

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsvej og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Bulgarien	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oxytetracyclinhydrochlorid Colistinsulfat	5.0 g 3 500 000 UI	Oral opløsning	Kyllinger og svin	Oral indgivelse
Bulgarien	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinsulfat	3.75 g 50 MIU	Oralt pulver	Kyllinger, kaniner, svin, kalve og lam	Oral indgivelse
Kroatien	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinsulfat	3.75 g 50 MIU	Oralt pulver	Kalve, lam, gedekid, smågrise, fjerkræ og kaniner	Oral
Kroatien	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Colistinsulfat	100 g 41.67 g	Oral opløsning	Kyllinger, kalkuner	Oral
Cypern	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)	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg 500,000 I.U.	Pulver til oral opløsning	Kalve, får, geder, svin, føl, kyllinger, kalkuner (bortset fra æglæggere)	Gives som to doser dagligt, opløst i drikkevandet eller i mælk.

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Cypern	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	11.48 g 4.00 g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Premix til foderlægemiddel, uopløseligt pulver. Administreres oralt, godt blandet i solidt foder.
Den Tjekkiske republik	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulver til opløsning i drikkevand eller i blanding i foder	Svin, kyllinger (slagtekyllinger)	Oral
Den Tjekkiske republik	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Colistinsulfat Spiramycinadipat	500 000 IU 650 000 IU	Pulver til oral opløsning	Kalve, smågrise, føl, kyllinger	Oral
Den Tjekkiske republik	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimethoprim Colistinsulfat	37.5 mg 500 000 IU/g	Pulver til oral opløsning	Kyllinger	Oral
Den Tjekkiske republik	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Frankrig	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Colistinsulfat Spiramycinadipat	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Oralt pulver	Kvæg, svin, fjerkræ	Oral
Frankrig	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	25 mg/g 0.075 MIU/g	Oralt pulver	Svin, kalve	Oral
Frankrig	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tablet	Kalve	Oral
Frankrig	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Colistinsulfat Erythromycinstolat	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Oralt pulver	Lam, geder smågrise, føl, kalve	Oral
Frankrig	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Colistinsulfat Trimethoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Oralt pulver	Lam, geder, kaniner, svin, kalve, fjerkræ	Oral
Frankrig	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Colistinsulfat Scopolamin Sulfaguanidin	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Oral pasta	Føl, kalve	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Frankrig	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Colistinsulfat Sulfaguanidin	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablet	Lam, geder, kalve	Oral
Frankrig	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Colistinsulfat Neomycinsulfat	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Oralt pulver	Lam, geder, kaniner, svin, kalve, fjerkræ	Oral
Frankrig	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Colistinsulfat Oxytetracyclinhydrochlorid	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premix til foderlægemiddel	Svin, kalve	Oral
Frankrig	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Oralt pulver	Lam, geder, kalve, fjerkræ	Oral
Frankrig	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTE UX CS FRANVET	Colistinsulfat Sulfadimethoxin	700 000 IU/g 210 mg/g	Premix	Lam, kalve	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Frankrig	VETOQUINOL Magny Verneis 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistinsulfat Sulfamethoxypyridazin	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablet	Lam, hunde, føl, kalve	Oral
Ungarn	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin, kyllinger	Til anvendelse i drikkevandet
Ungarn	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Til anvendelse i foder
Ungarn	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimethoprim Colistinsulfat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Pulver til oral opløsning	Kvæg (kalve), får (lam), svin, kyllinger, kaniner, geder	Til anvendelse i drikkevandet
Italien	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	115 mg/g 40 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin, kyllinger (bortset fra æglæggere)	Oral
Italien	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Italien	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	115 g/kg 40 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Italien	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxycyclinhyclat Colistinsulfat	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premix til foderlægemiddel	Svin, kaniner	Oral
Italien	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premix til foderlægemiddel	Svin, kyllinger (bortset fra høns, der producerer æg til konsum)	Oral
Italien	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Pulver til oral opløsning	Kalve, får, geder, svin, ponyer, kyllinger, kalkuner (bortset fra høner)	Oral
Italien	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	500 mg/g 200 mg/g	Oralt pulver til opløsning i drikkevand eller flydende foder	Kalve, svin, kyllinger (bortset fra æglæggere), kalkuner	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Italien	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomycinsulfat Colistinsulfat	200 mg/g 20 000 IU/g	Oralt pulver til opløsning i drikkevand eller flydende foder	Kalve, smågrise, slagtekyllinger, kalkuner	Oral
Italien	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 40 mg/g	Oralt pulver	Svin	Oral
Italien	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 800 000 IU/g	Premix til foderlægemiddel	Svin, kyllinger (bortset fra høns, der producerer æg til konsum)	Oral
Letland	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Colistinsulfat	100 g 41.67 g	Oral opløsning	Kyllinger, kalkuner	Oral
Litauen	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Oral opløsning	Svin, kyllinger	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Litauen	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimethoprim Colistinsulfat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Oralt pulver	Kalve, lam, gedekid, smågrise, fjerkræ, kaniner	Oral
Litauen	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Spiramycinadipat Colistinsulfat	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Oralt pulver	Kalve, lam, gedekid, føl, smågrise, fjerkræ, kaniner.	Oral
Luxembourg	VETOQUINOL Magny Verbois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erythromycinestolat Colistinsulfat	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Oralt pulver	Lam, geder smågrise, føl, kalve	Oral
Luxembourg	VETOQUINOL Magny Verbois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistinsulfat Sulfamethoxypyridazin	2 MIU/tablet et 1 g/tablet	Tablet	Lam, hunde, føl, kalve	Oral
Nederlandene	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin	Oral, i drikkevandet
Polen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulver til oral opløsning	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Polen	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 500 000 IU/g	Pulver til opløsning i drikkevand eller mælk	Kalve, kyllinger, svin	Oral
Polen	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulver til oral opløsning	Kyllinger, svin	Oral
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramycinadipat Colistinsulfat	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Kalve, kyllinger, svin	Oral
Portugal	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	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	0.7 g 1 500 000 IU	Pulver til oral suspension til brug i drikkevand	Kalve, lam	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Portugal	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	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	116 g/kg 40 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Portugal	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)	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 40 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin, kyllinger (undtagen æglæggere)	Oral
Rumænien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxycyclinhyclat Colistinsulfat	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premix	Svin	Opblandet i foder

