

## **Liite I**

**Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa**

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Bulgaria	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oksitetrazykliinihydrokloridi Kolistiinisulfaatti	5.0 g  3 500 000 UI	Oraaliliuos	Kana ja sika	Suun kautta
Bulgaria	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetopriimi Kolistiinisulfaatti	3.75 g 50 MIU	Jauhe	Kana, kani, sika, vasikka ja lammas	Suun kautta
Kroatia	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetopriimi Kolistiinisulfaatti	3.75 g 50 MIU	Jauhe	Vasikka, karitsa, kili, porsas, siipikarja ja kani	Suun kautta
Kroatia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloksasiini Kolistiinisulfaatti	100 g 41.67 g	Oraaliliuos	Kana, kalkkuna	Suun kautta
Kypros	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)	Amoksisilliini trihydraatti Kolistiinisulfaatti	100 mg 500,000 I.U.	Jauhe oraaliliuosta varten	Vasikka, lammas, vuohi, sika, varsa, kana, kalkkuna (paitsi munivat kalkkunat)	Annos annetaan joka päivä kahteen annostelukertaan jaettuna ja juomaveteen tai maitoon liuotettuna.

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Kypros	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	11.48 g 4.00 g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat	Esisekoite lääkerehua varten liukenemattomana jauheena; annetaan suun kautta hyvin sekoitettuna kiinteään rehuun.
Tšekki	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXCOL plv.sol.	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Jauhe oraaliliuosta varten käytettäväksi juomavedessä tai rehussa	Sika, kana (broilerit)	Suun kautta
Tšekki	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálníhoo roztoku	Kolistiinisulfaatti, spiramysiiniadipaatti	500 000 IU 650 000 IU	Jauhe oraaliliuosta varten	Vasikka, porsas, varsa, kananpojat	Suun kautta
Tšekki	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetopriimi Kolistiinisulfaatti	37.5 mg 500 000 IU/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Kananpojat	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Tšekki	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	100 mg/g 600 000 IU/g	Esisekoite lääkerehua varten	Siat	Suun kautta
Ranska	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Kolistiinisulfaatti  Spiramysiiniadipaatti	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Suun kautta käytettävä jauhe	Nauta, sika, siipikarja	Suun kautta
Ranska	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	25 mg/g 0.075 MIU/g	Suun kautta käytettävä jauhe	Sika, vasikka	Suun kautta
Ranska	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tabletti	Vasikat	Suun kautta
Ranska	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Kolistiinisulfaatti, erytromysiiniestolaatti	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Suun kautta käytettävä jauhe	Karitsa, vuohi, porsas, varsa, vasikka	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Ranska	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Kolistiinisulfaatti  Trimetopriimi	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Suun kautta käytettävä jauhe	Lammas, vuohi, kani, sika, vasikka, siipikarja	Suun kautta
Ranska	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Kolistiinisulfaatti  Skopolamiini  Sulfaguanidiini	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Oraalipasta	Varsa, vasikka	Suun kautta
Ranska	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Kolistiinisulfaatti  Sulfaguanidiini	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tabletti	Lammas, vuohi, vasikka	Suun kautta
Ranska	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Kolistiinisulfaatti  Neomysiinisulfaatti	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Suun kautta käytettävä jauhe	Lammas, vuohi, kani, sika, vasikka, siipikarja	Suun kautta
Ranska	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Kolistiinisulfaatti  Oksitetrasykliinihydrokloridi	200 000 IU/g 0.07 g/g	Esisekoite lääkerehua varten	Sika, vasikka	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Ranska	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Suun kautta käytettävä jauhe	Lammas, vuohi, vasikka, siipikarja	Suun kautta
Ranska	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Kolistiinisulfaatti Sulfadimetoksiini	700 000 IU/g 210 mg/g	Esisekoite	Lammas, vasikka	Suun kautta
Ranska	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistiinisulfaatti Sulfametoksiipyridatsiini	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tabletti	Lammas, koira, varsa, vasikka	Suun kautta
Unkari	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika, kana	Juomaveteen sekoitettuna
Unkari	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	100 g/kg 600 MIU/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Rehuun sekoitettuna

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Unkari	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimetopriimi  Kolistiinisulfaatti	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Jauhe oraaliliuosta varten	Nauta (vasikat), lammas (karitsat), sika ja kana, kani, vuohi	Juomaveteen sekoitettuna
Italia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoksisilliiniritrihydraatti Kolistiinisulfaatti	115 mg/g 40 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana (muut kuin munivat kanat)	Suun kautta
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoksisilliiniritrihydraatti Kolistiinisulfaatti	100 g/kg 600 MIU/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Italia	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoksisilliiniritrihydraatti Kolistiinisulfaatti	115 g/kg 40 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Italia	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doksisykliinihyklaatti Kolistiinisulfaatti	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kani	Suun kautta

