

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Art der Anwendung und Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Bulgarien	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oxytetracyclinhydrochlorid Colistinsulfat	5.0 g 3 500 000 UI	Lösung zum Eingeben	Hühner und Schweine	Zum Eingeben
Bulgarien	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinsulfat	3.75 g 50 MIU	Pulver zum Eingeben	Hühner, Kaninchen, Schweine, Kälber und Lämmer	Zum Eingeben
Kroatien	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinsulfat	3.75 g 50 MIU	Pulver zum Eingeben	Kälber, Lämmer, Kitze, Ferkel, Geflügel und Kaninchen	Zum Eingeben
Kroatien	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Colistinsulfat	100 g 41.67 g	Lösung zum Eingeben	Hühner, Truthühner	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Zypern	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 zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Kälber, Schafe, Ziegen, Schweine, Fohlen, Hühner, Truthühner (Legehennen ausgenommen)	Die Dosis auf zwei Anwendungen pro Tag aufteilen und im Trinkwasser oder in Milch gelöst verabreichen.
Zypern	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	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln in einem unlöslichen Pulver zum Eingeben nach sorgfältigem Untermischen in festes Futter.
Tschechische Republik	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben zur Anwendung in Trinkwasser oder in Futter	Schweine, Hühner (Masthühner)	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Tschechische 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 zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Kälber, Ferkel, Fohlen, Hühner	Zum Eingeben
Tschechische 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 zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Hühner	Zum Eingeben
Tschechische 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	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine	Zum Eingeben
Frankreich	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Colistinsulfat Spiramycinadipat	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Pulver zum Eingeben	Rinder, Schweine, Geflügel	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Frankreich	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	25 mg/g 0.075 MIU/g	Pulver zum Eingeben	Schweine, Kälber	Zum Eingeben
Frankreich	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tablette	Kälber	Zum Eingeben
Frankreich	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Colistinsulfat Erythromycinestolat	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Pulver zum Eingeben	Lämmer, Ziegen, Ferkel, Fohlen, Kälber	Zum Eingeben
Frankreich	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Colistinsulfat Trimethoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Pulver zum Eingeben	Lämmer, Ziegen, Kaninchen, Schweine, Kälber, Geflügel	Zum Eingeben
Frankreich	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	Paste zum Eingeben	Fohlen, Kälber	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Frankreich	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Colistinsulfat Sulfaguanidin	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablette	Lämmer, Ziegen, Kälber	Zum Eingeben
Frankreich	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Colistinsulfat Neomycinsulfat	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Pulver zum Eingeben	Lämmer, Ziegen, Kaninchen, Schweine, Kälber, Geflügel	Zum Eingeben
Frankreich	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Colistinsulfat Oxytetracyclinhydrochlorid	200 000 IU/g 0.07 g/g	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine, Kälber	Zum Eingeben
Frankreich	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Pulver zum Eingeben	Lämmer, Ziegen, Kälber, Geflügel	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Frankreich	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	Vormischung	Lämmer, Kälber	Zum Eingeben
Frankreich	VETOQUINOL Magny Verinois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistinsulfat Sulfamethoxyypyridazin	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablette	Lämmer, Hunde, Fohlen, Kälber	Zum Eingeben
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 zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Schweine, Hühner	Zur Anwendung im Trinkwasser
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	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine	Zur Anwendung im Futter

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
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 zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Rinder (Kälber), Schafe (Lämmer), Schweine und Hühner, Kaninchen, Ziegen	Zur Anwendung im Trinkwasser
Italien	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	115 mg/g 40 mg/g	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine, Hühner (legende Legehennen ausgenommen)	Zum Eingeben
Italien	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine	Zum Eingeben
Italien	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	115 g/kg 40 g/kg	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
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	Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine, Kaninchen	Zum Eingeben
Italien	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine, Hühner (Hennen ausgenommen solche, die der Erzeugung von Eiern für den menschlichen Verzehr dienen)	Zum Eingeben
Italien	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Kälber, Schafe und Ziegen, Schweine, Ponys, Hühner, Truthühner (Hennen ausgenommen)	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Italien	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	500 mg/g 200 mg/g	Pulver zum Eingeben zur Anwendung in Trinkwasser oder Flüssigfutter	Kälber, Schweine, Hühner (legende Hennen ausgenommen) , Truthühner	Zum Eingeben
Italien	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomycinsulfat Colistinsulfat	200 mg/g 20 000 IU/g	Pulver zum Eingeben zur Anwendung in Trinkwasser oder Flüssigfutter	Kälber, Ferkel, Masthühner und Truthühner	Zum Eingeben
Italien	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 40 mg/g	Pulver zum Eingeben	Schweine	Zum Eingeben
Italien	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 800 000 IU/g	Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine, Hühner (ausgenomme n Hennen, die der Erzeugung von Eiern für den menschlichen Verzehr dienen)	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Lettland	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Colistinsulfat	100 g 41.67 g	Lösung zum Eingeben	Hühner, Truthühner	Zum Eingeben
Litauen	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Wasserlösliche Lösung zum Eingeben	Schweine, Hühner	Zum Eingeben
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	Pulver zum Eingeben	Kälber, Lämmer, Kitze, Ferkel, Geflügel und Kaninchen	Zum Eingeben
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	Pulver zum Eingeben	Kälber, Lämmer, Kitze, Fohlen, Ferkel, Geflügel und Kaninchen	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erythromycinestolat Colistinsulfat	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Pulver zum Eingeben	Lämmer, Ziegen, Ferkel, Fohlen, Kälber	Zum Eingeben
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistinsulfat Sulfamethoxy-pyridazin	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tablette	Lämmer, Hunde, Fohlen, Kälber	Zum Eingeben
Niederlande	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser	Schweine	Zum Eingeben, über das Trinkwasser
Polen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Schweine	Zum Eingeben
Polen	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 500 000 IU/g	Pulver zur Verabreichung über das Trinkwasser oder Milch	Rinder, Hühner, Schweine	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
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 zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Hühner, Schweine	Zum Eingeben
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 zur Anwendung in Trinkwasser	Rinder, Hühner, Schweine	Zum Eingeben
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 zur Herstellung einer Suspension zum Eingeben zur Verabreichung über das Trinkwasser	Kälber und Lämmer	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
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	Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine	Zum Eingeben
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	Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine und Hühner (Legehennen ausgenommen)	Zum Eingeben
Rumänien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxycyclinhyclat Colistinsulfat	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Vormischung	Schweine	Verwendung in Futtermitteln

