parazity) nie je ovplyvnená liečbou zahŕňajúcou kombinované lieky obsahujúce kolistín. Neúspešná liečba by v týchto prípadoch mohla poškodiť zdravie žriebät. K rovnakému záveru sa dospelo v rámci nedávneho konania o postúpení veci podľa článku 35 týkajúceho sa liekov na perorálne podanie obsahujúcich výlučne kolistín.

Odôvodnenie použitia kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín

V rámci tohto konania o postúpení veci podľa článku 35 boli predložené chránené údaje, vedecké odkazy a správy odborníkov na podporu niektorých indikácií niektorých liekov zahrnutých do tohto konania. Držitelia povolenia na uvedenie na trh boli tiež požiadaní, aby odôvodnili prínosy použitia kombinovaného lieku obsahujúceho kolistín v porovnaní s použitím monoterapie pri liečbe príslušných

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

stavov, konkrétne s ohľadom na usmernenie výboru CVMP k liekom s fixnou kombináciou¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Pokiaľ ide o iné ako gastrointestinálne indikácie, objavili sa obavy v súvislosti s nedostatočným odôvodnením použitia kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín. Dôvodom je, že kolistín sa pri perorálnom podaní neabsorbuje z gastrointestinálneho traktu, a tak neprispieva k celkovej terapeutickú účinnosti pri týchto indikáciách. Pre iné ako gastrointestinálne indikácie nebolo možné identifikovať platné terapeutické zásady, a preto kombinácia neponúka žiadnu výhodu v porovnaní s jednotlivými účinnými látkami, keď sa používajú ako lieky obsahujúce jednu látku, ako je opísané v usmernení výboru CVMP k liekom s fixnou kombináciou (EMA/CVMP/83804/2005). Konečným výsledkom je zbytočné používanie kolistínu. Vzhľadom na to, že kolistín má v poslednom čase zásadný význam v humánnej medicíne, veterinárne použitie môže byť odôvodnené len v prípade, že sú dodržané zásady obozretného používania, čo nie je prípad kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín na iné ako gastrointestinálne indikácie. Výhrady sa vzťahujú najmä na určité kombinované lieky obsahujúce kolistín (napr. kolistín a neomycín alebo kolistín a oxytetracyklín), z ktorých sa ani jedna z dvoch účinných látok neabsorbuje, ale napriek tomu sú tieto lieky v súčasnosti povolené na iné indikácie, ako sú indikácie gastrointestinálneho traktu.

Aj v súvislosti s gastrointestinálnymi indikáciami existujú výhrady, ak sú vyžadujú kombinované lieky obsahujúce kolistín namiesto monoterapie. Napríklad súčasný stav príslušných gramnegatívnych gastrointestinálnych patogénov (napr. *E. coli*) v EÚ je taký, že hodnoty MIC pre kolistín sú veľmi nízke a koncentrácie kolistínu v hrubom čreve sú veľmi vysoké (napr. 20-násobne vyššie ako hodnoty MIC), takže na tieto indikácie by mohol stačiť liek obsahujúci jednu účinnú látku. Vo väčšine klinických štúdií predložených v rámci tohto konania o postúpenej veci podľa článku 35 sa preukázalo, že lieky obsahujúce jednu účinnú látku sú rovnako účinné ako kombinované lieky obsahujúce kolistín. Argumenty v prípade polymikrobiálnych infekcií boli väčšinou teoretické a držiteľia povolenia na uvedenie na trh o nich diskutovali len v súvislosti s respiračnými a kožnými indikáciami. Ako už bolo uvedené, nemá to žiadny klinický význam pre kombinované lieky obsahujúce kolistín, keďže kolistín sa neabsorbuje z gastrointestinálneho traktu, a preto sa nebude podieľať na boji proti polymikrobiálnym infekciám v iných cieľových tkanivách. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh neidentifikovali polymikrobiálne gastrointestinálne infekcie vzhľadom na živočíšne druhy a indikácie uvedené pri ich liekoch. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh identifikovali súbežné gastrointestinálne ochorenia súvisiace s mikroorganizmom *E. coli* (napr. septikémia), ktoré sa vyskytujú ako komplikácie pôvodného gastrointestinálneho ochorenia buď priamym systémovým šírením, alebo imunosupresiou. V súvislosti s invazívnymi sekundárnymi infekciami zapríčinenými mikroorganizmom *E. coli* pri gastrointestinálnom ochorení neboli predložené žiadne konkrétne klinické štúdie. Nie je teda známe, či v prípade tejto indikácie kombinovaný liek poskytuje pridanú hodnotu v porovnaní s liekom obsahujúcim jednu účinnú látku. Nie je jasné ani, či je v čase systémových komplikácií kolibacilózy hlavným klinickým ochorením gastrointestinálne ochorenie alebo systémové komplikácie. Pokiaľ ide o potrebu kombinovaného lieku obsahujúceho kolistín pre zvieratá určené na produkciu potravín v EÚ, nebolo možné identifikovať konkrétne dôvody zlepšenia účinku (synergický alebo aditívny účinok) alebo rozšírenia spektra účinku. Výbor CVMP preto dospel k záveru, že nemožno podporiť žiadne gastrointestinálne indikácie v prípade kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín.