<b>Jäsenvaltio EU/ETA</b>	<b>Myyntiluvan haltija</b>	<b>Nimi</b>	<b>INN</b>	<b>Vahvuus</b>	<b>Lääkemuoto</b>	<b>Kohde- eläinlajit</b>	<b>Antoreitti</b>
Italia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Esisekoite lääkerehua varten	Sika, kana (muut kuin elintarvikkeiksi käytettäviä kananmunia munivat kanat)	Suun kautta
Italia	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Vasikka, lammas, vuohi, sika, poni, kana, kalkkuna (paitsi munivat kalkkunat)	Suun kautta
Italia	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	500 mg/g 200 mg/g	Oraalijauhe käytettäväksi juomavedessä tai nestemäisessä rehussa	Vasikka, sika, kana (muut kuin munivat kanat), kalkkuna	Suun kautta
Italia	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomysiinisulfaatti Kolistiinisulfaatti	200 mg/g 20 000 IU/g	Oraalijauhe käytettäväksi juomavedessä tai nestemäisessä rehussa	Vasikka, porsas, broileri ja kalkkuna	Suun kautta
Italia	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	100 mg/g 40 mg/g	Jauhe	Sika	Suun kautta



<b>Jäsenvaltio EU/ETA</b>	<b>Myyntiluvan haltija</b>	<b>Nimi</b>	<b>INN</b>	<b>Vahvuus</b>	<b>Lääkemuoto</b>	<b>Kohde- eläinlajit</b>	<b>Antoreitti</b>
Italia	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	100 mg/g 800 000 IU/g	Esisekoite lääkerehua varten	Sika, kana (muut kuin elintarvikkeiksi käytettäviä kananmunia munivat kanat)	Suun kautta
Latvia	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloksasiini Kolistiinisulfaatti	100 g 41.67 g	Suun kautta käytettävä liuos	Kana, kalkkuna	Suun kautta
Liettua	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoksisilliinitrihydraatti  Kolistiinisulfaatti	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Vesiliukoinen oraaliliuos	Sika, kana	Suun kautta
Liettua	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetopriimi  Kolistiinisulfaatti	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Jauhe	Vasikka, karitsa, kili, porsas, siipikarja ja kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Liettua	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Spiramysiiniadipaatti  Kolistiinisulfaatti	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Jauhe	Vasikka, karitsa, kili, varsa, porsas, siipikarja ja kani	Suun kautta
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erytromysiiniestolaatti  Kolistiinisulfaatti	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Suun kautta käytettävä jauhe	Karitsa, vuohi, porsas, varsa, vasikka	Suun kautta
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistiinisulfaatti  Sulfametoksyipyridatsiini	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tabletti	Lammas, koira, varsa, vasikka	Suun kautta
Alankomaat	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	150 mg/g 500 000 IU/g	Jauhe sekoitettavaksi juomaveteen	Sika	Suun kautta, juomavedessä
Puola	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	150 mg/g 500 000 IU/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika	Suun kautta
Puola	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacoram	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	100 mg/g 500 000 IU/g	Jauhe annettavaksi juomaveden tai maidon seassa	Nauta, kana, sika	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Puola	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Kana, sika	Suun kautta
Puola	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramysiiniadipaatti  Kolistiinisulfaatti	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Jauhe sekoitettavaksi juomaveteen	Nauta, kana, sika	Suun kautta
Portugali	DIVASA FARMAVIC DE PORTUGAL Produtos e Equipamentos Veterinários, Lda. Praceta Jaime Cortêsão, Nº 1 – R/C Loja Esq. 2625-170 Póvoa de Santa Iria Portugal	NUTRIVET TOTAL, pó para suspensão oral, para vitelos e cordeiros	Ampisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	0.7 g 1 500 000 IU	Jauhe oraalisuspensiota varten, annettavaksi juomavedessä	Vasikka ja karitsa	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Portugali	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	Amoksisilliiniriidraatti Kolistiinisulfaatti	116 g/kg 40 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Portugali	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)	Amoksisilliiniriidraatti Kolistiinisulfaatti	100 mg/g 40 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika ja kana (muut kuin munivat)	Suun kautta
Romania	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doksisykliinihyklaatti Kolistiinisulfaatti	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Esisekoite	Sika	Sekoitetaan rehuun

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Romania	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoksisilliintrihiydraatti Kolistiinisulfaatti	100 mg/g 600 000 IU/g	Esisekoite	Sika	Sekoitetaan rehuun
Romania	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetopriimi Kolistiinisulfaatti	37.5 mg 500 000 IU	Jauhe oraaliliuosta varten	Vasikka, karitsa, kili, sika, kana ja siipikarja	Annetaan suun kautta juomavedessä tai nestemäisessä rehussa
Romania	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oksitetrazykliinihydrokloridi Kolistiinisulfaatti	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletti	Siipikarja (metsäkanat ja räpyläjalkaiset)	Suun kautta yksilöllisesti
Romania	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoksisilliintrihiydraatti Kolistiinisulfaatti	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika, kana	Annetaan suun kautta juomavedessä
Slovakia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoksisilliintrihiydraatti Kolistiinisulfaatti	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Jauhe	Sika, vasikka, siipikarja (kana, kalkkuna), kyyhky	Annetaan suun kautta rehuun sekoitettuna

