

## **Priloga I**

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe in imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah**

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Bolgarija	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	oksitetraciklinijev klorid kolistinijev sulfat	5.0 g  3 500 000 UI	peroralna raztopina	piščanci in prašiči	peroralno dajanje
Bolgarija	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	trimetoprim kolistinijev sulfat	3.75 g 50 MIU	peroralni prašek	piščanci, kunci, prašiči, teleta in jagnjeta	peroralno dajanje
Hrvaška	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	trimetoprim kolistinijev sulfat	3.75 g 50 MIU	peroralni prašek	teleta, jagnjeta, kozlički, prašički, perutnina in kunci	peroralno
Hrvaška	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	enrofloksacin kolistinijev sulfat	100 g 41.67 g	peroralna raztopina	piščanci, purani	peroralno
Ciper	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)	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 mg 500,000 I.U.	prašek za peroralno raztopino	teleta, ovce, koze, prašiči, žrebeta, piščanci, purani (razen nesnic)	odmerek razdelite na dva na dan, raztopljena v vodi za pitje ali mleku

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmaceutska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Ciper	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	11.48 g 4.00 g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki netopnega praška, ki se daje peroralno, primerno zmešana s trdno krmo
Češka	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	prašek za peroralno raztopino za dajanje v vodo za pitje ali krmo	prašiči, piščanci (brojlerji)	peroralno
Češka	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prašek pro přípravu perorálního roztoku	kolistinijev sulfat spiramicinijev adipat	500 000 IU 650 000 IU	prašek za peroralno raztopino	teleta, prašički, žrebeta, piščanci	peroralno
Češka	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	trimetoprim kolistinijev sulfat	37.5 mg 500 000 IU/g	prašek za peroralno raztopino	prašiči	peroralno
Češka	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Francija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	kolistinijev sulfat  spiramicinijev adipat	500 000 IU/g 650 000 IU/g	prašek za peroralno uporabo	govedo, prašiči, perutnina	peroralna uporaba
Francija	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	ampicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	25 mg/g 0.075 MIU/g	prašek za peroralno uporabo	prašiči, teleta	peroralna uporaba
Francija	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	ampicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	1 g/tablet 1 MIU/tablet	tableta	teleta	peroralna uporaba
Francija	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	kolistinijev sulfat eritromicinijev estolat	83 400 IU/g 16 600 IU/g	prašek za peroralno uporabo	jagnjeta, koze, prašički, žrebeta, teleta	peroralna uporaba
Francija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	kolistinijev sulfat  trimetoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	prašek za peroralno uporabo	jagnjeta, koze, kunci, prašiči, teleta, perutnina	peroralna uporaba

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Francija	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	kolistinijev sulfat  skopolamin  sulfagvanidin	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	peroralna pasta	žrebeta, teleta	peroralna uporaba
Francija	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	kolistinijev sulfat  sulfagvanidin	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	tableta	jagnjeta, koze, teleta	peroralna uporaba
Francija	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	kolistinijev sulfat  neomicinijev sulfat	300 000 IU/g 60 000 IU/g	prašek za peroralno uporabo	jagnjeta, koze, kunci, prašiči, teleta, perutnina	peroralna uporaba
Francija	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	kolistinijev sulfat  oksitetraciklinijev klorid	200 000 IU/g 0.07 g/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, teleta	peroralna uporaba
Francija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	ampicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	prašek za peroralno uporabo	jagnjeta, koze, teleta, perutnina	peroralna uporaba

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Francija	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	kolistinijev sulfat  sulfadimetoksin	700 000 IU/g 210 mg/g	predmešanica	jagnjeta, teleta	peroralna uporaba
Francija	VETOQUINOL Magny Verneois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	kolistinijev sulfat  sulfametoksipiridazin	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	tableta	jagnjeta, psi, žrebeta, teleta	peroralna uporaba
Madžarska	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	amoxicilinijev trihidrat  kolistinijev sulfat	640.0 mg/g 133.3 mg/g	prašek za peroralno raztopino	prašiči, piščanci	dajanje v vodo za pitje
Madžarska	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	amoxicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	dajanje v krmno mešanico
Madžarska	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	trimetoprim  kolistinijev sulfat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	prašek za peroralno raztopino	govedo (teleta), ovce (jagnjeta), prašiči in piščanci, kunci, koze	dajanje v vodo za pitje

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Italija	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	amoksilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	115 mg/g 40 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci (razen kokoši nesnice v obdobju nesnosti)	peroralno
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	amoksilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Italija	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	amoksilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	115 g/kg 40 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Italija	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	doksiciklinijev hiklat kolistinijev sulfat	60 mg/g 1 200 000 UI/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, kunci	peroralno
Italija	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	amoksilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci (razen kokoši, katerih jajca so namenjena za prehrano ljudi)	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Italija	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	amoksilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	500 mg/g 2 500 000 IU/g	prašek za peroralno raztopino	teleta, ovce in koze, prašiči, poniji, piščanci, purani (razen samic)	peroralno
Italija	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	amoksilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	500 mg/g 200 mg/g	peroralni prašek za dajanje v vodo za pitje ali tekočo krmo	teleta, prašiči, piščanci (razen kokoši nesnic), purani	peroralno
Italija	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	neomicinijev sulfat kolistinijev sulfat	200 mg/g 20 000 IU/g	peroralni prašek za dajanje v vodo za pitje ali tekočo krmo	teleta, prašički, brojlerji in purani	peroralno
Italija	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	amoksilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 mg/g 40 mg/g	peroralni prašek	prašiči	peroralna uporaba