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Rumænien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix	Svin	Opblandet i foder
Rumænien	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinsulfat	37.5 mg 500 000 IU	Pulver til oral opløsning	Kalve, lam, gedekid, svin, kaniner, fjerkræ	Oral indgivelse i drikkevand eller flydende foder
Rumænien	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oxytetracyclinhydrochlorid Colistinsulfat	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletter	Fjerkræ (ryper og fugle med svømmefødder)	Oral indgivelse, enkeltvis
Rumænien	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulver til oral opløsning	Svin, kyllinger	Oralt gennem drikkevandet
Slovakiet	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Oralt pulver	Svin, kalve, fjerkræ (kyllinger, kalkuner), duer	Oralt efter iblanding i foderet
Slovakiet	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oralt efter iblanding i foderet

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Slovakiet	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	575 mg/g 81 mg/g	Pulver til oral opløsning	Svin, kalve, fjerkræ (kyllinger, kalkuner), duer	Oralt gennem drikkevandet
Slovakiet	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Colistinsulfat Sulfadimidinnatrium Trimethoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Pulver til oral opløsning	Slagtekyllinger , svin, kaniner, kalve	Oralt gennem drikkevandet
Slovakiet	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Chlortetracyclinhydrochlorid Colistinsulfat	120 mg/g 120 000 IU/g	Pulver til oral opløsning	Svin, kalve, fjerkræ (kyllinger)	Oralt gennem drikkevandet
Spanien	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Oralt pulver	Lam	Til anvendelse i drikkevandet
Spanien	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302. Barcelona 08017 Spain	COLIPHUR 100 000/1 200 000 UI/ml solució n para administració n en agua de bebida	Neomycinsulfat Colistinsulfat	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Opløsning til brug i drikkevand	Slagtesvin	Til anvendelse i drikkevandet

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for inddragelsen af markedsføringstilladelse

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af alle veterinærlægemidler, der indeholder colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer til oral administration (se bilag I)

1. Indledning

Colistin er et kationisk antibakterielt flerkomponentmiddel af lipopeptidtypen, der fremstilles af kulturer af *Bacillus polymyxa*-var *colistinus*. I veterinærmedicinen anvendes det typisk som sulfatsaltet til orale præparater og som methansulfonatet til parenteral administration. Det tilhører den terapeutiske klasse polymyxiner og er identisk med polymyxin E. Colistin anvendes til behandling og forebyggelse af følsomme bakterier (f.eks. *Escherichia coli*) hos svin, fjerkræ, kaniner, kvæg, får og geder. Kombinationer af colistin med andre antimikrobielle stoffer fås til gruppebehandling af gastrointestinale og respiratoriske infektioner hos fødevareproducerende dyr i nogle EU-medlemsstater. Desuden fås produkter, som er til parenteral, intramammær og intrauterin administration og som ikke er omfattet af denne indbringelse. Colistin anvendes også i humanmedicinen.

På baggrund af stigningen i bakteriel resistens mod antimikrobielle stoffer drøftes det i EU og internationalt, hvordan man kan begrænse og minimere dette fænomen til gavn for menneskers og dyrs sundhed. På anmodning fra Europa-Kommissionen vedtog CVMP og CHMP i juli 2013 videnskabelige anvisninger og detaljerede overvejelser vedrørende colistin¹. Disse anvisninger gennemgik kritisk oplysninger om anvendelsen af colistin hos fødevareproducerende dyr i EU, dets effekt på udviklingen af resistens over for denne kategori af antimikrobielle stoffer hos bakteriearter, der er vigtige for menneskers og dyrs sundhed, og den mulige indvirkning heraf på menneskers og dyrs sundhed.

Om colistins status som et kritisk vigtigt antimikrobielt middel i humanmedicinen hed det i anvisningerne:

"Der er ikke beskrevet overførsel af resistens, hverken mellem bakterier gennem overførbare genetiske elementer (såsom plasmider) eller fra dyr til mennesker."