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Rumänien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	Vormischung	Schweine	Verwendung in Futtermitteln
Rumänien	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinsulfat	37.5 mg 500 000 IU	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Kälber, Lämmer, Kitze, Ferkel, Kaninchen und Geflügel	Eingabe in Trinkwasser oder Flüssigfutter
Rumänien	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oxytetracyclinhydrochlorid Colistinsulfat	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletten	Geflügel (Moorhühner und Geflügel mit Schwimmfüßen)	Individuell zum Eingeben
Rumänien	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Schweine, Hühner	Zum Eingeben in Trinkwasser
Slowakei	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicillintrihydrat Colistinsulfat	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Pulver zum Eingeben	Schweine, Kälber, Geflügel (Hühner, Truthühner), Tauben	Zum Eingeben nach Untermischen in Futter

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Slowakei	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	Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln	Schweine	Zum Eingeben nach Untermischen in Futter
Slowakei	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 zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Schweine, Kälber, Geflügel (Hühner, Truthühner), Tauben	Zum Eingeben über das Trinkwasser
Slowakei	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Colistinsulfat Natriumsulfadimidin Trimethoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Masthühner, Schweine, Kaninchen, Kälber	Zum Eingeben über das Trinkwasser
Slowakei	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 zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	Schweine, Kälber, Geflügel (Hühner)	Zum Eingeben über das Trinkwasser
Spanien	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicillintrihydrat Colistinsulfat	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Pulver zum Eingeben	Lämmer	Zur Anwendung im Trinkwasser

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart	Art der Anwendung
Spanien	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	Neomycinsulfat Colistinsulfat	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Lösung zur Anwendung in Trinkwasser	Mastschweine	Zur Anwendung im Trinkwasser

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung aller Tierarzneimittel zum Eingeben, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Colistin ist ein kationisches Mehrkomponenten-Lipopeptidantibiotikum, das aus Kulturen von *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* hergestellt wird. In der Tiermedizin wird es normalerweise als Sulfatsalz für Präparate zum Eingeben und als Methansulfonat für die parenterale Verabreichung angewendet. Es zählt zu der Klasse der Polymyxin-Therapeutika und ist identisch mit Polymyxin E. Colistin wird zur Behandlung und Prävention von Krankheiten bei Schweinen, Geflügel, Kaninchen, Rindern, Schafen und Ziegen eingesetzt, die von empfindlichen Bakterien (z. B. *Escherichia coli*) verursacht werden. In einigen europäischen Mitgliedstaaten wird Colistin in Kombination mit anderen Antimikrobiotika bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, zur Gruppenbehandlung von Infektionen des Magendarmtraktes und der Atemwege eingesetzt. Es stehen außerdem Präparate für die parenterale, intramammäre und intrauterine Verabreichung zur Verfügung, die nicht Gegenstand dieser Befassung sind. Colistin wird auch in der Humanmedizin verwendet.

Angesichts der zunehmenden Resistenz von Bakterien gegen antimikrobielle Substanzen wird in der EU und auf internationaler Ebene darüber diskutiert, wie sich dieses Phänomen im Sinne der Gesundheit von Menschen und Tieren eingrenzen und minimieren lässt. Infolge einer Anfrage der Europäischen Kommission im Juli 2013 nahmen der CVMP und der CHMP ein wissenschaftliches Beratungspapier mit detaillierten Betrachtungen über Colistin an.¹ In dem Beratungspapier wurden die Informationen zur Anwendung von Colistin bei der Lebensmittelerzeugung dienenden Tieren in der Europäischen Union (EU), seine Auswirkungen auf die Entwicklung von Resistenzen gegen diese Kategorie von Antimikrobiotika bei Bakterienarten, die für die Gesundheit von Menschen und Tieren von Bedeutung sind, und die potenziellen Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier kritisch beleuchtet.

Hinsichtlich des Status von Colistin als Antimikrobiotikum von besonderer Bedeutung in der Humanmedizin heißt es in dem Beratungspapier:

„Es wurde keine Übertragung von Resistenzen über mobile genetische Elemente (wie z. B. Plasmide) zwischen Bakterien oder von Tieren auf Menschen berichtet.“

*„Allerdings sind schwere nosokomiale Infektionen aufgrund multiresistenter (MDR-), gramnegativer Bakterien mittlerweile für eine hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate beim Menschen verantwortlich. Bei der Behandlung von Infektionen, die durch multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) hervorgerufen werden und bei denen die Mortalitätsrate extrem hoch sein kann, ist Colistin in der Humanmedizin daher heutzutage ein Reserveantibiotikum.“*

Für Kombinationen von Colistin mit anderen Antimikrobiotika wird in dem Beratungspapier darauf hingewiesen, dass *„die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Produkte geprüft und für den Fall, dass keine fundierte Begründung für deren Konformität mit den Grundsätzen der*

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

verantwortungsvollen Anwendung geliefert werden kann, (...) diese Kombinationspräparate vom Markt genommen werden" sollten.