<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Italija	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 mg/g 800 000 IU/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci (razen kokoši, katerih jajca so namenjena za prehrano ljudi)	peroralno
Latvija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	enrofloksacin kolistinijev sulfat	100 g 41.67 g	raztopina za peroralno uporabo	piščanci, purani	peroralna uporaba
Litva	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXCOL, geriamieji milteliai	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	vodotopna peroralna raztopina	prašiči, piščanci	peroralno
Litva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	trimetoprim kolistinijev sulfat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	peroralni prašek	teleta, jagnjeta, kozlički, prašički, perutnina in kunci	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Litva	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	spiramicinijev adipat  kolistinijev sulfat	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	peroralni prašek	teleta, jagnjeta, kozlički, žrebeta, prašički, perutnina in kunci	peroralno
Luksemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	eritromicinijev estolat  kolistinijev sulfat	83 400 UI/g 16 600 UI/g	prašek za peroralno uporabo	jagnjeta, koze, prašički, žrebeta, teleta	peroralna uporaba
Luksemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	kolistinijev sulfat  sulfametoksipiridazin	2 MIU/tablet 1 g/tablet	tableta	jagnjeta, psi, žrebeta, teleta	peroralna uporaba
Nizozemska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	prašek za peroralno uporabo z vodo za pitje	prašiči	peroralno, z vodo za pitje
Poljska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	prašek za peroralno raztopino	prašiči	peroralna uporaba

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Poljska	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 mg/g 500 000 IU/g	prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko	govedo, piščanci, prašiči	peroralna uporaba
Poljska	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	prašek za peroralno raztopino	piščanci, prašiči	peroralna uporaba
Poljska	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	spiramicinijev adipat kolistinijev sulfat	100 000 IU/g 130 000 IU/g	prašek za dajanje z vodo za pitje	govedo, piščanci, prašiči	peroralna uporaba
Portugalska	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	ampicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	0.7 g 1 500 000 IU	prašek za peroralno raztopino za dajanje z vodo za pitje	teleta in jagnjeta	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Portugalska	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	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	116 g/kg 40 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Portugalska	Fatro S.p.A Via Emilia Nº 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)	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 mg/g 40 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči in piščanci (razen nesnic)	peroralno
Romunija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	doksiciklinijev hiklat kolistinijev sulfat	60 mg/g 1 200 000 IU/g	predmešanica	prašiči	vmešano v krmno mešanico
Romunija	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	predmešanica	prašiči	vmešano v krmno mešanico

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Romunija	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	trimetoprim kolistinijev sulfat	37.5 mg 500 000 IU	prašek za peroralno raztopino	teleta, jagnjeta, kozlički, prašiči, kunci in perutnina	peroralno dajanje v vodo za pitje ali tekočo krmo
Romunija	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	oksitetraciklinijev klorid kolistinijev sulfat	12 mg/tablet 5 mg/tablet	tablete	perutnina (divje kokoši in vodna perutnina)	posamično peroralno dajanje
Romunija	Lavet Pharmecuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	prašek za peroralno raztopino	prašiči, piščanci	peroralno dajanje v vodo za pitje
Slovaška	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol peroralny prašok	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	57.5 mg/g 8.1 mg/g	peroralni prašek	prašiči, teleta, perutnina (piščanci, purani), golobi	peroralno dajanje po vmešanju v krmo
Slovaška	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	57.5 mg/g 200 000 IU/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno dajanje po vmešanju v krmo

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Slovaška	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	amoksicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	575 mg/g 81 mg/g	prašek za peroralno raztopino	prašiči, teleta, perutnina (piščanci, purani), golobi	peroralno dajanje v vodo za pitje
Slovaška	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	kolistinijev sulfat natrijev sulfadimin trimetoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	prašek za peroralno raztopino	piščanci brojlerji, prašiči, kunci, teleta	peroralno dajanje v vodo za pitje
Slovaška	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	klortetraciklinijev klorid kolistinijev sulfat	120 mg/g 120 000 IU/g	prašek za peroralno raztopino	prašiči, teleta, perutnina (piščanci)	peroralno dajanje v vodo za pitje
Španija	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	ampicilinijev trihidrat kolistinijev sulfat	200 mg/g 1 025 000 IU/g	peroralni prašek	jagnjeta	dajanje v vodo za pitje
Španija	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	neomicinijev sulfat kolistinijev sulfat	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	raztopina za dajanje v vodo za pitje	prašiči za pitanje	dajanje v vodo za pitje

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za umik dovoljenj za promet z zdravilom**

# Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja vseh zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, za peroralno dajanje (glejte Prilogo I)

## 1. Uvod

Kolistin je kationsko, večkomponentno, lipopeptidno protibakterijsko sredstvo, ki ga proizvajajo kulture bakterij *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. V veterinarski medicini se praviloma uporablja v obliki sulfatne soli za peroralne pripravke in v obliki metansulfonata za parenteralno dajanje. Spada v terapevtski razred polimiksinov in je identičen polimiksinu E. Kolistin se uporablja za zdravljenje in preprečevanje bolezni, ki jih povzročajo občutljive bakterije (npr. *Escherichia coli*) pri prašičih, perutnini, kuncih, govedu, ovcah in kozah. V nekaterih evropskih državah članicah so za skupinsko zdravljenje okužb prebavil in dihal pri živalih za proizvodnjo živil na voljo kombinacije kolistina z drugimi protimikrobnimi sredstvi. Na voljo so tudi zdravila za parenteralno, intramamarno in intrauterino dajanje, ki niso zajeti v to napotitev. Kolistin se uporablja tudi v humani medicini.