*"Svære sygehusinfektioner forårsaget af multiresistente (MDR) gramnegative bakterier har imidlertid høj morbiditet og mortalitet hos mennesker. Colistin anses derfor i dag i humanmedicinen for at være en sidste medikamentel behandlingsmulighed ved infektioner forårsaget af multiresistente (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* og *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae*), som kan have ekstremt høj dødelighed."*

For kombinationer af colistin med andre antimikrobielle stoffer tilrådes det i anvisningerne, at *"Markedsføringstilladelseerne for disse produkter bør gennemgås, og kombinationsprodukter bør trækkes tilbage, medmindre der kan gives holdbar begrundelse for, at kombinationen er i overensstemmelse med principperne for forsvarlig brug."*

I betragtning af det betydelige antal colistinholdige produkter, der er godkendt i EU, blev det anset for hensigtsmæssigt at benytte en risikobaseret trinvis tilgang til revisionen af produktresuméerne for produkter, der indeholder colistin. På baggrund af oplysningerne i rapporterne fra EMA's European

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

Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption² (europæisk overvågning af salget af antimikrobielle stoffer til dyr), antallet af markedsføringstilladelser pr. farmaceutisk form/administrationsvej og anvendelsernes art var det kun produkter, der indeholder colistin og er til oral administration (gruppebehandling), der blev anset for at være en prioritet.

I maj 2014 indledte Europa-Kommissionen en indbringelsesprocedure i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for alle veterinærlægemidler, der indeholder colistin som eneste aktive stof til oral administration til fødevareproducerende arter (EMA/V/A/106). Efter afslutning af proceduren vedtog Europa-Kommissionen den 16. marts 2015 en beslutning³ om at begrænse indikationer, måldyrearter og behandlingsvarighed for de pågældende produkter og tilføje advarsler om forsvarlig brug i produktinformationen.

Det anføres i den nævnte kommissionsbeslutning, at i overensstemmelse med den vedtagne trinvis tilgang "*kan kombinationer af colistin med et andet antimikrobielt stof og ikke-oral administration af produkter, der indeholder colistin tages op som næste skridt efter gennemførelsen af denne indbringelsesprocedure.*"

På baggrund af ovennævnte betænkeligheder og i overensstemmelse med de nævnte anbefalinger i EMA/CVMP/CHMP's videnskabelige rådgivning til Europa-Kommissionen blev udvalget som næste skridt anmodet om at gennemgå markedsføringstilladelserne for alle veterinærlægemidler, der indeholder colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer til oral administration til fødevareproducerende dyr. Dette skete med henblik på at sikre forsvarlig brug af stoffet ved at beskytte dyrs helbred og begrænse mulighederne for fremtidig risiko for den offentlige sundhed.

2. Diskussion af de foreliggende data

Indledning

Den baktericide virkning af colistin (og polymyxin B) skyldes en interaktion med divalente kationer i bakteriernes ydre cellemembran, som medfører et brud på cellens struktur, lækage af cellens indhold og dermed lysis af cellen⁴. Den bredspektrede aktivitet af colistin over for gramnegative bakterier involverer binding til lipid A, der er anker for lipopolysakkarid og hovedbestanddelen i cellemembranen af mange bakterier⁵. Polymyxiner er især aktive mod en lang række gramnegative baciller (f.eks. *E. coli*, *Salmonella spp.* og *P. aeruginosa*), herunder dem, der er carbapenem-resistente, samt visse *Mycobacterium spp.* Polymyxiner har ingen klinisk nyttig aktivitet mod grampositive bakterier, gramnegative kokker, anaerobe bakterier eller Mollicutes, herunder *Mycoplasma spp.*⁶ Desuden mangler colistin terapeutisk virkning mod naturligt resistente arter, herunder *Serratia*, *Stenotrophomonas* og *Proteus*.⁷

Colistin har været anvendt siden 1950'erne i både human- og veterinærmedicinen⁸. Feltundersøgelser har vist, at det til fødevareproducerende dyr i EU/EØS i dag fortrinsvis anvendes til svin, herunder

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.

gruppebehandling og forebyggelse af diarré forårsaget af *E. coli* og *Salmonella spp.*, som førstevalgsbehandling til neonatal diarré forårsaget af *E. coli* hos smågrise⁹ og fedekalve¹⁰ og til behandling af let colibacillose hos fjerkræ¹¹. Efter den samlede vægt af de dyr, der var "udsat" for behandlingen i 26 EU-/EØS-lande, for hvilke der forelå data om veterinærmedicinsk salg¹², var polymyxiner den femte-mest solgte gruppe af antimikrobielle midler (6 %), efter tetracycliner (37 %), penicilliner (24 %), sulfonamider (10 %) og makrolider (7 %). Langt det største forbrug af polymyxiner til fødevarereproducerende dyr udgøres af colistin administreret oralt i en række forskellige formuleringer (f.eks. premix, pulver og orale opløsninger). Salget af kombinationsprodukter med colistin udgjorde under 10 % af det samlede salg af colistin (ESVAC, upublicerede data).