In Anbetracht der erheblichen Anzahl von in der EU zugelassenen Colistin enthaltenden Präparate wurde es als angemessen erachtet, bei der Überarbeitung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Colistin enthaltende Präparate einen schrittweisen risikobasierten Ansatz zu verfolgen. Angesichts der Daten aus den EMA-Berichten zu Antimikrobiotika-Verkaufszahlen und zur Anzahl der Zulassungen pro Darreichungsform/Verabreichungs- bzw. Anwendungsart im Rahmen der Europäischen Überwachung des Antimikrobiotikaverbrauchs in der Veterinärmedizin (ESVAC)² wurden die Präparate, die nur Colistin enthalten und zum Eingeben (Gruppenbehandlung) bestimmt sind, als Priorität betrachtet.

Im Mai 2014 leitete die Europäische Kommission ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für alle Colistin als alleinigen Wirkstoff enthaltenden Tierarzneimittel zum Eingeben für Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ein (EMEA/V/A/106). Das Verfahren wurde abgeschlossen, und am 16. März 2015 erging eine Entscheidung der Europäischen Kommission³ zur Einschränkung der Anwendungsgebiete, der Zieltierarten und der Dauer der Behandlung mit den betreffenden Präparaten sowie zur Aufnahme von Warnhinweisen zur umsichtigen Verwendung in die Produktinformation.

In der vorgenannten Entscheidung der Kommission heißt es, dass im Einklang mit der vereinbarten schrittweisen Vorgehensweise „die Kombinationen von Colistin mit anderen antimikrobiellen Substanzen und die nicht orale Verabreichung von Colistin enthaltenden Präparaten möglicherweise als nächster Schritt nach Abschluss dieses Befassungsverfahrens thematisiert“ werden könnten.

Unter Berücksichtigung der obigen Bedenken und im Einklang mit den vorstehend genannten Empfehlungen im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung der Europäischen Kommission durch die EMA/CVMP/CHMP wurde die Kommission in einem zweiten Schritt gebeten, die Zulassungen aller Tierarzneimittel zu prüfen, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten und zum Eingeben für Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, bestimmt sind, um eine verantwortungsvolle Verwendung der Substanz zum Schutz der Tiergesundheit und zur Begrenzung der Möglichkeit eines künftigen Risikos für die öffentliche Gesundheit sicherzustellen.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Einleitung

Die bakterizide Wirkung von Colistin (und von Polymyxin B) ergibt sich durch Wechselwirkungen mit divalenten Kationen der äußeren Bakterienwand, die zu einer Zerstörung der Zellstruktur, zum Austreten des Zellinhalts und dadurch zu einer Zellyse führen.⁴ Die Breitspektrumaktivität von Colistin gegen gramnegative Bakterien beruht unter anderem auf der Bindung an Lipid A, das der Verankerung von Lipopolysacchariden dient und den Hauptbestandteil der äußeren Membran vieler Bakterien darstellt.⁵ Polymyxine sind besonders gegen ein breites Spektrum gramnegativer Bazillen wirksam (z. B. gegen *E. coli*, *Salmonella spp.* und *P. aeruginosa*), einschließlich solcher mit Carbapenem-

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.

Resistenz sowie bestimmter Arten von *Mycobacterium spp.* Polymyxine haben keine klinisch nützliche Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien, gramnegative Kokken, Anaerobier und Mollicutes, einschließlich *Mycoplasma spp.*⁶ Darüber hinaus hat Colistin keine therapeutische Aktivität gegen inhärent resistente Arten, einschließlich der Gattungen *Serratia*, *Stenotrophomonas* und *Proteus*.⁷

Colistin wird seit den 1950er-Jahren sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin angewendet.⁸ Was der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere in der EU bzw. im EWR heute anbelangt, haben Feldstudien gezeigt, dass es hauptsächlich für Schweine verwendet wird, beispielsweise für Gruppenbehandlungen und zur Vorbeugung gegen von *E. coli* und *Salmonella spp.* verursachten Durchfall, als Therapie der ersten Wahl bei durch *E. coli* verursachtem neonatalem Durchfall bei Ferkeln⁹ und Kälbern¹⁰ sowie zur Therapie einer leichten Kolibazillose bei Geflügel¹¹. In Relation zum Gesamtgewicht der Tiere in 26 Ländern der EU/des EWR, bei denen ein Behandlungs„risiko“ besteht und für die Absatzdaten von Tierarzneimitteln vorlagen¹², waren Polymyxine nach den Tetracyklinen (37 %), Penicillinen (24 %), Sulfonamiden (10 %) und Makroliden (7 %) die am fünfthäufigsten verkaufte Gruppe von Antimikrobiotika (6 %). Bei den Polymyxinen, die bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren angewendet werden, handelt es sich größtenteils um oral verabreichtes Colistin in unterschiedlichen Darreichungsformen (z. B. Vormischung, Pulver, Lösungen zum Eingeben). Kombinationspräparate mit Colistin machten weniger als 10 % der insgesamt verkauften Colistinpräparate aus (ESVAC, unveröffentlichte Daten).