Glede na povečanje bakterijske odpornosti proti protimikrobnim sredstvom v EU in na mednarodni ravni potekajo razprave o tem, kako ta pojav obvladati in zmanjšati v korist zdravja ljudi in živali. Na zahtevo Evropske komisije sta odbora CVMP in CHMP julija 2013 sprejela znanstveno mnenje in podrobne ocene o kolistinu<sup>1</sup>. V okviru priprave mnenja so kritično pregledali informacije o uporabi kolistina pri živalih za proizvodnjo živil v EU, njegov učinek na razvoj odpornosti proti tej kategoriji protimikrobnih sredstev pri bakterijskih vrstah, ki so pomembne za zdravje ljudi in živali, in morebiten vpliv na zdravje ljudi in živali.

V mnenju je glede statusa kolistina kot kritično pomembnega protimikrobnega sredstva v humani medicini navedeno:

*„O prenosu odpornosti bodisi z mobilnimi genetskimi elementi (kot so plazmidi) med bakterijami bodisi z živali na ljudi niso poročali.“*

*„Vendar pa hude bolnišnične okužbe zaradi večkratno odpornih (MDR) po Gramu negativnih bakterij povzročajo visoko obolevnost in umrljivost pri ljudeh. Kolistin je torej danes v humani medicini zadnja možnost pri zdravljenju okužb, ki jih povzročajo MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* in *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), pri katerih je umrljivost izjemno visoka.“*

V zvezi s kombinacijami kolistina z drugimi protimikrobnimi sredstvi je v mnenju navedeno, da „je treba dovoljenja za promet s temi zdravili pregledati in kombinirana zdravila umakniti, razen v primeru primerne utemeljitve, da je kombinacija skladna z načeli odgovorne uporabe.“

Ob upoštevanju precejšnjega števila zdravil, ki vsebujejo kolistin in so odobrena v EU, so menili, da je treba pri reviziji povzetka glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo kolistin, uporabiti postopni pristop na podlagi tveganja. Glede na razpoložljive informacije v poročilih evropskega sistema za nadzor rabe protimikrobnih sredstev v veterinarski medicini agencije EMA<sup>2</sup> o prodaji protimikrobnih sredstev,

<sup>1</sup> 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](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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf)

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



številu dovoljenj za promet z zdravilom na farmacevtsko obliko/pot uporabe in vrstah uporabe so bila kot prednostna določena zdravila, ki vsebujejo samo kolistin in se dajejo peroralno (skupinsko zdravljenje).

Maja 2014 je Evropska komisija sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin kot edino zdravilno učinkovino, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil (EMA/V/A/106). Postopek se je zaključil in 16. marca 2015 je Evropska komisija sprejela sklep<sup>3</sup>, ki omejuje indikacije, ciljne vrste in trajanje zdravljenja za zadevna zdravila ter s katerim je bilo v informacije o zdravilu dodano opozorilo o preudarni uporabi.

V omenjenem sklepu Komisije je navedeno, da se bodo skladno z dogovorjenim postopnim pristopom „v naslednjem koraku po zaključku tega napotitvenega postopka lahko obravnavale kombinacije kolistina z drugim protimikrobnim sredstvom in neperoralno dajanje zdravil, ki vsebujejo kolistin.“

Glede na zgornje pomisleke in skladno z omenjenimi priporočili znanstvenega mnenja EMA/CVMP/CHMP za Evropsko komisijo je bil odbor v drugem koraku pozvan, naj pregleda dovoljenja za promet z vsemi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, da se zagotovi odgovorna uporaba sredstva pri varovanju zdravja živali in omejevanju možnosti prihodnjega tveganja za javno zdravje.

## 2. Razprava o razpoložljivih podatkih

### Uvod

Baktericidni učinek kolistina (in polimiksina B) je rezultat medsebojnega delovanja z divalentnimi kationi zunanje bakterijske membrane, kar povzroči razpad celične strukture, uhajanje celične vsebine in posledično celično lizo<sup>4</sup>. Širokospektralna aktivnost kolistina proti po Gramu negativnim bakterijam vključuje vezavo na lipid A, ki je pritrdišče za lipopolisaharid in glavna sestavina zunanje membrane številnih bakterij<sup>5</sup>. Polimiksini delujejo zlasti proti širokemu spektru vrst po Gramu negativnih bacilov (npr. *E. coli*, *Salmonella spp.* in *P. aeruginosa*), vključno s tistimi, ki so odporne proti karbapenemom, in proti nekaterim vrstam rodu *Mycobacterium spp.* Polimiksini nimajo klinično uporabne aktivnosti proti po Gramu pozitivnim bakterijam, po Gramu negativnim kokom, anaerobom in molikutom, vključno z mikroorganizmi rodu *Mycoplasma*<sup>6</sup>. Poleg tega kolistin ni terapevtsko učinkovit proti inherentno odpornim vrstam, vključno z rodovi *Serratia*, *Stenotrophomonas* in *Proteus*<sup>7</sup>.