En nylig stigning i gramnegative bakterier i humanmedicinen med multiresistens (MDR), ekstensiv antibiotikaresistens (XDR) og ekstrem resistens (PDR)¹³ har tvunget klinikerne til at genindføre den toksiske behandling med systemisk colistin i form af dets mindre toksiske inaktive prodrug colistinmethansulfonat som sidste antimikrobielle udvej til behandling af sådanne bakterier, der ofte er årsag til sygehusinfektioner¹⁴. Humane infektioner med sådanne højresistente bakterier medfører øget morbiditet og mortalitet, større omkostninger og længere indlæggelse¹⁵. Colistin er således vendt tilbage som sidste behandlingsmulighed for infektioner forårsaget af MDR, XDR og PDR laktosefermenterende og ikke-fermenterende gramnegative stave, herunder *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*. Med colistins nye status som kritisk vigtigt i humanmedicinen må de folkesundhedsmæssige konsekvenser af den nuværende eller fremtidige anvendelse af colistinholdige produkter til dyr nu revurderes. Dette støttedes af en ad hoc-ekspertgruppe vedrørende antimikrobiel resistens (AMEG), der for nylig blev nedsat af EU, og en nylig artikel 35-indbringelsesprocedure for veterinærmedicinske produkter, der indeholder colistin som eneste aktive stof til oral administration. Dette er en meget anderledes situation i EU, da colistin traditionelt kun har været anvendt i veterinærmedicinen uden at have kritisk betydning for menneskers sundhed.

CVMP's tidligere konklusioner, der finder anvendelse på kombinationsprodukter, der indeholder colistin

I ovennævnte artikel 35-indbringelsesprocedure (EMA/V/A/106) for alle veterinærmedicinske produkter, der indeholder colistin som eneste aktive stof til oral administration til fødevarereproducerende dyr nåede CVMP frem til visse konklusioner (som beskrevet nedenfor) for visse indikationer, doseringer og måldyrearter, som også finder anvendelse på kombinationsprodukter, der indeholder colistin.

I denne procedure blev der ikke forelagt data eller evidens med henblik på indikationen salmonellose for nogen måldyreart. EU-landene har indført særlige kontrolprogrammer for salmonellose i fødevarereproducerende dyr. Siden artikel 35-indbringelsesproceduren for veterinærmedicinske produkter med colistin som eneste aktive stof (EMA/V/A/106) anbefales colistin ikke længere til behandling af gastrointestinale infektioner forårsaget af *Salmonella spp.* på grund af en negativ benefit/risk-vurdering. Det samme gælder *Salmonella spp.*-indikationerne for kombinationsprodukter,

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.

der indeholder colistin. Den konstaterede risiko for den offentlige sundhed består i, at behandling af kliniske eller subkliniske infektioner med *Salmonella* med det formål at nedsætte antallet af bakterier kan gribe ind i EU's kontrolprogrammer¹⁶ og derved sætte den offentlige sundhed og fødevarer sikkerheden på spil. Desuden har visse undertyper af *Salmonella* nedsat følsomhed for colistin. I en nylig artikel peges der på endnu en risiko ved produkter, der indeholder colistin i forbindelse med *Salmonella spp.*¹⁷ I EU-lande med kendt højere forbrug af produkter, der indeholder colistin var der således højere mindste hæmmende koncentrationer (MIC) over for isolater af *Salmonella spp.* fra svin og kyllinger, idet op til 77 % var klassificeret som resistente. *Salmonella spp.* med forhøjede MIC-værdier over for colistin kan udgøre en risiko for den offentlige sundhed.

Desuden blev der ved den foregående artikel 35-indbringelsesprocedure fastsat en dosis på 100 000 IU colistin dagligt pr. kg kropsvægt til kalve, lam og svin og en dosis på 75 000 IU colistin pr. kg kropsvægt dagligt til fjerkræ i 3-5 på hinanden følgende dage. Derudover blev det vedtaget, at den foreslåede dosis på 50 000 IU pr. kg kropsvægt to gange dagligt var hensigtsmæssig. I nærværende artikel 35-indbringelse blev der fundet flere veterinære kombinationsprodukter med colistindoser under 50 000 IU pr. kg kropsvægt. Der blev ikke forelagt kliniske undersøgelser eller begrundelse for denne underdosering, der kan udgøre en risiko for den offentlige sundhed ved at fremme colistinresistente bakterier.

Nogle af produkterne omfattet af denne indbringelsesprocedure er indikeret til anvendelse hos føl. Gastrointestinal infektion forårsaget af *E. coli* (colibacillose) er ikke en anerkendt klinisk sygdom hos føl eller voksne heste. Begrebet colibacillose anvendes ikke i hestemedicin, men i forbindelse med svin, fjerkræ og drøvtyggere. Colibacillose defineres som en infektion af colon med Enterobacteriaceae, specielt *E. coli*, resulterende i sygdomstegn, typisk diarré og andre tegn, hos fjerkræ. *E. coli*-septikæmi er en anerkendt sygdom hos nyfødte føl og manifesterer sig undertiden med diarré blandt symptomerne. Den aktuelle videnskabelige litteratur støtter ikke brugen af colistin-kombinationspræparater hos føl, da de kan forstyrre den gastrointestinale mikroflora, medførende en velkendt fatal antibiotikarelateret colitis, typisk associeret med *Clostridium difficile*. Anvendelse af colistin hos føl anses således for at udgøre en alvorlig risiko for måldyreartens sikkerhed, og føl kan ikke støttes som måldyreart for kombinationsprodukter med colistin. Den konstaterede risiko ved at opretholde denne indikation er, at den fremmer behandling af en ukendt klinisk sygdom, hvilket fører til behandlingssvigt, da den egentlige årsag (f.eks. virus, andre bakterier, protozoer eller parasitter) ikke påvirkes af kombinationspræparater, der indeholder colistin. Behandlingssvigt kan være til fare for føllets helbred i sådanne tilfælde. Samme konklusion blev nået i den nylige artikel 35-indbringelsesprocedure vedrørende orale produkter til monoterapi med colistin.