Eine jüngste globale Zunahme gramnegativer Bakterien mit Multiresistenz (MDR), extremer Arzneimittelresistenz (XDR) und Panresistenz (PDR)¹³ in der Humanmedizin zwang Ärzte dazu, auf die an sich toxische systemische Colistinbehandlung in Form ihres weniger toxischen inaktiven Prodrug Colistinmethansulfonat als Reserveantimikrobiotikum bei Infektionen mit Bakterien zurückzugreifen, die häufige Ursache von Infektionen im Zusammenhang mit medizinischer Versorgung sind.¹⁴ Infektionen des Menschen mit derart hoch resistenten Bakterien sind mit höherer Patientenmortalität und -mortalität, höheren Kosten und einer längeren Dauer des Krankenhausaufenthalts verbunden.¹⁵ Colistin erwies sich demnach erneut als Reservetherapieoption zur Behandlung von Infektionen mit MDR-, XDR- und PDR-, Laktose fermentierenden und nicht fermentierenden gramnegativen Bazillen wie etwa *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Da Colistin in der Humanmedizin wieder hohe Bedeutung erlangt hat, müssen nun auch die Auswirkungen der aktuellen oder künftigen Anwendung von Colistin-Präparaten bei Tieren auf die öffentliche Gesundheit neu bewertet werden. Dies wurde von einer vor Kurzem von der EU beauftragten *Ad-hoc*--Sachverständigengruppe für antimikrobielle Resistenz (AMEG) sowie in einem kürzlich durchgeführten Befassungsverfahren auf Grundlage von Artikel 35 über Tierarzneimittel zum Eingeben, die Colistin als alleinigen Wirkstoff enthalten, unterstützt. Die Situation in Europa hat sich deutlich geändert, da Colistin herkömmlich nur in der Tiermedizin angewendet wurde und für die menschliche Gesundheit keine besondere Bedeutung hatte.

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

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

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

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

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

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.

Frühere für Colistin-Kombinationspräparate geltende Schlussfolgerungen des Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP)

In dem oben genannten Befassungsverfahren auf Grundlage von Artikel 35 (EMEA/V/A/106) für alle Colistin als alleinigen Wirkstoff enthaltenden Tierarzneimittel zum Eingeben für Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, gelangte der CVMP in Bezug auf einige Anwendungsgebiete, Dosierungen und Zieltierarten zu bestimmten Schlussfolgerungen (nachstehend beschrieben), die auch für Colistin-Kombinationspräparate Gültigkeit hätten.

In dem vorliegenden Verfahren wurden keine Daten oder Belege für die Indikation Salmonellose bei irgendeiner Zieltierart vorgelegt. In EU-Ländern wurden bestimmte Kontrollprogramme für Salmonellose bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, eingeführt. Nach dem Befassungsverfahren auf Grundlage von Artikel 35 für alle Colistin als alleinigen Wirkstoff enthaltenden Tierarzneimittel (EMEA/V/A/106) wird Colistin aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung nicht mehr zur Behandlung von Magendarminfektionen mit *Salmonella* spp. empfohlen. Dasselbe gilt für die Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten bei *Salmonella* spp.-Indikationen. Das festgestellte Risiko für die öffentliche Gesundheit besteht darin, dass die Behandlung klinischer oder subklinischer *Salmonella* -Infektionen mit dem Ziel der Reduzierung der Anzahl der Bakterien möglicherweise mit EU-Kontrollprogrammen¹⁶ in Konflikt steht und damit die öffentliche Gesundheit und die Lebensmittelsicherheit gefährdet. Außerdem weisen einige *Salmonella*-Subtypen eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Colistin auf. In einem vor Kurzem erschienenen Aufsatz wird ein weiteres Risiko von Colistin-Präparaten und *Salmonella* spp.¹⁷ genannt. Konkret wurde festgestellt, dass in EU-Ländern mit bekanntermaßen höherem Verbrauch von Colistin-Präparaten die Verteilungen der minimalen Hemmkonzentration (MHK) bei *Salmonella* spp.-Isolaten aus Schweinen und Hühnern höher waren, wobei bis zu 77 % als resistent eingestuft wurden. *Salmonella* spp. mit erhöhten Colistin-MHK könnten ein öffentliches Gesundheitsrisiko darstellen.

Darüber hinaus wurden in dem bereits erwähnten Befassungsverfahren auf Grundlage von Artikel 35 eine Dosis von 100 000 IE Colistin pro kg Körpergewicht pro Tag für Kälber, Lämmer und Schweine und eine Dosis von 75 000 IE Colistin pro kg Körpergewicht pro Tag bei Geflügel an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen bestätigt. Es herrschte zudem Einigkeit darüber, dass die empfohlene Dosis von 50 000 IE pro kg Körpergewicht zweimal täglich vertretbar wäre. In dem vorliegenden Befassungsverfahren nach Artikel 35 wurden mehrere Colistin-Kombinationstierarzneimittel mit Colistin-Dosen unter 50 000 IE pro kg Körpergewicht ermittelt. Es wurden keine klinischen Studien oder Begründungen für die Unterdosierung angegeben, die insofern ein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte, als sie die Entwicklung Colistin-resistenter Bakterien begünstigt.

Einige der Präparate im Geltungsbereich des vorliegenden Befassungsverfahrens sind für die Anwendung bei Fohlen bestimmt. Gastrointestinale Infektionen mit *E. coli* (Kolibazillose) sind keine anerkannte klinische Erkrankung bei Fohlen bzw. ausgewachsenen Pferden. Der Begriff Kolibazillose wird bei Schweinen, Geflügel und Wiederkäuern verwendet, nicht aber in der Pferdemedizin. Kolibazillose ist definiert als Infektion des Kolons mit Enterobacteriaceae, insbesondere *E. coli*, die bei Geflügel zum Ausbruch einer Krankheit führt, typischerweise in Form von Durchfall und anderen Symptomen. *E. coli*-Septikämie ist eine anerkannte Krankheit bei neugeborenen Fohlen, die sich bisweilen unter anderem in Form von Durchfall äußern kann. In der aktuellen wissenschaftlichen Literatur wird die Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten bei Fohlen nicht gestützt, da Colistin das Gleichgewicht der Magen-Darm-Flora stören und zu einer allgemein anerkannten durch

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

Antimikrobiotika bedingten und tödlichen Kolitis, typischerweise bedingt durch *Clostridium difficile*, führen kann. Daher wird die Anwendung von Colistin bei Fohlen als schwerwiegendes Risiko für die Sicherheit der Zieltierart betrachtet, und Fohlen können nicht länger als Zieltierart für Colistin-Kombinationspräparate gestützt werden. Eine Aufrechterhaltung dieses Anwendungsgebiets würde das Risiko beinhalten, die Behandlung einer unbekannteren klinischen Erkrankung zu unterstützen, was zu Behandlungsfehlschlägen führen würde, weil Colistin-Kombinationsbehandlungen gegen die eigentliche Ursache (z. B. Viren, andere Bakterien, Protozoen, Parasiten) unwirksam sind. In solchen Fällen könnten Behandlungsfehlschläge die Gesundheit der Fohlen gefährden. Das jüngste Befassungsverfahren nach Artikel 35 zu Colistin-Monotherapiepräparaten zum Eingeben gelangte zu dem gleichen Schluss.