Niektorí držiteľia povolenia na uvedenie na trh identifikovali *in vitro* antimikrobiálnu synergiu podloženú odbornými publikáciami na základe zníženia hodnoty MIC pre cieľové patogény v prítomnosti kombinácie obsahujúcej kolistín a zníženia indexu frakčnej inhibičnej koncentrácie. Tieto *in vitro* štúdie však nie sú spoľahlivé, pretože hlavným problémom použitia *in vitro* metód citlivosti na stanovenie účinnosti kombinácií s kolistínom proti baktériam je, že presnosť rôznych dostupných metód, ako je

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

mikroriedenie v bujóne, riedenie v agare a Etest, je sporná vzhľadom na kationové vlastnosti kolistínu¹⁹. Vzhľadom na tieto otázky sa revidujú súčasné klinické body zlomu pre čelad' *Enterobacteriaceae* podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti. Na celom svete sa bežne používa diskový difúzny test, ktorý je však málokedy spoľahlivý pre neschopnosť kolistínu sa rovnomerne difundovať do agaru a vytvárať konzistentný koncentračný gradient. To znamená, že pre neprítomnosť medzinárodných štandardných metód na testovanie citlivosti na kolistín neexistujú žiadne schválené normy pre *in vitro* hodnotenie synergie v prípade kombinácií obsahujúcich kolistín. Nie sú k dispozícii žiadne publikované údaje, na základe sa identifikoval mechanizmus, prostredníctvom ktorého by došlo k synergizmu v prípade kombinácií obsahujúcich kolistín. Klinický význam synergie v prípade kombinácií obsahujúcich kolistín je tiež veľmi diskutabilný, pretože koncentrácie kolistínu v hrubom čreve sú oveľa vyššie ako hodnota MIC (napr. 20-násobne vyššie ako hodnota MIC) pre *E. coli* a iné baktérie v porovnaní s monoterapiou, a preto sa nepozoruje klinická pridaná hodnota *in vitro* synergie v prípade kombinácií obsahujúcich kolistín. Pojmy synergie v prípade kombinácií obsahujúcich kolistín sú relevantnejšie v humánnej medicíne, keďže nízke dávky kolistínu sa injikujú parenterálne spolu s ďalšími antimikrobiálnymi liekmi, aby sa zabránilo toxicite.

Kombinované lieky obsahujúce kolistín sú teda určené na plnenie iných klinických potrieb ako lieky obsahujúce jednu účinnú látku. Tieto ďalšie klinické potreby môžu zahŕňať širšie spektrum antimikrobiálneho pokrytia v tele buď rozšírením antimikrobiálneho pokrytia vo zvyšku tela, ako aj v gastrointestinálnom trakte (napr. gastrointestinálna infekcia plus septikémia), alebo širšie antimikrobiálne pokrytie v gastrointestinálnom trakte vzhľadom na poľahčujúce okolnosti (napr. antimikrobiálna rezistencia alebo polymikrobiálne infekcie). Držitelia povolenia na uvedenie na trh nepredložili presvedčivé údaje, pokiaľ ide o klinické skúšania alebo iné vedecky prijateľné štúdie alebo klinické scenáre, v ktorých sú kombinované lieky obsahujúce kolistín nevyhnutné pre druhy zvierat určené na produkciu potravín v EÚ v porovnaní s liekmi obsahujúcimi jednu účinnú látku.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Posúdenie prínosu

Veterinárne lieky obsahujúce kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami na perorálne podanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín sú bežne používané antimikrobiálne lieky vo veterinárnej medicíne. V prípade zvierat určených na produkciu potravín stres u novonarodených zvierat a stres súvisiaci s odstavením vedie k dysbakteriôze a hnačke zapríčinennej baktériou *E. coli*, ktoré sa z klinického hľadiska javia ako podobné. Virulentnejšie kmene spôsobujúce závažnejšie ochorenie môžu ďalej viesť k septikémii a/alebo imunosupresii buď s následným multiorgánovým ochorením, alebo polymikrobiálnymi infekciami. Kombinované lieky obsahujúce kolistín sa považujú za lieky, ktoré zohrávajú úlohu pri týchto zložitejších ochoreniach súvisiacich s produkciou, a v prípade niektorých kombinácií sú k dispozícii klinické štúdie, v ktorých sa preukázala účinnosť pri niektorých ochoreniach. Z farmakovigilačných údajov okrem toho nevyplývajú žiadne správy o nedostatočnej účinnosti kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín.