Begrundelse for kombinationsprodukter, der indeholder colistin

Til støtte for nogle af indikationerne for nogle af produkterne omfattet af denne artikel 35-indbringelsesprocedure blev der forelagt interne data, videnskabelige henvisninger og ekspertrapporter. Desuden blev indehaverne af markedsføringstilladelse anmodet om at godtgøre fordelene ved at bruge kombinationsprodukter, der indeholder colistin, i forhold til monoterapi som behandling af de respektive sygdomme, navnlig under hensyntagen til CVMP's retningslinjer for faste kombinationsprodukter af lægemidler¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

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

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

For ikke-gastrointestinale indikationer er der betænkelighed ved den manglende begrundelse for kombinationsprodukter, der indeholder colistin. Dette skyldes, at colistin ikke absorberes fra mave-tarmkanalen efter oral administration og derfor ikke bidrager til den samlede terapeutiske virkning ved disse indikationer. Der kunne ikke fastlægges gyldige behandlingsprincipper for ikke-gastrointestinale indikationer; kombinationsprodukter frembyder derfor ingen fordel fremfor de aktive stoffer i form af enkeltstofprodukter som beskrevet i CVMP's retningslinjer for faste kombinationsprodukter af lægemidler (EMA/CVMP/83804/2005). Slutresultatet er unødigt anvendelse af colistin. På baggrund af den nyligt konstaterede kritiske vigtighed af colistin i humanmedicinen kan den veterinære anvendelse kun begrundes i principperne for forsvarlig brug, hvilket ikke er tilfældet for kombinationsprodukter med colistin til ikke-gastrointestinale indikationer. Dette medfører navnlig betænkelighed ved visse kombinationsprodukter med colistin (f.eks. colistin og neomycin eller colistin og oxytetracyclin), hvor begge aktive stoffer ikke absorberes, men hvor produkterne alligevel er godkendt til ikke-gastrointestinale indikationer.

For gastrointestinale indikationer er der desuden betænkelighed ved, hvorvidt kombinationsprodukter med colistin er nødvendige frem for monoterapi. F.eks. er den nuværende status for relevante gramnegative gastrointestinale patogener (f.eks. *E. coli*) i EU, at MIC-værdierne for colistin er meget lave, og koncentrationerne af colistin i colon er meget høje (f.eks. 20 gange større end MIC-værdien), hvorfor et monoterapiprodukt kan være tilstrækkeligt til disse indikationer. De fleste kliniske undersøgelser, der er fremlagt ved denne artikel 35-indbringelsesprocedure, har vist, at monoterapiprodukter havde samme virkning som kombinationsprodukter med colistin. Argumenterne for polymikrobielle infektioner var hovedsagelig teoretiske og blev af markedsføringstilladelsesindehaverne kun drøftet i forbindelse med luftvejs- og hudindikationer. Som nævnt har dette ingen klinisk relevans for kombinationsprodukter med colistin, da colistin ikke optages fra mave-tarmkanalen og således aldrig vil medvirke til at nedkæmpe polymikrobielle infektioner i andre målvæv. Polymikrobielle gastrointestinale infektioner blev ikke nævnt af markedsføringstilladelsesindehaverne i forbindelse med de måldyrearter og indikationer, der er opført for deres produkter. Samtidige gastrointestinale sygdomme forbundet med *E. coli* (f.eks. septikæmi) blev af markedsføringstilladelsesindehaverne betegnet som komplikationer af den oprindelige mavetarmsygdom, enten gennem systemisk spredning eller immunsuppression. Der blev ikke forelagt specifikke kliniske undersøgelser vedrørende invasive *E. coli*-infektioner, som var sekundære til mavetarmsygdom. Det vides således ikke, om et kombinationsprodukt giver merværdi i forhold til et monoterapiprodukt ved denne indikation. Det er ligeledes uklart, om den kliniske hovedsygdom på tidspunktet for de systemiske komplikationer af colibacillose stadig er mavetarmsygdommen eller dens systemiske komplikationer. Der kunne ikke peges på nogen specifik begrundelse for, at der skulle være behov for et kombinationsprodukt med colistin til fødevarereproducerende dyr i EU, hverken i form af bedre aktivitet (synergistisk eller additiv aktivitet) eller bredere aktivitetsspektrum. CVMP konkluderede derfor, at der ikke var grundlag for gastrointestinale indikationer for kombinationsprodukter med colistin.