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Slovakia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Esisekoite lääkerehua varten	Sika	Annetaan suun kautta rehuun sekoitettuna
Slovakia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoksisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	575 mg/g 81 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika, vasikka, siipikarja (kana, kalkkuna), kyyhky	Annetaan suun kautta juomavedessä
Slovakia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Kolistiinisulfaatti  Sulfadimidiinatrium Trimetopriimi	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Broilerikana, sika, kani, vasikka	Annetaan suun kautta juomavedessä
Slovakia	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Klooritetrasykliinihydrokloridi Kolistiinisulfaatti	120 mg/g  120 000 IU/g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika, vasikka, siipikarja (kana)	Annetaan suun kautta juomavedessä
Espanja	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampisilliinitrihydraatti Kolistiinisulfaatti	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Jauhe	Karitsa	Juomaveteen sekoitettuna

<b>Jäsenvaltio EU/ETA</b>	<b>Myyntiluvan haltija</b>	<b>Nimi</b>	<b>INN</b>	<b>Vahvuus</b>	<b>Lääkemuoto</b>	<b>Kohde- eläinlajit</b>	<b>Antoreitti</b>
Espanja	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	Neomysiinisulfaatti  Kolistiinisulfaatti	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Liuos käytettäväksi juomavedessä	Lihotussika	Juomaveden sekoitettuna

## **Liite II**

### **Tieteelliset johtopäätökset ja myyntilupien peruuttamisen perusteet**



# Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee kaikkia kolistiinia sisältäviä, yhdessä muiden antimikrobiaalisten aineiden kanssa suun kautta annettavia lääkevalmisteita (ks. liite I)

## 1. Johdanto

Kolistiini on kationinen moniosainen lipopeptideihin kuuluva bakteerilääke, jota tuotetaan *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* -viljelmissä. Eläinlääketieteessä sitä käytetään yleensä sulfaattisuolana oraalivalmisteissa ja metaanisulfonaattina parenteraalisesti annettavissa valmisteissa. Se kuuluu polymyksiinien lääkeluokkaan ja on samanlainen kuin polymyksiini E. Kolistiinia käytetään sioilla, siipikarjassa, kaneilla, naudoilla, lampailla ja vuohilla sille herkkien bakteerien (esimerkiksi *Escherichia coli*) aiheuttamien sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn. Joissakin Euroopan unionin jäsenvaltioissa saatavana on myös kolistiinin ja muiden antimikrobiaalisten aineiden yhdistelmiä tuotantoeläinten maha-suolikanavan ja hengitysteiden infektioiden ryhmähoitoon. Saatavana on myös parenteraaliseen, intramammaariseen ja kohdunsisäiseen käyttöön tarkoitettuja valmisteita, joita ei kuitenkaan käsitellä tässä lausunnossa. Kolistiinia käytetään myös ihmislääketieteessä.

Koska bakteerien resistenssi mikrobilääkkeille lisääntyy, EU:ssa ja muualla maailmassa keskustellaan siitä, miten tätä ilmiötä voitaisiin hillitä ja minimoida ihmisten ja eläinten terveyden hyväksi. Euroopan komission pyynnön perusteella eläinlääkekomitea (CVMP) ja lääkevalmistekomitea (CHMP) hyväksyivät kolistiinia koskevat tieteelliset ohjeet ja yksityiskohtaiset näkökohdat heinäkuussa 2013<sup>1</sup>. Näissä asiakirjoissa arvioitiin kriittisesti uutta kolistiinin käytöstä tuotantoeläimillä Euroopan unionissa (EU), sen vaikutusta resistenssin muodostumiseen tähän luokkaan kuuluvia antimikrobiaalisia aineita vastaan bakteerilajeissa, jotka ovat tärkeitä ihmisten ja eläinten terveydelle, sekä mahdollista vaikutusta ihmisten ja eläinten terveyteen.