Niektoré vedecké správy a údaje z dohľadu v rámci EÚ¹⁷²⁰ preukázali, že úroveň rezistencie voči kolistínu u zvierat určených na produkciu potravín je naďalej veľmi nízka, ako aj, že úroveň rezistencie voči niektorým iným antimikrobiálnym liekom používaným v kombinovaných liekoch obsahujúcich kolistín je znížená, a to napriek tomu, že tieto lieky sa v EÚ už niekoľko rokov často používajú.

¹⁹ Lo-Ten-Foe JR *et al.* 2007 Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, Etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* **51**:3726–30.

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

Posúdenie rizika

Za posledných päť rokov sa pozorovala zásadná zmena, pokiaľ ide o význam kolistínu v humánnej a veterinárnej medicíne – z molekuly, ktorá sa používala len vo veterinárnej medicíne, sa kolistín stal veľmi dôležitou molekulou aj v humánnej medicíne. Pri obnovenom používaní kolistínu v humánnej medicíne, konkrétne ako poslednej therapeutickej možnosti na liečbu infekcií zapríčinených gramnegatívnymi bacilmi s mnoholiekovou rezistenciou (MDR), extenzívnou rezistenciou (XDR) a panliekovou rezistenciou (PDR), ktoré fermentujú alebo nefermentujú laktózu vrátane druhov *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*, sú s pokračujúcim veterinárnym používaním látky spojené možné obavy týkajúce sa verejného zdravia. Až donedávna sa predpokladalo, že výhrydy týkajúce sa verejného zdravia sú zanedbateľné vzhľadom na známe charakteristiky rezistencie voči kolistínu identifikované vo veterinárnej medicíne vrátane toho, že tieto baktérie rezistentné voči kolistínu sú zriedkavé, majú len neprenosné genetické prvky na iné baktérie a sú nestabilné, čo znamená, že baktérie rezistentné voči kolistínu nepretrvávajú. V minulosti sa predpokladalo, že táto nestabilita rezistencie voči polymyxínom a neprítomnosť horizontálneho génového prenosu týchto mutácií znižuje riziko rýchleho šírenia rezistencie voči kolistínu²¹. Je však dôležité poznamenať, že stabilná rezistencia na subklinickej úrovni (heterorezistencia) sa nemusí odhaliť konvenčnými metódami kultivácie/citlivosti²². Biofilmy sú ochranné vrstvy okolo baktérií, ktoré sa vytvárajú napríklad v tráviacom trakte ako spoločenstvá biofilmu na sliznici²³. Rezistencia voči polymyxínom donedávna zahŕňala len chromozómové mutácie, ale nikdy nebol hlásený horizontálny génový prenos. V rámci istého projektu bežného dohľadu nad antimikrobiálnou rezistenciou u komensálneho mikroorganizmu *E. coli* zo zvierat určených na produkciu potravín v Číne sa preukázalo, že rezistencia voči polymyxínom je zapríčinená génom *mcr-1* sprostredkovaným plazmidom²⁴. Tento nosič *mcr-1* v izolátoch *E. coli* sa zistil v rokoch 2011 – 2014 aj v 78 (15 %) z 523 vzoriek výrobkov zo surového mäsa a v 166 (21 %) z 804 vzoriek zo zvierat. Uvedený výskyt *MCR-1* u zvierat a ľudských baktérií predznamenáva problémy s poslednou skupinou antibiotík, polymyxínmi, v dôsledku prenosnej rezistencie sprostredkovanej plazmidom. Od objavenia v Číne bola rezistencia voči kolistínu sprostredkovaná plazmidom *MCR-1* hlásená v niekoľkých krajinách na celom svete. Teda už neplatí, že baktérie rezistentné voči kolistínu u zvierat nesúvisia s verejným zdravím a prípad zistený v Číne dokazuje, že prenosná rezistencia voči kolistínu génom *mcr-1* sa môže vyskytnúť u zvierat určených na produkciu potravín a v mäsových výrobkoch, čo môže predstavovať riziko pre verejné zdravie.