Kolistin se uporablja od 50. let 20. stoletja v humani in veterinarski medicini<sup>8</sup>. Pri živalih za proizvodnjo živil v EU/EGP so terenske študije pokazale, da se danes primarno uporablja pri prašičih, vključno s skupinskim zdravljenjem in preprečevanjem driske, ki jo povzročajo *E. coli* in bakterije iz rodu *Salmonella*, kot zdravljenje prve izbire za neonatalno drisko, ki jo povzroča *E. coli* pri prašičkih<sup>9</sup> in

---

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf)

<sup>3</sup> 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>

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

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

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

teletih<sup>10</sup> ter kot zdravljenje blage kolibaciloze pri perutnini<sup>11</sup>. V povezavi s skupno težo „ogroženih“ živali zaradi zdravljenja v 26 državah EU/EGP, za katere so bili na voljo podatki o prodaji zdravil v veterinarski medicini<sup>12</sup>, so bili polimiksini peta najbolj prodajana skupina protimikrobnih sredstev (6 %) za tetraciklini (37 %), penicilini (24 %), sulfonamidi (10 %) in makrolidi (7 %). Velika večina porabe polimiksinov pri živalih za proizvodnjo živil predstavlja kolistin za peroralno dajanje v raznolikih formulacijah (npr. v obliki predmešanice, praška, peroralnih raztopin). Prodaja kombiniranih zdravil s kolistinom je znašala manj kot 10 % skupne prodaje kolistina (evropski sistem za nadzor rabe protimikrobnih sredstev v veterinarski medicini (EVSAC), neobjavljeni podatki).

Nedaven svetovni porast po Gramu negativnih bakterij v humani medicini, ki so večkratno odporne (MDR), izredno odporne (XDR) in panrezistentne (PDR)<sup>13</sup>, je zdravnike prisilil v ponovno uvedbo toksičnega sistemskega zdravljenja s kolistinom v obliki manj toksičnega neaktivnega predzdravila, kolistinijevega metansulfonata, kot protimikrobnega sredstva zadnje možnosti pri okužbah z bakterijami, ki so pogosto vzrok bolnišničnih okužb<sup>14</sup>. Okužbe pri ljudeh s tako zelo odpornimi bakterijami so povezane z višjo obolevnostjo in umrljivostjo bolnikov, višjimi stroški in daljšo ležalno dobo<sup>15</sup>. Zato je kolistin ponovno postal zadnja terapevtska možnost za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo bakterije MDR, XDR in PDR, laktozo fermentirajoči in nefermentirajoči po Gramu negativni bacili, vključno s *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii*. Zaradi novega statusa kolistina kot kritično pomembnega v humani medicini je treba zdaj ponovno oceniti vpliv trenutne ali prihodnje uporabe zdravil s kolistinom pri živalih na javno zdravje. To sta podprla tudi *ad hoc* strokovna skupina za protimikrobno odpornost (AMEG), ustanovljena v okviru EU, in nedavni napotitveni postopek v skladu s členom 35 za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin kot edino zdravilno učinkovino, za peroralno dajanje. Za Evropo to pomeni precej drugačne razmere, saj se je kolistin tradicionalno uporabljal samo v veterinarski medicini in ni bil kritično pomemben za zdravje ljudi.

### **Predhodni zaključki odbora CVMP, ki veljajo za kombinirana zdravila s kolistinom**

V navedenem napotitvenem postopku v skladu s členom 35 (EMA/V/A/106) za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin kot edino zdravilno učinkovino, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, je odbor CVMP prišel do določenih zaključkov (ki so opisani v nadaljevanju) o nekaterih indikacijah, odmerkih in ciljnih vrstah, ki bodo veljali tudi za kombinirana zdravila s kolistinom.

V trenutnem postopku niso bili pri nobeni ciljni vrsti predstavljeni podatki ali dokazi za indikacijo salmoneloze. V državah EU so uvedeni posebni nadzorni programi za salmonelozo pri živalih za proizvodnjo živil. Kot posledica napotitvenega postopka v skladu s členom 35 za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin kot edino zdravilno učinkovino (EMA/V/A/106), kolistin zaradi negativne ocene razmerja med tveganji in koristmi ni več priporočen za zdravljenje okužb prebavil, ki jih povzročajo vrste rodu *Salmonella*. Enako velja za indikacije za vrste rodu *Salmonella* pri kombiniranih zdravilih s kolistinom. Ugotovljeno tveganje za javno zdravje je, da zdravljenje kliničnih ali subkliničnih okužb z vrstami rodu *Salmonella* z namenom zmanjšanja števila bakterij lahko ovira

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf)

<sup>13</sup> 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.

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

<sup>15</sup> 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.

nadzorne programe v EU<sup>16</sup> in tako ogrozi javno zdravje in varnost hrane. Poleg tega imajo nekateri podtipi rodu *Salmonella* zmanjšano občutljivost za kolistin. V nedavno objavljenem članku so ugotovili še eno tveganje zdravil s kolistinom pri vrstah rodu *Salmonella*.<sup>17</sup> V državah EU z znano večjo porabo zdravil s kolistinom so bile namreč porazdelitve minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) višje pri izolatih *Salmonella spp.* iz prašičev in piščancev, pri čemer jih je bilo do 77 % razvrščenih med odporne. Vrste rodu *Salmonella* s povišanimi MIK za kolistin bi lahko pomenile tveganje za javno zdravje.

Poleg tega je predhodni napotitveni postopek v skladu s členom 35 potrdil odmerek 100 000 i.e. kolistina na kg telesne mase na dan za teleta, jagnjeta in prašiče ter odmerek 75 000 i.e. kolistina na kg telesne mase na dan pri perutnini 3–5 dni zaporedoma. Dogovorjeno je bilo tudi, da je predlagani odmerek 50 000 i.e. na kg telesne mase dvakrat na dan smiseln. V trenutnem napotitvenem postopku v skladu s členom 35 je bilo najdenih več kombiniranih zdravil za uporabo v veterinarski medicini s kolistinom, pri katerih je odmerek kolistina manjši od 50 000 i.e. na kg telesne mase. Predložene niso bile nobene klinične študije ali utemeljitve za premajhno odmerjanje, ki zaradi spodbujanja bakterij, odpornih proti kolistinu, lahko pomeni tveganje za javno zdravje.