Rechtfertigung von Colistin-Kombinationspräparaten

In diesem Befassungsverfahren nach Artikel 35 wurden als Belege für einige Indikationen einer Reihe der Präparate im Rahmen des Verfahrens Firmendaten, wissenschaftliche Referenzen und Sachverständigenberichte vorgelegt. Darüber hinaus wurden die Zulassungsinhaber gebeten, den Nutzen der Anwendung eines Colistin-Kombinationspräparates gegenüber der Anwendung einer Monotherapie zur Behandlung der jeweiligen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der CVMP-Leitlinie für pharmazeutische Fixdosiskombinationspräparate¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005) zu begründen.

Es bestehen Bedenken hinsichtlich einer mangelnden Begründung für die Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten bei gastrointestinalen Indikationen, da Colistin nach oraler Verabreichung nicht im Magendarmtrakt resorbiert wird und daher nicht zur therapeutischen Gesamtwirksamkeit bei diesen Indikationen beiträgt. Es konnten keine maßgeblichen therapeutischen Prinzipien für nicht gastrointestinale Indikationen identifiziert werden, und daher bietet die Kombination keinen Vorteil gegenüber einer Anwendung der jeweiligen Einzelwirkstoffe, wie es in der CVMP-Leitlinie für pharmazeutische Fixdosiskombinationspräparate (EMA/CVMP/83804/2005) beschrieben ist. Im Endeffekt resultiert daraus eine unnötige Anwendung von Colistin. In Anbetracht der besonderen Bedeutung, die Colistin seit Neuestem in der Humanmedizin hat, ist die Anwendung in der Tiermedizin nur unter der Maßgabe einer verantwortungsvollen Anwendung zu rechtfertigen, was bei Colistin-Kombinationspräparaten für nicht gastrointestinale Anwendungen nicht der Fall ist. Besonders bedenklich sind bestimmte Colistin-Kombinationspräparate (z. B. Colistin und Neomycin oder Colistin und Oxytetracyclin), bei denen beide Wirkstoffe nicht resorbiert werden, die Präparate aber trotzdem derzeit für nicht gastrointestinale Indikationen zugelassen sind.

Zudem wird bezweifelt, ob Colistin-Kombinationspräparate bei gastrointestinalen Indikationen einer Monotherapie vorzuziehen sind. Der aktuelle Stand in Bezug auf maßgebliche gramnegative gastrointestinale Erreger (z. B. *E. coli*) in der EU ist beispielsweise, dass Colistin-MHK sehr niedrig und die Colistinkonzentrationen im Kolon sehr hoch sind (z. B. 20 Mal höher als die MHK), sodass ein Monotherapiepräparat für solche Indikationen ausreichen könnte. Die meisten klinischen Studien, auf die in diesem Befassungsverfahren nach Artikel 35 verwiesen wird, zeigten, dass Colistin-Monotherapie- und -Kombinationspräparate gleich wirksam sind. Die Argumente für polymikrobielle Infektionen waren zumeist theoretischer Art und wurden von den Zulassungsinhabern lediglich in Bezug auf atemwegs- und hautbezogene Indikationen diskutiert. Wie bereits erwähnt, hat dies keine klinische Relevanz für Colistin-Kombinationspräparate, da Colistin nicht aus dem Magendarmtrakt resorbiert wird und daher in keiner Weise an der Bekämpfung polymikrobieller Infektionen in anderen Zielgeweben beteiligt ist. Von den Zulassungsinhabern wurden keine polymikrobiellen gastrointestinalen Infektionen für die für ihre Präparate gelisteten Zieltierarten und Indikationen genannt. Gleichzeitig vorliegende *E. coli*-bedingte gastrointestinale Krankheiten (z. B. Septikämie)

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

wurden von den Zulassungsinhabern als Komplikationen der ursprünglichen gastrointestinalen Krankheit entweder infolge einer direkten systemischen Ausbreitung oder einer Immunsuppression betrachtet. Es wurden keine konkreten klinischen Studien für invasive *E. coli* infolge einer gastrointestinalen Krankheit vorgelegt. Daher ist unklar, ob ein Kombinationspräparat bei diesem Anwendungsgebiet im Vergleich zu einem Monotherapiepräparat einen zusätzlichen Nutzen hat. Ferner ist unklar, ob es sich zum Zeitpunkt des Auftretens systemischer Komplikationen einer Kolibazillose bei der primären klinischen Krankheit nach wie vor um die gastrointestinale Krankheit oder vielmehr um die systemischen Komplikationen handelt. Es wurde keine konkrete Begründung der Notwendigkeit eines Colistin-Kombinationspräparats für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere in der EU mit verbesserter Wirksamkeit (synergistische oder additive Wirksamkeit) oder einer Ausweitung des Wirksamkeitsspektrums vorgebracht. Der CVMP gelangte daher zu dem Schluss, dass gastrointestinale Indikationen für Colistin-Kombinationspräparate nicht befürwortet werden könnten.