Kolistiinin merkityksestä erittäin tärkeänä mikrobilääkkeenä ihmislääketieteessä ohjeessa todettiin näin:

*Resistenssin siirtymistä joko liikkuvien geneettisten elementtien (kuten plasmidien) kautta bakteerien välillä tai eläimistä ihmisiin ei ole raportoitu.*

*Monilääkeresistenteistä gramnegatiivisista bakteereista johtuvat vaikeat sairaalainfektiot aiheuttavat kuitenkin suurta sairastuvuutta ja kuolleisuutta ihmisillä. Sen vuoksi kolistiini on ihmislääketieteessä nykyään viimesijainen lääke seuraavien monilääkeresistenttien bakteereiden aiheuttamien infektioiden hoidossa: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ja *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Näistä bakteereista johtuva kuolleisuus voi olla erittäin suurta.*

Lisäksi asiakirjassa todetaan kolistiinin ja muiden antimikrobiaalisten aineiden yhdistelmästä seuraavaa: *Näiden valmisteiden myyntiä on tarkistettava, ja ellei voida antaa vankkoja perusteita sille, että yhdistelmä on vastuullista käyttöä koskevien periaatteiden mukainen, yhdistelmävalmisteet on vedettävä pois markkinoilta.*

Kun otetaan huomioon, että EU:ssa hyväksytyjen, kolistiinia sisältävien lääkevalmisteiden määrä on huomattava, kolistiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedojen tarkistuksessa katsottiin

<sup>1</sup> Request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals, answer to the first request from the European Commission (EMA/363834/2013)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/07/WC500146812.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146812.pdf)

Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health (EMA/755938/2012)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf)

asianmukaiseksi soveltaa vaiheittaista ja riskiperusteista toimintatapaa. Niiden tietojen perusteella, joita Euroopan lääkeviraston eurooppalaisen eläinten mikrobilääkkeiden käytön seurantajärjestelmän<sup>2</sup> raporteista saatiin mikrobilääkkeiden myynnistä sekä myyntilupien lukumäärästä lääkemuotoa/antoreittiä ja käytön tyyppejä kohti, tärkeimpinä pidettiin valmisteita, jotka sisältävät vain kolistiinia ja joita annetaan suun kautta (ryhmähoito).

Euroopan komissio aloitti toukokuussa 2014 direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisen menettelyn kaikista eläinlääkevalmisteista, jotka sisältävät kolistiinia ainoana vaikuttavana aineena ja joita annetaan tietyille tuotantoeläinlajeille suun kautta (EMEA/V/A/106). Menettely saatiin päätökseen, ja Euroopan komissio teki 16. maaliskuuta 2015 päätöksen<sup>3</sup>, jonka mukaan käyttöaiheita, kohde-eläinlajeja ja hoidon kestoa rajoitetaan kyseisten valmisteiden osalta ja valmistetietoihin lisätään varovaista käyttöä koskevat varoitukset.

Edellä mainitussa komission päätöksessä todetaan, että sovitun vaiheittaisen toimintatavan mukaisesti ”kolistiinin ja muun antimikrobiaalisen aineen yhdistelmiä ja kolistiinia sisältävien valmisteiden antamista muun kuin suun kautta voidaan käsitellä seuraavaksi tämän lausunnonmenettelyn päättymisen jälkeen”.

Edellä mainittujen huolenaiheiden ja EMAn eläinlääkekomitean/lääkevalmistekomitean Euroopan komissiolle antamien suositusten perusteella komiteaa pyydettiin seuraavaksi arvioimaan kaikkien niiden kolistiinia sisältävien eläinlääkevalmisteiden myyntiluvat, joita annetaan yhdessä muiden antimikrobiaalisten aineiden kanssa tuotantoeläimille suun kautta, sen varmistamiseksi, että ainetta käytetään vastuullisesti eläinten terveyden suojaamisessa ja kansanterveydellisen riskin mahdollisuuden rajoittamisessa.

## 2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

### Johdanto

Kolistiinin (ja polymyksiini B:n) bakterisidinen vaikutus perustuu yhteisvaikutukseen bakteerin ulkokalvon kahdenarvoisten kationien kanssa. Tämä yhteisvaikutus tuhoaa solun rakenteen, jolloin solun sisältö vuotaa ulos, mikä johtaa solujen lyysiin<sup>4</sup>. Kolistiinin laajakirjoiseen vaikutukseen gramnegatiivisia bakteereita vastaan liittyy sitoutuminen lipidi A:han, joka on lipopolysakkaridien tukiosa ja monien bakteerien ulkokalvon rakenneosaa<sup>5</sup>. Polymyksiinit ovat erittäin aktiivisia monenlaisia gramnegatiivisia sauvabakteereja (esimerkiksi *E. coli*-, *Salmonella spp.*- ja *P. aeruginosa* -bakteereja) vastaan - myös sellaisia, jotka ilmentävät karbapeneemiresistenssiä - sekä tiettyjä *Mycobacterium spp.* -bakteereja vastaan. Polymyksiinien tehosta grampositiivisia bakteereja, gramnegatiivisia kokkibakteereja, anaerobisia bakteereja sekä Mollicutes-luokan bakteereja, mukaan lukien *Mycoplasma spp.*<sup>6</sup>, vastaan ei ole kliinistä hyötyä. Kolistiinilla ei myöskään ole terapeuttista vaikutusta luonnostaan vastustuskykyisille bakteereille, mukaan lukien *Serratia*-, *Stenotrophomonas*- ja *Proteus*<sup>7</sup>-suvut.