Nekatera izmed zdravil, ki so zajeta v ta napotitveni postopek, so indicirana za uporabo pri žrebetih. Okužba prebavil, ki jo povzroča *E. coli* (kolibaciloza), ni priznana klinična bolezen pri žrebetih in odraslih konjih. Izraz kolibaciloza se ne uporablja v medicini konj, pač pa pri prašičih, perutnini in prežvekovalcih. Kolibaciloza je opredeljena kot okužba debelega črevesa, ki jo povzročajo bakterije družine Enterobacteriaceae, zlasti *E. coli*, kaže pa se kot bolezen, praviloma v obliki driske in v drugih oblikah pri perutnini. Septikemija z *E. coli* je priznana bolezen pri novorojenih žrebetih, ki se včasih lahko kaže v obliki driske, ima pa tudi druge simptome. Trenutna znanstvena literatura ne podpira uporabe kombiniranih zdravil s kolistinom pri žrebetih, saj lahko poruši ravnovesje prebavne mikroflore, kar privede do splošno priznanega smrtnega kolitisa, povezanega s protimikrobnim zdravljenjem, praviloma povezanega z bakterijo *Clostridium difficile*. Zato velja, da uporaba kolistina pri žrebetih pomeni resno tveganje v povezavi z varnostjo ciljne živalske vrste, in tako žrebet ni mogoče podpreti kot ciljne živalske vrste za kombinirana zdravila s kolistinom. Ugotovljeno tveganje pri ohranitvi te indikacije je, da spodbuja zdravljenje neznane klinične bolezni, kar vodi do neuspešnega zdravljenja, saj kombinirana zdravila s kolistinom na pravi vzrok (npr. virusni, druge bakterije, praživali, paraziti) ne učinkujejo. V teh primerih neuspešno zdravljenje lahko ogrozi zdravje žrebet. Do enakega zaključka so prišli v nedavnem napotitvenem postopku v skladu s členom 35 za peroralna zdravila za monoterapijo s kolistinom.

### **Utemeljitev kombiniranih zdravil s kolistinom**

V tem napotitvenem postopku v skladu s členom 35 so bili predloženi zaščiteni podatki, znanstvene reference in strokovna poročila, ki podpirajo nekatere indikacije za nekatera izmed zdravil, ki jih zajema ta postopek. Poleg tega so bili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom pozvani, naj utemeljijo prednosti uporabe kombiniranih zdravil s kolistinom pred uporabo monoterapije pri zdravljenju ustreznih stanj, zlasti z upoštevanjem smernice CVMP o farmacevtskih proizvodih s fiksno kombinacijo<sup>18</sup> (EMA/CVMP/83804/2005).

Pri negastrointestinalnih indikacijah obstaja pomislek, da uporaba kombiniranih zdravil s kolistinom ni utemeljena. Razlog je ta, da se kolistin po peroralni uporabi ne absorbira iz prebavnega trakta in tako

<sup>16</sup> 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>

<sup>17</sup> 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

<sup>18</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004645.pdf)

ne prispeva k skupni terapevtski učinkovitosti za te indikacije. Za negastrointestinalne indikacije ni bilo mogoče ugotoviti veljavnih terapevtskih načel, zato kombinacija nima prednosti pred svojimi zdravilnimi učinkovinami, kadar se uporabljajo kot zdravila z eno učinkovino, kot je opisano v smernici CVMP o farmacevtskih proizvodih s fiksno kombinacijo (EMEA/CVMP/83804/2005). Končni rezultat je nepotrebna uporaba kolistina. Glede na to, da je kolistin v humani medicini nedavno postal kritično pomemben, je uporabo v veterinarski medicini mogoče utemeljiti le z načeli preudarne uporabe, kar ne velja za kombinirana zdravila s kolistinom pri negastrointestinalnih indikacijah. To še posebej zadeva določena kombinirana zdravila s kolistinom (npr. kolistin in neomicin ali kolistin in oksitetraciklin), pri katerih se nobena zdravilna učinkovina ne absorbira, zdravila pa so trenutno še vedno odobrena za indikacije zunaj prebavnega trakta.

Tudi za gastrointestinalne indikacije obstajajo pomisleki, ali imajo kombinirana zdravila s kolistinom prednost pred monoterapijo. Trenutni status za zadevne po Gramu negativne gastrointestinalne povzročitelje (npr. *E. coli*) v EU je na primer tak, da so MIK za kolistin zelo nizke, koncentracije kolistina v debelem črevesu pa zelo visoke (npr. 20-krat višje od MIK), tako da bi pri teh indikacijah zadoščala monoterapija. V večini kliničnih študij, predloženih v okviru tega napotitvenega postopka v skladu s členom 35, so dokazali, da so zdravila za monoterapijo enako učinkovita kot kombinirana zdravila s kolistinom. Argumenti v zvezi s polimikrobnimi okužbami so bili večinoma teoretični in so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravilom navajali v povezavi z respiratornimi in kožnimi indikacijami. Kot je že bilo omenjeno, to za kombinirana zdravila s kolistinom ni klinično pomembno, saj se kolistin ne absorbira iz prebavnega trakta in torej nikoli ne sodeluje pri boju proti polimikrobnim okužbam v drugih ciljnih tkivih. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom pri živalskih vrstah in indikacijah, navedenih za njihova zdravila, niso identificirali polimikrobnih okužb prebavil. Sočasne bolezni prebavil, povezane z *E. coli* (npr. septikemija), so imetniki dovoljenj za promet z zdravilom prepoznali kot zaplete prvotne bolezni prebavil bodisi zaradi neposrednega sistemskega širjenja bodisi zaradi imunosupresije. Za invazivno *E. coli*, ki je posledica bolezni prebavil, niso bile predložene posebne klinične študije. Zato ni znano, ali imajo kombinirana zdravila pri tej indikaciji dodano vrednost v primerjavi z zdravili za monoterapijo. Prav tako ni jasno, ali je glavna klinična bolezen ob sistemskih zapletih zaradi kolibaciloze še vedno bolezen prebavil ali pa so to sistemski zapleti. Ni bilo mogoče najti posebnega razloga za potrebo po kombiniranem zdravilu s kolistinom pri živalih za proizvodnjo živil v EU, ne kot izboljšano delovanje (sinergistično ali aditivno delovanje) ne kot razširitev spektra delovanja. Zato je odbor CVMP zaključil, da pri kombiniranih zdravilih s kolistinom ni mogoče podpreti nobene gastrointestinalne indikacije.