Flere markedsføringstilladelsesindehavere fandt, at antimikrobiel synergi *in vitro* underbygges af videnskabelige publikationer, baseret dels på en reduktion af MIC-værdierne for målpatogetherne i tilstedeværelse af kombinationen med colistin, dels en reduktion af den relative inhibitoriske koncentration (FIC-kvotienten). Disse *in vitro*-undersøgelser er imidlertid upålidelige, da det store problem ved at anvende *in vitro*-metoder til bestemmelse af bakteriers følsomhed over for kombinationer med colistin er den tvivlsomme nøjagtighed af de forskellige foreliggende teknikker, såsom substrat-mikrofortynding, agarfortynding og E-test, hvilket skyldes colistins kationiske egenskaber¹⁹. De nuværende kliniske afskæringspunkter for Enterobacteriaceae fra European

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.

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (den europæiske komité for følsomhedstestning af antimikrobielle stoffer) er under revision på grund af disse problemer. Pladediffusionstesten anvendes rutinemæssigt i hele verden, men er sjældent pålidelig på grund af colistins manglende evne til at diffundere jævnt i agaren og danne en jævn koncentrationsgradient. Dette er ensbetydende med, at der i mangel af internationale standardteknikker til følsomhedstestning for colistin ikke findes anerkendte standarder for vurdering af *in vitro*-synergi for kombinationer med colistin. Der findes ingen publicerede data, som har fastlagt mekanismen for en eventuel synergi for kombinationer med colistin. Desuden er den kliniske relevans af synergi for kombinationer med colistin højst tvivlsom, fordi koncentrationen i kolon af colistin ved monoterapi er så meget højere end MIC-værdien (f.eks. 20 gange højere end MIC-værdien) for *E. coli* og andre bakterier, hvorfor der ikke er nogen klinisk merværdi ved *in vitro*-synergi af kombinationer med colistin. Koncepter med synergi af kombinationsprodukter, der indeholder colistin har større relevans i humanmedicinen, hvor der injiceres lave doser af colistin parenteralt sammen med andre antimikrobielle stoffer for at undgå toksicitet.

Som konklusion er kombinationsprodukter med colistin beregnet til at opfylde andre kliniske behov end monoterapiprodukter. Disse andre kliniske behov kan være et større spektrum af antimikrobiel dækning, enten gennem udvidelse af den antimikrobielle dækning til resten af kroppen ud over mave-tarmkanalen (f.eks. gastrointestinal infektion plus septikæmi) eller gennem ekstra antimikrobiel dækning i mave-tarmkanalen begrundet med skærpente omstændigheder (f.eks. antimikrobiel resistens eller polymikrobielle infektioner). På disse punkter er der ikke forelagt overbevisende data af markedsføringstilladelsesindehaverne i form af kliniske undersøgelser eller andre videnskabeligt acceptable undersøgelser, der vedrører kliniske scenarier, hvor kombinationsprodukter med colistin har væsentlig betydning for fødevarereproducerende dyr i EU i forhold til monoterapiprodukter.

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Vurdering af fordele

Veterinærlægemidler, der indeholder colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer til oral administration til fødevarereproducerende arter repræsenterer antimikrobielle stoffer med udbredt anvendelse i veterinærmedicinen. Hos produktionsdyr medfører belastninger af nyfødte dyr og belastninger ved fravæning dysbakteriose og *E. coli*-diarré, som fremtræder klinisk ens. Mere virulente stammer, der medfører alvorligere sygdom, kan desuden forårsage septikæmi og/eller immunsuppression med resulterende multiorgan-sygdom eller polymikrobielle infektioner. Kombinationsprodukter, der indeholder colistin anses for at spille en rolle for disse mere komplekse produktionsrelaterede sygdomme, og for visse kombinationer foreligger der kliniske undersøgelser, der har vist virkning mod nogle sygdomme. Lægemiddelovervågningsdata har desuden ikke vist indberetninger om manglende virkning af kombinationsprodukter, der indeholder colistin.

Flere videnskabelige rapporter og EU-overvågningsdata^{17,20} har vist vedholdende meget lav resistens over for colistin hos fødevarereproducerende dyr samt nedsat resistens over for flere andre antimikrobielle stoffer, der anvendes i produkter, der indeholder colistin, trods disse produkters udbredte anvendelse i EU i en årrække.

Risikovurdering

I løbet af de sidste fem år er der sket en væsentlig ændring af betydningen af colistin i human- og veterinærmedicinen – fra at være et molekyle, der kun anvendes i veterinærmedicinen, er colistin

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.