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

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

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

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

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

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

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

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

Kolistiinia on käytetty sekä ihmis- että eläinlääketieteessä 1950-luvulta saakka<sup>8</sup>. EU:n/Euroopan talousalueen tuotantoeläinten osalta kenttätutkimukset ovat osoittaneet, että sitä käytetään pääasiassa sioilla ryhmähoitoon sekä *E. coli*- ja *Salmonella spp.* -bakteerien aiheuttaman ripulin ehkäisyyn, ensisijaisena hoitovaihtoehtona *E. coli* aiheuttaman vastasyntyneiden porsaiden<sup>9</sup> ja teurasvasikoiden<sup>10</sup> ripulin hoidossa sekä siipikarjan lievän kolibasilloosin<sup>11</sup> hoidossa. Riskialttiuden vuoksi hoidettujen eläinten kokonaispainoon nähden niissä 26 EU-/ETA-maassa, joista eläinlääkkeiden myyntitietoja oli saatavilla<sup>12</sup>, polymyksiinit olivat viidenneksi myydyin mikrobilääkeryhmä (6 %), tetrasykliinien (37 %), penisilliinien (24 %) , sulfonamidien (10 %) ja makrolidien (7 %) jälkeen. Valtaosa tuotantoeläimille annetuista polymyksiineistä on suun kautta annettua kolistiinia eri lääkemuo-doissa (esisekoite, jauhe, oraaliuokset). Kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden myynnin osuus oli alle 10 prosenttia kolistiinin kokonaisy-myynnistä (ESVAC, julkaisematon tieto).

Ihmislääketieteessä on hiljattain todettu, että monilääkeresistentit (MDR), vain parille antibiootille herkät (extensively drug-resistant, XDR) ja kaikille lääkkeille resistentit (PDR) gramnegatiiviset bakteerit ovat lisääntyneet maailmanlaajuisesti<sup>13</sup>. Tämän vuoksi lääkäreiden on ollut pakko ottaa myrkyllinen systeeminen kolistiinihoito uudestaan käyttöön sen vähiten myrkyllisenä aihiolääkkeenä, kolistiinimetaanisulfonaattina, viimesijaisiksi mikrobilääkkeiksi näiden bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon, sillä ne ovat yleensä hoitoon liittyvien infektioiden syy<sup>14</sup>. Ihmisillä näihin resistenttien bakteerien aiheuttamiin infektoihin liittyy sairastuvuuden ja kuolleisuuden, kustannusten ja sairaalahoidon pituuden lisääntyminen<sup>15</sup>. Siksi kolistiini on otettu taas käyttöön viimesijaiseksi hoitovaihtoehtoksi MDR-, XDR- ja PDR-bakteerien, laktoosia fermentoivien ja ei-fermentoivien gramnegatiivisten sauvabakteerien sekä *Pseudomonas aeruginosa*- ja *Acinetobacter baumannii* -bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Koska kolistiinilla on ihmislääketieteessä uusi status (ratkaisevan tärkeä), on arvioitava uudestaan nyt tai tulevaisuudessa kansanterveydellistä vaikutusta, joka johtuu kolistiinivalmisteiden käytöstä eläimillä. Tätä puolsivat sekä EU:n toimeksiannosta vastikään perustettu mikrobilääkeresistenssiä käsittelevä ad hoc -asiantuntijaryhmä (AMEG) että hiljattain tehty 35 artiklan mukainen lausuntomenettely, joka koski suun kautta annettavia, kolistiinia ainoana vaikuttavana aineena sisältäviä eläinlääkevalmisteita. Tilanne Euroopassa on nyt hyvin erilainen, koska yleensä kolistiinia on käytetty vain eläinlääketieteessä, eikä se ole ollut ratkaisevan tärkeä ihmisten terveydelle.

### **Eläinlääkekomitean aiemmat päätelmät kolistiinia sisältävistä yhdistelmävalmisteista**

Edellä mainitussa 35 artiklan mukaisessa lausuntomenettelyssä (EMA/V/A/106), joka koski kaikkia kolistiinia ainoana vaikuttavana aineena sisältäviä, tuotantoeläimille suun kautta annettavia eläinlääkevalmisteita, eläinlääkekomitea teki joistakin käyttöaiheista, annostuksista ja kohde-eläinlajeista tiettyjä päätelmiä (esitetään jäljempänä), joita sovelletaan myös kolistiinia sisältäviin yhdistelmävalmisteisiin.