Več imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je na podlagi zmanjšanja MIK za tarčne povzročitelje v prisotnosti kombinacije s kolistinom in zmanjšanja indeksa frakcijske inhibitorne koncentracije prepoznalo protimikrobno sinergijo *in vitro*, kar je podprto tudi v znanstvenih objavah. Vendar so te študije *in vitro* nezanesljive, saj je glavna težava pri uporabi metod za določanje občutljivosti *in vitro* pri ugotavljanju učinkovitosti kombinacij s kolistinom proti bakterijam ta, da je natančnost različnih razpoložljivih tehnik, kot so mikro razredčevanje v bujonu, razredčevanje na agarju in Etest, zaradi kationskih lastnosti kolistina vprašljiva<sup>19</sup>. Zaradi teh vprašanj se revidirajo trenutne klinične mejne vrednosti Evropskega odbora za testiranje protimikrobne občutljivosti za bakterije družine Enterobacteriaceae. Disk difuzijski test se uporablja rutinsko po vsem svetu, vendar je redko zanesljiv, ker kolistin po agarju ne difundira enakomerno in ne povzroči enakomernega koncentracijskega gradienta. To pomeni, da zaradi pomanjkanja mednarodnih standardnih tehnik za testiranje občutljivosti za kolistin ni dogovorjenih standardov za vrednotenje sinergije *in vitro* za kombinacije s kolistinom. Ni objavljenih podatkov, ki bi ugotovili mehanizem, po katerem bi pri kombinacijah s kolistinom prišlo do sinergije. Tudi klinični pomen sinergije pri kombinacijah s kolistinom je močno

<sup>19</sup> 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.

dvomljev, saj so koncentracije kolistina samega v debelem črevesu bistveno višje kot MIK (npr. 20-krat višje kot MIK) za *E. coli* in druge bakterije pri monoterapiji, zato ni klinične dodane vrednosti kombinacij s kolistinom za sinergijo *in vitro*. Koncepti sinergije kombinacij s kolistinom so pomembnejši v humani medicini, ker se majhni odmerki kolistina injicirajo parenteralno skupaj z drugimi protimikrobnimi sredstvi, da se prepreči toksičnost.

Kombinirana zdravila s kolistinom so torej namenjena obravnavi drugačnih kliničnih potreb kot zdravila za monoterapijo. Te dodatne klinične potrebe lahko vključujejo širši spekter protimikrobnega delovanja v telesu, ki bodisi širi protimikrobno delovanje na druge dele telesa in prebavni trakt (npr. okužba prebavil plus septikemija) ali dodatno protimikrobno delovanje znotraj prebavnega trakta zaradi olajševalnih okoliščin (npr. protimikrobne odpornosti ali polimikrobnih okužb). O teh vprašanjih imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso predložili prepričljivih podatkov v smislu kliničnih preskušanj ali drugih znanstveno sprejemljivih študij glede kliničnih scenarijev, pri katerih so kombinirana zdravila s kolistinom nujna za živali za proizvodnjo živil v EU v primerjavi z zdravili za monoterapijo.

### 3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

#### Ocena koristi

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil so pogosto uporabljena protimikrobna sredstva v veterinarski medicini. Pri proizvodnih živalih stres pri novorojenih živalih in stres, povezan z odstavitvijo, povzroči disbakteriozo in drisko, ki jo povzroča *E. coli*, ki sta klinično podobni. Virulentnejši sevi, ki povzročajo hujšo bolezen, lahko nadalje privedejo do septikemije in/ali imunosupresije, kar ima za posledico bodisi večorgansko bolezen ali polimikrobne okužbe. Velja, da imajo kombinirana zdravila s kolistinom vlogo pri teh kompleksnejših boleznih, povezanih s proizvodnjo. Za nekatere kombinacije so na voljo tudi klinične študije, v katerih so dokazali učinkovitost pri nekaterih stanjih. Poleg tega v okviru farmakovigilančnih podatkov ni poročil o neučinkovitosti kombiniranih zdravil s kolistinom.

V več znanstvenih poročilih in podatkih v okviru nadzora v EU<sup>17, 20</sup> so dokazali stalno zelo nizko raven odpornosti proti kolistinu pri živalih za proizvodnjo živil in zmanjšano odpornost proti več drugim protimikrobnim sredstvom, ki se uporabljajo v kombiniranih zdravilih s kolistinom, kljub večletni široki uporabi teh zdravil v EU.