Používanie kombinovaných liekov predstavuje riziko zbytočného použitia kolistínu v prípadoch, ak sa nepreukázal ďalší prínos v porovnaní s použitím len jednej látky.

Kvalita, bezpečnosť cieľového zvieratá, bezpečnosť používateľa, riziko pre životné prostredie a rezíduá sa v rámci tohto konania o postúpenej veci neposudzovali.

Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizika

Vzhľadom na obnovené používanie kolistínu v humánnej medicíne a jeho zásadný význam pre verejné zdravie je dôležité zabezpečiť obozretné používanie tejto látky vo veterinárnej medicíne, aby sa zabránilo zvýšeniu rozvoja antimikrobiálnej rezistencie. V predchádzajúcom konaní o postúpenej veci podľa článku 35 týkajúcom sa všetkých veterinárnych liekov na perorálne podanie obsahujúcich kolistín výbor schválil harmonizovanú indikáciu, obmedzenie trvania liečby maximálne na sedem dní a upozornenia týkajúce sa obozretného používania.

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

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

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

²⁴ Liu YY *et al.* 2015 Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *MCR-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet* **16(2)**:161-8

Rovnaké úvahy ako v prípade liekov obsahujúcich len kolistín sa vzťahujú aj na lieky obsahujúce kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami. Indikácie na prevenciu a profylaxiu už nemožno odôvodniť. Na podporu nárokov prevencie a profylaxie nebolo možné predložiť údaje, ktoré sú predmetom priemyselného vlastníctva, ani platné odôvodnenia. Ani na podporu indikácií pre *Salmonella spp.* nebolo možné predložiť údaje, ktoré sú predmetom priemyselného vlastníctva, ani platné odôvodnenia. Gastrointestinálna infekcia zapríčinená mikroorganizmom *E. coli* (kolibacilóza) nie je uznávané klinické ochorenie u žriebät ani u dospelých koní a neboli predložené žiadne údaje na podporu použitia kolistínu u žriebät, a preto má byť tento cieľový druh odstránený. Iné ako gastrointestinálne indikácie sa považujú za zbytočné použitie kolistínu, keďže táto látka neprispieva k terapeutickému účinku na iné orgány postihnuté bakteriálnymi infekciami. Kombinované lieky obsahujúce kolistín sa v tomto kontexte nepoužívajú podľa zásad obozretného používania a nespĺňajú kritériá na schválenie týchto liekov uvedené v usmernení pre fixné kombinácie.

Na základe informácií, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, vrátane chránených údajov, vedeckých odkazov a správ odborníkov, možným opatrením na zmiernenie rizika, ktoré sa posudzovalo v tomto postúpení veci podľa článku 35, bolo ďalšie obmedzenie použitia kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín len na liečbu jednotlivých zvierat a odstránenie foriem lieku určených na skupinovú liečbu.

Boli však vyjadrené obavy, či sú gastrointestinálne indikácie kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín odôvodnené, ak by bolo obozretnejšie použitie lieku obsahujúceho len jednu účinnú látku. Súčasný stav príslušných gramnegatívnych gastrointestinálnych patogénov (napr. *E. coli*) v EÚ je taký, že hodnoty MIC pre kolistín sú veľmi nízke a koncentrácie kolistínu v hrubom čreve sú veľmi vysoké (napr. 20-násobne vyššie ako hodnoty MIC), takže na tieto indikácie bude stačiť liek obsahujúci jednu účinnú látku. Vo väčšine klinických štúdií predložených v rámci tohto konania o postúpení veci podľa článku 35 sa preukázalo, že lieky obsahujúce jednu účinnú látku sú rovnako účinné ako kombinované lieky obsahujúce kolistín. Pokiaľ ide o potrebu kombinovaného lieku obsahujúceho kolistín pre zvieratá určené na produkciu potravín v EÚ, nebolo možné identifikovať konkrétne dôvody zlepšenia účinku (synergický alebo aditívny účinok) alebo rozšírenia spektra účinku. Výbor CVMP usúdil, že konečným výsledkom používania kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín namiesto monoterapie je zbytočné používanie kolistínu.