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

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

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

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

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

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf)

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

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

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

Tässä menettelyssä ei esitetty tietoja tai näyttöä salmonelloosi-käyttöaiheesta minkään kohde-eläinlajin yhteydessä. EU-maissa on toteutettu tuotantoeläimillä ilmenevän salmonelloosin valvontaohjelmia. Kolistiinia ainoana vaikuttavana aineena sisältäviä eläinlääkevalmisteita koskevan 35 artiklan mukaisen lausunntomenettelyn (EMEA/V/A/106) perusteella kolistiinia ei enää suositella *Salmonella* spp:n aiheuttamien maha-suolikanavan infektioiden hoitoon kielteisen hyöty-riskiarvioinnin vuoksi. Tämä koskee myös *Salmonella* spp:hen liittyviä käyttöaiheita kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden osalta. Havaittu kansanterveydellinen riski on se, että kun kliinisten tai subkliinisten *Salmonella*-infektioiden hoidon tavoitteena on vähentää bakteerien määrää, se voi vaikeuttaa EU:n valvontaohjelmia<sup>16</sup> ja siten vaarantaa kansanterveyden ja elintarvikkeiden turvallisuuden. Lisäksi joidenkin *Salmonella*-alalajien herkkyys kolistiinille on vähentynyt. Hiljattain julkaistussa artikkelissa havaittiin myös toinen kolistiinivalmisteisiin ja *Salmonella* spp:hen liittyvä riski<sup>17</sup>. Erityisesti niissä EU-maissa, joissa kolistiinivalmisteita tiedetään käytettävän paljon, pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkepitoisuuden eli MIC-arvon jakaumat olivat sioilta ja kanoilta otetuissa *Salmonella* spp. -isolaateissa suuremmat, ja noin 77 prosenttia oli luokiteltu resistentiksi. *Salmonella* spp. voi aiheuttaa kansanterveydellisen riskin, kun MIC-arvot ovat kohonneet.

Aiemmassa 35 artiklan mukaisessa menettelyssä kolistiinin annokseksi vasikoille, karitsoille ja sioille vahvistettiin 100 000 IU kolistiinia painokiloa kohti, ja siipikarjan annokseksi vahvistettiin 75 000 IU 3–5 peräkkäisenä päivänä. Lisäksi oltiin yhtä mieltä siitä, että ehdotettu annos (50 000 IU painokiloa kohti kahdesti päivässä) oli perusteltu. Tässä 35 artiklan mukaisessa menettelyssä löydettiin useita kolistiinia sisältäviä yhdistelmävalmisteita, joissa kolistiiniannos oli pienempi kuin 50 000 IU painokiloa kohti. Aliannostusta puoltavia kliinisiä tutkimuksia tai perusteluja ei esitetty, vaikka aliannostus voi aiheuttaa kansanterveydellisen riskin, koska se voi lisätä kolistiinille vastustuskykyisten bakteerien määrää.

Jotkin tähän lausunntomenettelyyn kuuluvat valmisteet on tarkoitettu käytettäväksi varsoilla. *E. coli* aiheuttama maha-suolikanavan infektio (kolibasilloosi) ei ole tunnettu kliininen sairaus varsoilla tai aikuisilla hevosilla. Kolibasilloosi-termiä ei käytetä hevoslääketieteessä, mutta sitä käytetään sikojen, siipikarjan ja märehäntijöiden yhteydessä. Kolibasilloosi määritellään koolonin infektioksi, jota aiheuttavat enterobakteerit, etenkin *E. coli*. Siipikarjalla se ilmenee sairausoireina, yleensä ripulina ja muina oireina. *E. coli* aiheuttama septikemia on vastasyntyneillä varsoilla esiintyvä tunnettu sairaus, joka voi toisinaan ilmetä ripulina ja muina oireina. Tämänhetkinen tieteellinen kirjallisuus ei tue kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttöä varsoilla, koska sen käyttö saattaa häiritä suoliston mikroflooran tasapainoa. Se taas voi johtaa hyvin tunnettuun ja hengenvaaralliseen mikrobilääkkeisiin liittyvään koliittiin, jota ilmenee yleensä *Clostridium difficile*n yhteydessä. Kolistiinin käyttöön varsoilla katsotaan liittyvän vakava kohde-eläinlajin turvallisuuteen kohdistuva riski, eikä varsoja voida siksi puoltaa kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden kohde-eläinlajiksi. Tämän käyttöaiheen säilyttämisestä koituva riski on se, että sillä edesautetaan tuntemattoman kliinisen sairauden hoitoa, mikä johtaa hoidon epäonnistumiseen, koska kolistiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet eivät vaikuta sairauden varsinaiseen syyhyn (esimerkiksi viruksiin, muihin bakteereihin, alkueläimiin ja loisiin). Hoidon epäonnistuminen voi vaarantaa varsojen terveyden näissä tapauksissa. Sama päätelmä tehtiin myös vastikään toteutetussa 35 artiklan mukaisessa menettelyssä, joka koski suun kautta yksilälääkehoitona käytettäviä kolistiinivalmisteita.