#### Ocena tveganja

V zadnjih petih letih je prišlo do precejšnje spremembe pomena kolistina v humani in veterinarski medicini – kolistin je bil sprva molekula, ki se je uporabljala samo v veterinarski medicini, zdaj pa je kritično pomembna v humani medicini. Zaradi obnovljene uporabe kolistina v humani medicini, zlasti kot zadnje terapevtske možnosti za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo večkratno odporni (MDR), izredno odporni (XDR) in panrezistentni (PDR), laktozo fermentirajoči in nefermentirajoči po Gramu negativni bacili, vključno s *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii*, pri nadaljnji veterinarski uporabi te učinkovine obstajajo morebitni pomisleki v zvezi z javnim zdravjem. Do nedavnega je prevladovalo mnenje, da so pomisleki v zvezi z javnim zdravjem majhni zaradi znanih značilnosti odpornosti proti kolistinu, ugotovljenih v veterinarski medicini, vključno s tem, da so bakterije, odporne proti kolistinu, redke, da imajo samo genetske elemente, ki jih ne morejo prenašati na druge bakterije, in da so nestabilne, kar pomeni, da bakterije, odporne proti kolistinu, niso trajne. V

---

<sup>20</sup> 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.

preteklosti so menili, da ta nestabilnost odpornosti proti polimiksinom in odsotnost horizontalnega prenosa genov s temi mutacijami zmanjšujeta tveganje za hitro širjenje odpornosti proti kolistinu<sup>21</sup>. Vendar je pomembno omeniti, da stabilna odpornost na subklinični ravni (heterorezistenca) s klasičnimi tehnikami gojenja/določanja občutljivosti lahko ostane neodkrita<sup>22</sup>. Biofilmi so zaščitne plasti okrog bakterij, ki na primer nastajajo v prebavilih v obliki skupnosti sluzničnega biofilma<sup>23</sup>. Do nedavnega je odpornost proti polimiksinom vključevala samo kromosomske mutacije, nikoli pa niso poročali o horizontalnem prenosu genov. V projektu rutinskega nadzora protimikrobne odpornosti pri komezalni *E. coli* pri živalih za prehrano na Kitajskem so ugotovili, da je odpornost proti polimiksinom izključno posledica gena *mcr-1*, ki se prenaša s plazmidom<sup>24</sup>. Nadalje so prenos gena *mcr-1* pri izolatih *E. coli* našli tudi pri 78 (15 %) od 523 vzorcev surovih mesnih izdelkov in 166 (21 %) od 804 živali, vzorčenih v obdobju od leta 2011 do leta 2014. Ta pojav gena *mcr-1* pri živalih in z ljudmi povezanih bakterijah napoveduje vdor s plazmidi prenosljive odpornosti v zadnjo skupino antibiotikov, polimiksine. Od odkritja na Kitajskem so o odpornosti proti kolistinu, ki se prenaša s plazmidi in jo kodira gen *mcr-1*, poročali v številnih državah po svetu. Torej ne velja več, da bakterije pri živalih, odporne proti kolistinu, niso povezane z javnim zdravjem, in primer, odkrit na Kitajskem, kaže, da se prenosljivi gen *mcr-1* za odpornost proti kolistinu lahko pojavi pri živalih za prehrano in mesnih izdelkih ter lahko pomeni tveganje za javno zdravje.

Uporaba kombiniranih zdravil pomeni tveganje za nepotrebno uporabo kolistina v primerih, kjer ni dodatne prednosti pred uporabo kolistina samega.

Kakovost, varnost ciljnih živalskih vrst, varnost uporabnikov, okoljsko tveganje in ostanki se v tem napotitvenem postopku niso ocenjevali.

### **Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja**

Glede na obnovljeno uporabo kolistina v humani medicini in njegov kritični pomen za javno zdravje je nujno zagotoviti preudarno uporabo te učinkovine v veterinarski medicini, da se izognemo povečanemu razvoju protimikrobne odpornosti. V predhodnem napotitvenem postopku v skladu s členom 35 za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin, za peroralno dajanje je odbor soglašal z usklajeno indikacijo, omejitvijo trajanja zdravljenja na do 7 dni in opozorilnimi stavki o preudarni uporabi.

Enaki premisleki kot za monoterapevtska zdravila s kolistinom veljajo tudi za zdravila, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi. Indikaciji za preprečevanje in profilakso ne moreta biti več utemeljeni. V podporo trditvam o preprečevanju in profilaksi niso na voljo zaščiteni podatki ali veljavne utemeljitve. Prav tako niso na voljo zaščiteni podatki ali veljavne utemeljitve v podporo indikacijam za vrste rodu *Salmonella*. Okužba prebavil, ki jo povzroča *E. coli* (kolibaciloza), ni priznana klinična bolezen pri žrebetih ali odraslih konjih, in podatki v podporo uporabi kolistina pri žrebetih niso bili predloženi, zato je treba to tarčno vrsto izločiti. Negastrointestinalne indikacije veljajo za nepotrebno uporabo kolistina, saj učinkovina ne prispeva k terapevtskemu učinku v drugih organih, okuženih z bakterijami. V tem kontekstu se kombinirana zdravila s kolistinom ne uporabljajo po načelu preudarne uporabe in ne izpolnjujejo meril, navedenih v smernici o zdravilih s fiksno kombinacijo, ki veljajo za odobritev teh zdravil.