Mehrere Zulassungsinhaber verwiesen auf eine antimikrobielle Synergie *in vitro* und untermauerten dies mit wissenschaftlichen Veröffentlichungen, aus denen sowohl eine Reduzierung der MHK für Zielpathogene bei Vorhandensein der Colistin-Kombination als auch eine Reduzierung des FIC-Index (fractional inhibitory concentration) hervorgehen. Allerdings sind diese *In-vitro*-Studien unzuverlässig, weil die Genauigkeit der verschiedenen verfügbaren Techniken, z. B. Bouillon-Mikroverdünnung, Agarverdünnung und Etest, aufgrund der kationischen Eigenschaften von Colistin zweifelhaft ist, was das Hauptproblem bei der Anwendung von *In-vitro*-Empfindlichkeitsmethoden zur Feststellung der Wirksamkeit von Colistin-Kombinationen gegen Bakterien darstellt.¹⁹ Aufgrund dieser Problematik werden die aktuellen klinischen Grenzwerte des Europäischen Ausschusses für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) derzeit geprüft. Der Blättchendiffusionstest wird weltweit für Routineuntersuchungen angewendet, ist aber selten verlässlich, weil Colistin gar nicht in der Lage ist, gleichmäßig in den Agar zu diffundieren und einen konsistenten Konzentrationsgradienten hervorzubringen. Dies bedeutet, dass es aufgrund fehlender internationaler Standardtechniken für Colistin-Empfindlichkeitstests auch keinen Standard für die *In-vitro*-Beurteilung der Synergie von Colistin-Kombinationspräparaten gibt. Es liegen keine veröffentlichten Daten vor, aus denen der Mechanismus einer Synergie bei Colistin-Kombinationspräparaten hervorgehen könnte. Die klinische Relevanz einer Synergie bei Colistin-Kombinationspräparaten ist auch deshalb äußerst zweifelhaft, weil die Konzentrationen von Colistin im Kolon bei Anwendung als Monotherapie deutlich höher sind als die MHK (z. B. 20 Mal höher als die MHK) in Bezug auf *E. coli* und andere Bakterien, weswegen einer *In-vitro*-Synergie von Colistin-Kombinationen kein zusätzlicher Nutzen zukommt. In der Humanmedizin ist das Argument einer Synergie von Colistin-Kombinationen stichhaltiger, da Colistin in niedrigen Dosen mit anderen antimikrobiellen Substanzen parenteral injiziert wird, um eine Toxizität zu vermeiden.

Abschließend sind Colistin-Kombinationspräparate für einen anderen klinischen Bedarf bestimmt als Monotherapiepräparate. Bei diesem zusätzlichen klinischen Bedarf kann es sich um die Erforderlichkeit eines breiteren Wirkspektrums gegen Mikroorganismen im Körper handeln, sei es, um eine antimikrobielle Wirkung nicht nur im Magendarmtrakt, sondern auch im Rest des Körpers zu erzielen (z. B. bei einer mit Septikämie einhergehenden gastrointestinalen Infektion), oder um aufgrund bestimmter wirkungsabschwächender Umstände zusätzliche antimikrobielle Wirksamkeit im Magendarmtrakt zu erzielen (z. B. bei Antimikrobiotikaresistenz oder polymikrobiellen Infektionen). Hierzu wurden von den Zulassungsinhabern keine überzeugenden Daten in Form klinischer Prüfungen oder anderer wissenschaftlich stichhaltiger Studien vorgelegt, aus denen klinische Szenarien ersichtlich wären, in denen Colistin-Kombinationspräparate für Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, in der EU gegenüber Monotherapiepräparaten unverzichtbar wären.

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.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Nutzenbewertung

Tierarzneimittel zum Eingeben für der Lebensmittelgewinnung dienende Tierarten, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten, werden in der Tiermedizin häufig als Antimikrobiotika eingesetzt. Bei Tieren, die der Produktion dienen, führen absetzbedingte Stressbelastungen neugeborener Jungtiere und dergleichen zu einer Dysbakteriose und zu *E. coli*-bedingtem Durchfall, die sich klinisch ähnlich äußern. Virulentere Stämme, die eine schwerere Krankheit hervorrufen, können ferner zu Septikämie und/oder Immunsuppression und dadurch bedingt schließlich zu einer Polyorganerkrankung oder polymikrobiellen Infektionen führen. Bei diesen komplexeren produktionsbezogenen Krankheiten werden Colistin-Kombinationspräparate als wichtig erachtet, und es liegen klinische Studien vor, in denen die Wirksamkeit einiger Kombinationen bei bestimmten Krankheiten aufgezeigt worden ist. Darüber hinaus liegen im Rahmen der Pharmakovigilanz keine Meldungen über mangelnde Wirksamkeit von Colistin-Kombinationspräparaten vor.

Mehrere wissenschaftliche Berichte und EU-Überwachungsdaten¹⁷²⁰ haben einen anhaltend sehr niedrigen Grad an Resistenz gegen Colistin bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren sowie einen verringerten Grad an Resistenz gegen mehrere andere Antimikrobiotika gezeigt, die in Colistin-Kombinationspräparaten enthalten sind, obwohl solche Präparate seit einigen Jahren in der EU auf breiter Basis angewendet werden.