blevet et kritisk vigtigt molekyle i humanmedicinen. Med den fornyede anvendelse af colistin i humanmedicinen, navnlig som sidste behandlingsmulighed for infektioner forårsaget af multiresistente (MDR), ekstensivt medicinresistente (XDR) og ekstremt resistente (PDR) laktosefermenterende og ikke-fermenterende gramnegative stave, herunder *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*, er der betænkelighed ved de potentielle problemer for den offentlige sundhed som følge af stoffets fortsatte veterinære anvendelse. Indtil for nylig var det opfattelsen, at betænkelighederne vedrørende den offentlige sundhed var små på grund af de kendte resistensegenskaber af colistin, der var konstateret i veterinærmedicinen, herunder at colistinresistente bakterier er sjældne, kun indeholder genetiske elementer, der ikke kan overføres til andre bakterier, og er ustabile, ensbetydende med at der ikke vedblivende forekommer colistinresistente bakterier. Historisk blev denne ustabilitet af polymyxinresistens og den manglende horisontale genoverførsel af disse mutationer antaget at mindske risikoen for hurtig spredning af resistens mod colistin²¹. Det er imidlertid vigtigt at bemærke, at stabil resistens på det subkliniske niveau (heteroresistens) kan forblive uopdaget ved sædvanlige teknikker til dyrkning/følsomhedsbestemmelse²². Biofilm er beskyttende lag omkring bakterierne, der f.eks. dannes i fordøjelseskanalen som slimhindesamfund²³. Indtil for nylig havde polymyxinresistens kun omfattet kromosommutationer, men var aldrig beskrevet at have fundet sted ved horisontal genoverførsel. Ved et projekt med rutinemæssig overvågning af antimikrobiel resistens hos kommensale *E. coli* hos fødevarereproducerende dyr i Kina påvistes der polymyxinresistens, som udelukkende var forårsaget af det plasmidmedierede *mcr-1*-gen²⁴. Denne *mcr-1*-overførsel hos isolater af *E. coli* blev desuden fundet i 78 (15 %) af 523 prøver af rå kødprodukter og hos 166 (21 %) af 804 dyr, fra hvilke der var udtaget prøver i 2011-14. Denne nye forekomst af *MCR-1* hos dyre- og menneskerelaterede bakterier indvarsler, at der er åbnet op for plasmidmedieret resistensoverførsel for den sidste gruppe antibiotika, polymyxiner. Siden opdagelsen i Kina er *MCR-1*-plasmidmedieret resistens over for colistin beskrevet i en række lande verden over. Derfor forholder det sig ikke længere sådan, at colistinresistente bakterier hos dyr er uden relation til den offentlige sundhed, og eksemplet i Kina viser, at overførsel af resistens over for colistin gennem *mcr-1*-genet faktisk kan finde sted gennem fødevarereproducerende dyr og kødprodukter og er en potentiel risiko for den offentlige sundhed.

Anvendelse af kombinationsprodukter repræsenterer en nødvendig brug af colistin i tilfælde, hvor der ikke er påvist større fordel end ved anvendelse af ét stof alene.

Denne henvisningsprocedure omfatter ikke kvalitet, brugersikkerhed, miljørisiko eller restkoncentrationer.

Foranstaltninger til risikohåndtering eller risikonedsettelse

På baggrund af den fornyede anvendelse af colistin i humanmedicinen og dets kritiske vigtighed for den offentlige sundhed er det væsentligt at sikre forsvarlig anvendelse af stoffet i veterinærmedicinen for at undgå en stigning i udviklingen af antimikrobiel resistens. I en tidligere artikel 35-indbringelsesprocedure for alle veterinærmedicinske produkter, der indeholder colistin til oral administration vedtog udvalget en harmoniseret indikation, en begrænsning af behandlingsvarigheden til op til 7 dage og advarselssetninger om forsvarlig brug.

Samme overvejelser som de, der gjorde sig gældende for produkter til colistin-monoterapi, gælder også for produkter med colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer. Indikationer til forebyggelse kan ikke længere begrundes. Der kunne ikke fremlægges interne data eller holdbar

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

begrundelse for at påberåbe forebyggelse som indikation. Der kunne desuden ikke forelægges interne data eller holdbar begrundelse til støtte for indikationerne vedrørende *Salmonella spp.* Gastrointestinal infektion forårsaget af *E. coli* (colibacillose) er ikke en anerkendt klinisk sygdom hos føl eller voksne heste, og der er ikke forelagt data til støtte for anvendelsen af colistin hos føl. Denne måldyreart bør derfor slettes. Ikke-gastrointestinale indikationer anses for unødigt anvendelse af colistin, da stoffet ikke bidrager til den terapeutiske virkning på andre organer, hvori der er bakterielle infektioner. I denne sammenhæng opfylder brug af kombinationsprodukter, der indeholder colistin ikke principperne for forsvarlig brug, og produkterne opfylder ikke godkendelseskriterierne i henhold til retningslinjerne for faste kombinationsprodukter.

Baseret på de oplysninger, der er fremlagt af markedsføringstilladelsesindehaverne, herunder interne data, videnskabelige henvisninger og ekspertrapporter, blev der ved denne artikel 35-indbringelse overvejet en mulig risikoafbødende foranstaltning i form af yderligere begrænsning af anvendelsen af kombinationsprodukter, der indeholder colistin til enkeltvis behandling og afskaffelse af pakninger med produkter bestemt til gruppebehandling.