Na podlagi informacij, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, vključno z zaščitnimi podatki, znanstvenimi referencami in strokovnimi poročili, je možen ukrep za zmanjšanje

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

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

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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



tveganja, obravnavan v tej napotitvi v skladu s členom 35, dodatna omejitev uporabe kombiniranih zdravil s kolistinom na zdravljenje samo posameznih živali in odstranitev oblik zdravil, namenjenih za skupinsko zdravljenje.

Pojavili pa so se pomisleki, ali so gastrointestinalne indikacije kombiniranih zdravil s kolistinom utemeljene, kadar bi bilo preudarnejše uporabiti zdravilo za monoterapijo. Trenutni status za zadevne po Gramu negativne gastrointestinalne povzročitelje (npr. *E. coli*) v EU je tak, da so MIK za kolistin zelo nizke, koncentracije kolistina v debelem črevesu pa zelo visoke (npr. 20-krat višje od MIK), tako da pri teh indikacijah zadošča monoterapija. V večini kliničnih študij, predloženih v okviru tega napotitvenega postopka v skladu s členom 35, so dokazali, da so zdravila za monoterapijo enako učinkovita kot kombinirana zdravila s kolistinom. Ni bilo mogoče najti posebnega razloga za potrebo po kombiniranem zdravilu s kolistinom pri živalih za proizvodnjo živil v EU, ne kot izboljšano delovanje (sinergistično ali aditivno delovanje) ne kot razširitev spektra delovanja. Odbor CVMP je menil, da je končni rezultat uporabe kombiniranih zdravil s kolistinom namesto monoterapije nepotrebna uporaba kolistina.

V primerih, ki vključujejo druge učinkovine, ki se uporabljajo v veterinarski medicini, v humani medicini še vedno obstajajo terapevtske možnosti, v tem primeru pa lahko vsak morebiten prispevek k odpornosti proti kolistinu v prehranski verigi v humani medicini privede do pomanjkanja terapevtskih možnosti za okužbe pri ljudeh z bakterijami MDR, XDR in PDR. Ker tudi omejena uporaba kombiniranih zdravil s kolistinom pomeni nepotrebno uporabo kolistina in lahko potencialno prispeva k razvoju protimikrobne odpornosti, zgoraj obravnavani ukrepi niso obveljali za zadostne, da bi lahko zmanjšali ugotovljeno tveganje. Skupaj s pomanjkanjem kakovostnih kliničnih študij in drugih verodostojnih dokazov, ki bi potrjevali dodano vrednost kombiniranih zdravil s kolistinom v primerjavi z monoterapijo, ter pomanjkanjem skladnosti z načeli preudarne uporabe in smernico CVMP o farmacevtskih proizvodih s fiksno kombinacijo (EMEA/CVMP/83804/2005) to privede do zaključka, da za uporabo kombiniranih zdravil s kolistinom v veterinarski medicini ni veljavne utemeljitve.

### **Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi**

V tem postopku je bil odbor CVMP naprošen, naj pregleda dovoljenja za promet z vsemi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, da se zagotovi odgovorna uporaba sredstva pri varovanju zdravja živali in omejevanju možnosti prihodnjega tveganja za javno zdravje.

Priznava se, da bi kombinirana zdravila s kolistinom lahko bila učinkovita pri zdravljenju in metafilaksi bolezni prebavil, ki jih povzroča *E. coli*, občutljiva za obe zdravilni učinkovini, pri prašičkih, perutnini, novorojenih teletih in jagnjetih, pod pogojem, da se odmere in trajanje zdravljenja prilagodita v skladu s tistimi, ki jih je predhodno priporočil odbor CVMP. Nobenih prednosti pa ni mogoče dokazati za uporabo kombiniranih zdravil s kolistinom namesto monoterapije. Prav tako ni bilo mogoče opredeliti izvedljivih ukrepov za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi obravnavali ugotovljeno potencialno tveganje za zdravje ljudi, saj je celo omejena uporaba kombiniranih zdravil s kolistinom obveljala za nepotrebno uporabo kolistina.

Ob upoštevanju vseh podatkov, predloženih v pisni obliki, je odbor CVMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, za peroralno dajanje vrstam za proizvodnjo živil, negativno, in sicer zaradi pomanjkanja kliničnega pomena in zaradi čezmerne izpostavljenosti kolistinu, ki bi lahko pomenila potencialno tveganje za zdravje živali in ljudi zaradi pospešenega pojava odpornosti proti kolistinu.

Zato je odbor CVMP priporočil umik dovoljenj za promet z vsemi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, za peroralno dajanje.

## Podlaga za umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je menil, da imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso predložili prepričljivih podatkov v smislu kliničnih preskušanj ali drugih znanstveno sprejemljivih študij glede kliničnih scenarijev, pri katerih so kombinirana zdravila s kolistinom nujna za živali za proizvodnjo živil v EU v primerjavi z zdravili za monoterapijo;
- odbor CVMP je menil, da tudi omejena uporaba kombiniranih zdravil s kolistinom pomeni nepotrebno uporabo kolistina in lahko potencialno prispeva k razvoju protimikrobne odpornosti;
- odbor CVMP je menil, da razvoj protimikrobne odpornosti proti kolistinu velja za tveganje za zdravje ljudi, saj se kolistin uporablja tudi kot zadnja možnost zdravljenja v humani medicini v okviru zdravljenja specifičnih, izjemno odpornih bakterijskih okužb;
- odbor CVMP je zaključil, da je ocena razmerja med tveganji in koristmi za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, za peroralno dajanje, negativna in da ta zdravila lahko pomenijo potencialno tveganje za zdravje ljudi;

odbor CVMP je priporočil umik dovoljenj za promet z vsemi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kolistin v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi sredstvi, za peroralno dajanje iz Priloge I.