<sup>16</sup> Commission Regulation (EC) No 1177/2006 of 1 August 2006 implementing Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programmes for the control of salmonella in poultry <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1177&from=en>

<sup>17</sup> de Jong A et al. 2012 Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* **67**: 638–651

## Kolistiinia sisältäviä yhdistelmävalmisteita koskevat perustelut

Tähän 35 artiklan mukaiseen menettelyyn toimitettiin alkuperäistietoja, tieteellisiä viitteitä ja asiantuntijaraportteja, jotka tukivat tiettyjen tähän menettelyyn kuuluvien valmisteiden tiettyjä käyttöaiheita. Lisäksi myyntiluvan haltijoita pyydettiin perustelemaan kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttämisestä yksilääkehoidon sijasta koitua hyöty käyttöaiheiden mukaisten sairauksien hoidossa etenkin, kun otetaan huomioon eläinlääkekomitean ohjeet kiinteistä yhdistelmävalmisteista<sup>18</sup> (EMA/CVMP/83804/2005).

Muiden kuin maha-suolikanavaan liittyvien käyttöaiheiden osalta kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttämisen perustelujen puuttuminen aiheuttaa huolta. Tämä johtuu siitä, että kolistiini ei imeydy maha-suolikanavasta, kun sitä annetaan suun kautta, joten se ei vaikuta terapeutiseen kokonaistehoon näissä käyttöaiheissa. Muista kuin maha-suolikanavaan liittyvistä käyttöaiheista ei voitu määrittää päteviä hoidollisia periaatteita, joten yhdistelmävalmisteesta ei ole etua siihen verrattuna, että sen vaikuttavia aineita käytetään yksinään, kuten kiinteitä yhdistelmävalmisteita koskevissa eläinlääkekomitean ohjeissa (EMA/CVMP/83804/2005) edellytetään. Lopputulos on siis se, että kolistiinia käytetään turhaan. Kun otetaan huomioon, että ihmislääketieteessä kolistiini on viime aikoina tullut ratkaisevan tärkeäksi, sen käyttö eläinlääketieteessä on perusteltavissa vain varovaista käyttöä koskevien periaatteiden nojalla, jolloin kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttö muissa kuin maha-suolikanaviin liittyvissä käyttöaiheissa ei tule kyseeseen. Tämä on erityinen huolenaihe varsinkin tiettyjen kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden (esimerkiksi kolistiini ja neomysiini tai kolistiini ja oksitetrasykliini) yhteydessä, kun kumpikaan vaikuttava aine ei imeydy mutta silti valmisteita on tällä hetkellä hyväksytty muihin kuin maha-suolikanavaan liittyviin käyttöaiheisiin.

Maha-suolikanavaan liittyvien käyttöaiheiden osalta huolta aiheuttaa myös se, ovatko kolistiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet tarpeen yksilääkehoitoon verrattuna. Esimerkiksi asiaankuuluvien gramnegatiivisten maha-suolikanavan taudinaiheuttajien (esimerkiksi *E. coli*) tämänhetkinen tilanne EU:ssa on se, että MIC-arvot ovat kolistiinin osalta hyvin pienet ja kolistiinin pitoisuus koolonissa hyvin suuri (20 kertaa suurempi kuin MIC-arvo). Näin ollen jokin yksilääkevalmiste voisi riittää näissä käyttöaiheissa. Useimmat tähän 35 artiklan mukaiseen lausuntomenettelyyn toimitetut tutkimukset osoittivat, että yksilääkevalmisteiden teho on sama kuin kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden. Monimikrobi-infektioita koskevat argumentit olivat enimmäkseen teoreettisia, ja myyntiluvan haltijat esittivät niitä vain hengitysteihin ja ihoon liittyvien käyttöaiheiden yhteydessä. Kuten aiemmin on todettu, tällä ei ole kliinistä merkitystä kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden kannalta, koska kolistiini ei imeydy maha-suolikanavasta, joten se ei osallistu monimikrobi-infektioiden torjuntaan muissa kohdekudoksissa. Myyntiluvan haltijat eivät yksilöineet maha-suolikanavan monimikrobi-infektioita niiden valmisteissa lueteltujen eläinlajien ja käyttöaiheiden yhteydessä. Myyntiluvan haltijat pitivät samanaikaisia *E. coliin* liittyviä maha-suolikanavan sairauksia (kuten septikemiaa) alkuperäisen maha-suolikanavan sairauden komplikaatioina, jotka johtuvat joko suorasta systeemisestä leviämisestä tai immunosuppressiosta. Maha-suolikanavan sairauden jälkeen aiheutuneesta invasiivisesta *E. coli* -infektiosta ei toimitettu kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi käsitelty nimenomaan sitä. Ei siis tiedetä, onko yhdistelmävalmisteesta enemmän hyötyä kuin yksilääkevalmisteesta tässä käyttöaiheessa. Lisäksi on epäselvää, kumpi on kolibasilloosiin liittyvien systeemisten komplikaatioiden kliininen pääsairaus, edelleen maha-suolikanavan sairaus vai systeemiset komplikaatiot. Kolistiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen tarpeelle tuotantoeläimien hoidossa EU:ssa ei voitu antaa varsinaisia syitä, eikä sitä voitu perustella myöskään vaikutuksen lisäämisellä (synergistinen tai additiivinen vaikutus) saati vaikutuskirjon laajentamisella. Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, ettei maha-suolikanavaan liittyviä käyttöaiheita voida puoltaa kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden osalta.