Risikobewertung

In den letzten fünf Jahren hat sich die Bedeutung von Colistin in der Human- und Tiermedizin erheblich gewandelt. Der Wirkstoff wird nicht mehr nur als Substanz betrachtet, die in der Tiermedizin Anwendung findet, sondern hat inzwischen auch besondere Bedeutung in der Humanmedizin erlangt. In Anbetracht der neuerlichen Anwendung von Colistin in der Humanmedizin, insbesondere als Reservetherapieoption zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten (MDR), extrem arzneimittelresistenten (XDR) und panresistenten (PDR) Laktose fermentierenden und nicht fermentierenden gramnegativen Bazillen, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, könnte der anhaltende Gebrauch der Substanz in der Tiermedizin Anlass zu Bedenken für die öffentliche Gesundheit geben. Bis vor Kurzem wurden die Bedenken für die öffentliche Gesundheit aufgrund der bekannten Merkmale einer Colistinresistenz in der Tiermedizin als gering erachtet, beispielsweise weil diese Colistin-resistenten Bakterien selten sind, keine genetischen Elemente aufweisen, die auf andere Bakterien übertragbar sind, und zudem instabil sind, d. h. dass Colistin-resistente Bakterien nicht dauerhaft überleben können. Früher nahm man an, dass diese Instabilität der Polymyxinresistenz und der nicht stattfindende horizontale Transfer dieser Genmutationen das Risiko einer raschen Ausbreitung einer Colistinresistenz reduzieren.²¹ Allerdings ist zu beachten, dass eine stabile Resistenz auf subklinischer Ebene (Heteroresistenz) mit konventionellen Anzuchttechniken/Empfindlichkeitstests unerkannt bleiben kann.²² Biofilme sind von Bakterien, beispielsweise in der Darmschleimhaut, gebildete Schutzschichten.²³ Bis vor Kurzem galt Polymyxinresistenz nur als Resultat chromosomaler Mutationen, und nicht eines horizontalen Gentransfers. Im Rahmen eines Routineüberwachungsprojekts zu antimikrobieller Resistenz bei kommensalen *E. coli* aus der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren in China wurde festgestellt,

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

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

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

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

dass Polymyxinresistenz singular auf das plasmidvermittelte *mcr-1*-Gen zurückzuführen war.²⁴ Außerdem erwiesen sich *E. coli*-Isolate aus 78 (15 %) von 523 Rohfleischproben und 166 (21 %) von 804 Tieren, denen im Zeitraum von 2011 bis 2014 Proben entnommen wurden, als Träger von *mcr-1*. Dieses Auftreten von *MCR-1* bei Tieren und Bakterien mit Relevanz für den Menschen ist ein Zeichen dafür, dass es nun auch in der letzten Gruppe von Antibiotika, den Polymyxinen, zu plasmidvermittelter Resistenzübertragung kommt. Seit der Entdeckung in China ist *MCR-1*-plasmidvermittelte Colistinresistenz aus einer Reihe von Ländern weltweit gemeldet worden. Es ist daher nicht mehr der Fall, dass Colistin-resistente Bakterien in Tieren für die öffentliche Gesundheit nicht relevant sind. Vielmehr zeigt das Beispiel aus China, dass bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tieren und in Fleischerzeugnissen eine über das *mcr-1*-Gen übertragbare Colistinresistenz vorhanden sein kann und möglicherweise ein Gesundheitsrisiko darstellt.

Bei der Anwendung von Kombinationspräparaten besteht in Fällen, in denen gegenüber der Anwendung einer Substanz alleine kein Zusatznutzen erwiesen ist, das Risiko, Colistin unnötig anzuwenden.

Qualität, Sicherheit der Zieltiere und Anwender sowie Umweltrisiken und Rückstände wurden in diesem Befassungsverfahren nicht bewertet.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

In Anbetracht der neuerlichen Anwendung von Colistin in der Humanmedizin und seiner besonderen Bedeutung für die öffentliche Gesundheit ist es unerlässlich, eine verantwortungsvolle Anwendung des Wirkstoffes in der Tiermedizin sicherzustellen, um einen Anstieg der Entwicklung antimikrobieller Resistenz zu vermeiden. In einem früheren Befassungsverfahren nach Artikel 35 für alle Colistin enthaltenden Tierarzneimittel zum Eingeben beschloss der Ausschuss ein harmonisiertes Anwendungsgebiet, eine Begrenzung der Behandlungsdauer auf 7 Tage und Warnhinweise zur umsichtigen Anwendung.

Für Präparate, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten, gelten dieselben Gesichtspunkte wie für Colistin-Monotherapiepräparate. Indikationen zur Prävention und Prophylaxe sind nicht länger begründbar. Es konnten keine Firmendaten oder nachvollziehbare Begründungen für die Angaben zur Prävention und Prophylaxe vorgelegt werden. Darüber hinaus konnten auch keine Firmendaten oder nachvollziehbare Begründungen für die Anwendung gegen *Salmonella spp.* vorgelegt werden. Durch *E. coli* (Kolibazilliose) verursachte gastrointestinale Infektionen sind keine anerkannte klinische Erkrankung bei Fohlen bzw. ausgewachsenen Pferden, und es wurden keine Daten zugunsten der Anwendung von Colistin bei Fohlen vorgelegt, daher sollte diese Zieltierart entfernt werden. Die Anwendung von Colistin für Indikationen außerhalb des Magendarmtraktes wird als unnötig erachtet, weil die Substanz keine eigene therapeutische Wirkung auf andere Organe mit bakteriellen Infektionen ausübt. In diesem Kontext entspricht die Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten nicht der Vorgabe einer umsichtigen Anwendung und erfüllt auch nicht die Kriterien für die Zulassung solcher Präparate, die in der Leitlinie für Fixdosiskombinationspräparate genannt sind.

Auf der Grundlage der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Informationen samt Firmendaten, wissenschaftlichen Referenzen und Sachverständigenberichten bestand eine mögliche Maßnahme zur Risikominderung, die in dieser Befassung nach Artikel 35 in Betracht gezogen wurde, daraus, Colistin-Kombinationspräparate nur für die Behandlung einzelner Tiere einzusetzen und Darreichungsformen von Präparaten, die für Gruppenbehandlungen bestimmt sind, zu entfernen.