Der blev imidlertid rejst betænkeligheder ved, om der er begrundelse for gastrointestinale indikationer for kombinationsprodukter, der indeholder colistin, når det vil være mere forsvarligt at anvende et monoterapiprodukt. Den nuværende status for relevante gramnegative gastrointestinale patogener (f.eks. *E. coli*) i EU er, at MIC-værdierne for colistin er meget lave, og at koncentrationen af colistin i colon er meget høj (f.eks. 20 gange MIC-værdien), hvorfor et monoterapiprodukt vil være tilstrækkeligt til disse indikationer. Størstedelen af de kliniske undersøgelser, der er forelagt ved denne artikel 35-indbringelsesprocedure, har vist samme virkning af monoterapiprodukter som af kombinationsprodukter med colistin. Der kunne ikke peges på nogen specifik begrundelse for, at der skulle være behov for et kombinationsprodukt med colistin til fødevarereproducerende dyr i EU, hverken i form af bedre aktivitet (synergistisk eller additiv aktivitet) eller bredere aktivitetsspektrum. CVMP fandt, at det endelige resultat af at anvende kombinationsprodukter, der indeholder colistin i stedet for monoterapi er unødigt anvendelse af colistin.

Mens der for andre stoffer, som anvendes i veterinærmedicinen, stadig vil være behandlingsmuligheder i humanmedicinen, vil eventuelle fødevarerelaterede bidrag til resistens over for colistin i humanmedicinen føre til, at der savnes en behandlingsmulighed for humane infektioner med MDR-, XDR- og PDR-bakterier. Da selv begrænset anvendelse af kombinationsprodukter, der indeholder colistin, må anses for at være unødigt brug af colistin og potentielt kunne bidrage til at udvikle antimikrobiel resistens, fandtes de ovenfor gennemgåede foranstaltninger ikke tilstrækkelige til at afbøde den konstaterede risiko. I forbindelse med fraværet af manglende kliniske undersøgelser af høj kvalitet eller anden troværdig evidens for merværdien af kombinationsprodukter med colistin i forhold til monoterapi og den manglende overensstemmelse med principperne om forsvarlig anvendelse og CVMP's retningslinjer om faste kombinationsprodukter af lægemidler (EMEA/CVMP/83804/2005) fører dette til den konklusion, at der savnes holdbar begrundelse for brug af kombinationsprodukter, der indeholder colistin i veterinærmedicinen.

Vurdering og konklusioner om benefit/risk-forholdet

Ved denne procedure blev CVMP anmodet om at gennemgå markedsføringstilladelserne for alle veterinærmedicinske produkter, der indeholder colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer til oral administration til fødevarereproducerende arter med henblik på at sikre forsvarlig brug af stoffet til beskyttelse af dyrs sundhed og begrænse muligheden for fremtidig risiko for den offentlige sundhed.

Det anerkendes, at kombinationsprodukter, der indeholder colistin kan tænkes at være effektive til behandling og metafylakse af gastrointestinale sygdomme forårsaget af *E. coli*, der er følsomme for begge aktive stoffer, hos smågrise, fjerkræ, nyfødte kalve og lam, forudsat at dosis og behandlingsvarighed tilpasses efter CVMP's tidligere anbefalinger. Der kunne imidlertid ikke påvises

nogen fordel ved brug af kombinationsprodukter, der indeholder colistin frem for monoterapi, og der kunne ikke fastlægges realistiske afbødende foranstaltninger over for den konstaterede risiko for menneskers sundhed, da selv begrænset anvendelse af kombinationsprodukter, der indeholder colistin ansås for at være unødigt brug af colistin.

Efter gennemgang af alle de skriftligt indsendte data konkluderede CVMP, at benefit/risk-forholdet er negativt for alle veterinærmedicinske produkter, der indeholder colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer til oral administration til fødevareproducerende arter, dels som følge af den manglende kliniske relevans, dels på baggrund af, at overeksponering for colistin kan udgøre en potentiel risiko for dyrs og menneskers sundhed ved at fremskynde forekomsten af resistens mod colistin.

CVMP anbefalede derfor at inddrage markedsføringstilladelseerne for alle veterinærmedicinske produkter, der indeholder colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer til oral administration.

Begrundelse for at inddrage markedsføringstilladelseerne

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP fandt, at markedsføringstilladelsesindehaverne ikke har forelagt overbevisende data i form af kliniske undersøgelser eller andre videnskabeligt acceptable undersøgelser vedrørende kliniske scenarier, hvor kombinationsprodukter med colistin har væsentlig betydning for fødevareproducerende dyr i EU i forhold til monoterapiprodukter,
- CVMP fandt, at selv begrænset anvendelse af kombinationsprodukter, der indeholder colistin må anses for at føre til unødigt anvendelse af colistin og potentielt kan bidrage til udviklingen af antimikrobiel resistens,
- CVMP fandt, at udviklingen af antimikrobiel resistens mod colistin må anses for at udgøre en risiko for menneskers helbred, da colistin også anvendes som en sidste behandlingsmulighed i humanmedicinen ved behandling af specifikke bakterielle infektioner med højresistente organismer,
- CVMP konkluderede, at benefit/risk-vurderingen er negativ for alle veterinærmedicinske produkter, der indeholder colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer til oral administration, og at produkterne kan udgøre en potentiel risiko for menneskers helbred,

CVMP anbefalede inddragelse af markedsføringstilladelseerne for alle veterinærmedicinske produkter, der indeholder colistin i kombination med andre antimikrobielle stoffer til oral administration som anført i bilag I.