Zatiaľ čo v prípadoch zahŕňajúcich iné látky používané vo veterinárnej medicíne boli stále k dispozícii terapeutické možnosti aj pre humánnu medicínu, v tomto prípade by akékoľvek možné prispievanie k rezistencii voči kolistínu súvisiace s potravinovým reťazcom nevedlo v humánnej medicíne k žiadnym terapeutickým možnostiam liečby ľudských infekcií zapríčinených baktériami s MDR, XDR a PDR. Keďže sa predpokladá, že aj obmedzené používanie kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín povedie k zbytočnému používaniu kolistínu, ktoré by mohlo prispieť k rozvoju antimikrobiálnej rezistencie, uvedené opatrenia sa nepovažovali za dostatočné na zmiernenie identifikovaného rizika. Okrem toho neprítomnosť kvalitných klinických štúdií a iných dôveryhodných dôkazov na potvrdenie pridanej hodnoty kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín v porovnaní s monoterapiou, ako aj nedodržovanie zásad obozretného používania a usmernenia výboru CVMP k liekom s fixnou kombináciou (EMA/CVMP/83804/2005) vedú k záveru, že v prípade použitia kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín vo veterinárnej medicíne neexistuje uspokojivé odôvodnenie.

Hodnotenie a závery vzhľadom na pomer prínosu a rizika

V rámci tohto konania bol výbor CVMP požiadaný, aby preskúmal povolenia na uvedenie na trh pre všetky veterinárne lieky obsahujúce kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami na perorálne podanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín, aby sa zabezpečilo zodpovedné používanie látky pri ochrane zdravia zvierat a obmedzení možného rizika pre verejné zdravie v budúcnosti.

Uznáva sa, že kombinované lieky obsahujúce kolistín by mohli byť účinné na liečbu a metafylaxiu gastrointestinálnych ochorení zapríčinených baktériou *E. coli* citlivou na obidve účinné látky u prasiatok, hydiny, novonarodených teliat a jahniat, ak sa dávka a trvanie liečby upraví podľa odporúčaní výboru CVMP, ktoré už boli uvedené. Nebolo však možné preukázať prínos použitia kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín v porovnaní s monoterapiou a nebolo možné identifikovať uskutočniteľné opatrenia na zmiernenie rizika, aby sa vyriešilo identifikované potenciálne riziko pre zdravie ľudí, pričom sa usúdilo, že aj obmedzené používanie kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín predstavuje zbytočné používanie kolistínu.

Výbor CVMP vzal na vedomie všetky údaje predložené písomne a dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre všetky veterinárne lieky obsahujúce kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami na perorálne podanie druhom zvierat určeným na produkciu potravín je negatívny vzhľadom na neexistenciu klinického významu a vzhľadom na nadmerné vystavenie kolistínu, ktoré by mohlo predstavovať potenciálne riziko pre zdravie zvierat a ľudí v dôsledku urýchlenia výskytu rezistencie voči kolistínu.

Výbor CVMP preto odporučil stiahnuť povolenia na uvedenie na trh pre všetky veterinárne lieky obsahujúce kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami na perorálne podanie.

Odôvodnenie stiahnutia povolení na uvedenie na trh

Keďže

- výbor CVMP usúdil, že držitelia povolenia na uvedenie na trh nepredložili presvedčivé údaje, pokiaľ ide o klinické skúšania alebo iné vedecky prijateľné štúdie, pokiaľ ide o klinické scenáre, v rámci ktorých by boli kombinované lieky obsahujúce kolistín nevyhnutné pre druhy zvierat určené na produkciu potravín v EÚ v porovnaní s liekmi obsahujúcimi len jednu účinnú látku,
- výbor CVMP usúdil, že sa predpokladá, že aj obmedzené používanie kombinovaných liekov obsahujúcich kolistín môže viesť k zbytočnému používaniu kolistínu, ktoré by mohlo prispieť k rozvoju antimikrobiálnej rezistencie,
- výbor CVMP usúdil, že rozvoj antimikrobiálnej rezistencie voči kolistínu sa považuje za riziko pre ľudské zdravie, keďže kolistín sa používa aj ako posledná možnosť liečby v humánnej medicíne v kontexte liečby špecifických bakteriálnych infekcií, ktoré sú vysoko rezistentné voči liekom,
- výbor CVMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika je v prípade všetkých veterinárnych liekov obsahujúcich kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami na perorálne podanie negatívny a že tieto lieky môžu predstavovať potenciálne riziko pre zdravie ľudí,

výbor CVMP odporučil stiahnuť povolenia na uvedenie na trh pre všetky veterinárne lieky obsahujúce kolistín v kombinácii s ďalšími antimikrobiálnymi látkami na perorálne podanie, ako sa uvádza v prílohe I.