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

Allerdings wurde bezweifelt, dass gastrointestinale Indikationen für Colistin-Kombinationspräparate gerechtfertigt sind, wenn die Anwendung eines Monotherapiepräparates umsichtiger wäre. Der aktuelle Stand in Bezug auf maßgebliche gramnegative gastrointestinale Erreger (z. B. *E. coli*) in der EU ist, dass Colistin-MHK sehr niedrig und die Colistinkonzentrationen im Kolon sehr hoch sind (z. B. 20 Mal höher als die MHK), sodass ein Monotherapiepräparat für solche Indikationen ausreicht. In den meisten klinischen Studien, die in diesem Befassungsverfahren nach Artikel 35 vorgelegt wurden, waren Colistin-Monotherapie- und -Kombinationspräparate gleich wirksam. Es wurde keine konkrete Begründung der Notwendigkeit eines Colistin-Kombinationspräparates für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere in der EU mit verbesserter Wirksamkeit (synergistische oder additive Wirksamkeit) oder einer Ausweitung des Wirksamkeitsspektrums vorgebracht. Der CVMP stellte fest, dass das Endresultat der Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten anstelle einer Monotherapie eine unnötige Anwendung von Colistin darstellt.

Während bei anderen in der Tiermedizin angewendeten Substanzen noch weitere Therapieoptionen in der Humanmedizin vorhanden waren, würde in diesem Fall das Auftreten einer Colistinresistenz in der Humanmedizin, unter anderem bedingt durch die Nahrungskette, zum Wegfallen von Therapieoptionen gegen MDR-, XDR- und PDR-Bakterien führen. Weil davon ausgegangen wird, dass selbst eine begrenzte Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten zu einer unnötigen Anwendung von Colistin führt und damit potenziell zur Entwicklung antimikrobieller Resistenz beiträgt, wurden die vorstehend erläuterten Maßnahmen als nicht ausreichend erachtet, um das festgestellte Risiko zu senken. Dies führt in Kombination mit dem Fehlen qualitativ ausreichender klinischer Studien und anderer glaubwürdiger Belegdaten zugunsten eines zusätzlichen Nutzens von Colistin-Kombinationspräparaten im Vergleich zu einer Monotherapie sowie in Anbetracht dessen, dass weder den Prinzipien einer umsichtigen Anwendung noch den CVMP-Leitlinien für pharmazeutische Fixdosiskombinationspräparate (EMA/CVMP/83804/2005) entsprochen wird, zu der Schlussfolgerung, dass es keine stichhaltige Begründung für die Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten in der Tiermedizin gibt.

Bewertung und Schlussfolgerung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der CVMP wurde in diesem Verfahren gebeten, die Zulassungen aller Tierarzneimittel zu prüfen, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten und zum Eingeben für der Lebensmittelgewinnung dienende Tierarten bestimmt sind, um eine umsichtige Anwendung der Substanz zum Schutz der Tiergesundheit und zur Begrenzung der Möglichkeit eines künftigen Risikos für die öffentliche Gesundheit sicherzustellen.

Es wird eingeräumt, dass Colistin-Kombinationspräparate für die Behandlung und Metaphylaxe von gastrointestinalen Erkrankungen, die von *E. coli* verursacht werden, die gegenüber beiden Wirkstoffen empfindlich sind, bei Ferkeln, Geflügel, neugeborenen Kälbern und Lämmern wirksam sein könnten, vorausgesetzt, Dosis und Dauer der Behandlung werden so angepasst, wie es den bereits vorliegenden Empfehlungen des CVMP entspricht. Was die Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten anstelle einer Monotherapie angeht, konnte jedoch kein Nutzen aufgezeigt werden, und es wurden keine machbaren Maßnahmen zur Minderung des potenziellen Risikos für die Gesundheit des Menschen ermittelt, da selbst eine begrenzte Anwendung von Colistin-Kombinationspräparate als unnötige Anwendung von Colistin betrachtet wurde.

Nach Prüfung aller schriftlich vorgelegten Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für alle Tierarzneimittel, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten und zum Eingeben für an der Lebensmittelgewinnung dienende Tierarten bestimmt sind, aufgrund mangelnder klinischer Relevanz und in Anbetracht dessen, dass eine Colistin-Überexposition aufgrund einer Beschleunigung des Auftretens einer Colistinresistenz ein mögliches Risiko für die Gesundheit von Tieren und Menschen darstellt, negativ ist.

Der CVMP empfiehlt daher die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Tierarzneimittel zum Eingeben, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Stoffe enthalten.

Gründe für die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Nach Ansicht des CVMP wurden von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen keine überzeugenden Daten in Form klinischer Prüfungen oder anderer wissenschaftlich stichhaltiger Studien vorgelegt, aus denen Szenarien ersichtlich wären, in denen Colistin-Kombinationspräparate für der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere in der EU gegenüber Monotherapiepräparaten unverzichtbar wären.
- Nach Ansicht des CVMP würde selbst eine begrenzte Anwendung von Colistin-Kombinationspräparaten zu einer unnötigen Anwendung von Colistin führen und könnte damit potenziell zur Entwicklung antimikrobieller Resistenz beitragen.
- Nach Ansicht des CVMP ist die Entwicklung einer antimikrobiellen Resistenz gegen Colistin als Risiko für die Gesundheit des Menschen zu betrachten, da Colistin auch in der Humanmedizin als Reservebehandlung zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen mit hoher Arzneimittelresistenz eingesetzt wird.
- Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung aller Tierarzneimittel zum Eingeben, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten, negativ ist und dass die Präparate ein potenzielles Risiko für die Gesundheit des Menschen darstellen –

empfahl der CVMP daher die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle Tierarzneimittel zum Eingeben, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten, wie in Anhang I aufgeführt.