<sup>18</sup> CVMP guideline on pharmaceutical fixed combination products (EMA/CVMP/83804/2005)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004645.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004645.pdf)

Useat myyntiluvan haltijat määrittivät antimikrobisen synergistisen vaikutuksen *in vitro*, jota tieteelliset julkaisut tukivat, sekä kolistiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen kohdepatogeenien MIC-arvon pienenemisen että fraktionaalisen inhibitorisen pitoisuusindeksin pienenemisen perusteella. Nämä *in vitro* -tutkimukset ovat kuitenkin epäluotettavia, koska *in vitro* -herkkyystestausten menetelmien käyttöön liittyvä keskeinen ongelma kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden tehoa bakteereita vastaan määritettäessä on se, että eri tekniikoiden (agarlaimennus ja Etest) tarkkuus on kyseenalainen kolistiinin kationisten ominaisuuksien vuoksi<sup>19</sup>. Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyystestausta käsittelevä komitea tarkistaa parhaillaan enterobakteerien kliinisiä raja-arvoja näiden ongelmien vuoksi. Diffuusiopohjaista kiekkotestiä käytetään kaikkialla maailmassa, mutta se on vain harvoin luotettava, koska kolistiini ei pysty diffundoitumaan agariin säännönmukaisesti ja tuottamaan yhtenäistä pitoisuusgradienttia. Tämä tarkoittaa sitä, että koska kansainvälisiä vakiotekniikoita kolistiinin herkkyystestaukseen ei ole, myöskään hyväksytyjä vaatimuksia kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden synergia-arviointiin *in vitro* ei ole. Saatavilla ei ole sellaisia julkaistuja tietoja, joissa olisi määritetty mekanismi, johon kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden synergia perustuisi. Myös kolistiinia sisältäviin yhdistelmävalmisteisiin liittyvän synergian kliinistä merkitystä on syytä epäillä, koska yksilääkehoidossa kolistiinin pitoisuus koolonissa on niin paljon suurempi kuin MIC-arvo (20 kertaa suurempi kuin MIC) *E. coli* ja muiden bakteerien yhteydessä. Siksi kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden *in vitro* synergialla ei ole kliiniseltä kannalta suurta merkitystä. Kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden synergialla on enemmän merkitystä ihmislääketieteessä, koska myrkyllisyyden välttämiseksi kolistiinia injektoidaan pieniä annoksia muiden mikrobilääkkeiden kanssa.

Kolistiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet on siis tarkoitettu käytettäväksi erilaisiin kliinisiin tarpeisiin kuin yksilääkevalmisteet. Tällaisia muita kliinisiä tarpeita voivat olla esimerkiksi mikrobilääkkeiden vaikutuksen laajentaminen elimistössä joko siten, että mikrobilääkkeiden vaikutus ulotetaan muualle elimistöön ja maha-suolikanavaan (esimerkiksi maha-suolikanavan infektio ja septikemia), tai että mikrobilääkkeen vaikutusta lisätään maha-suolikanavassa muuttamalla olosuhteita (esimerkiksi mikrobilääkeresistenssin tai monimikrobi-infektioiden yhteydessä). Näistä seikoista myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet vakuuttavia tietoja, kuten kliinisiä tutkimuksia tai muita tieteellisesti hyväksyttäviä tutkimuksia, esimerkiksi kliinisiä malleja, joiden mukaan kolistiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet olisivat tärkeitä tuotantoeläimille EU:ssa verrattuna yksilääkevalmisteisiin.

### 3. Hyödyn ja riskien arviointi

#### Hyödyn arviointi

Kolistiinia ja muita antimikrobiaalisia aineita sisältävät eläinlääkevalmisteet, joita annetaan tuotantoeläimille suun kautta, ovat yleisesti käytettyjä mikrobilääkkeitä eläinlääketieteessä. Tuotantoeläimissä stressi vastasyntyneillä eläimillä ja sentyyppiset vieroitukseen liittyvät oireet aiheuttavat dysbakterioosia ja *E. coli* -ripulia, jotka ovat kliinisesti samankaltaisia. Virulentimpien kantojen aiheuttama vakavampi sairaus voi johtaa septikemiaan ja/tai immunosuppressioon, jolloin seurauksena voi olla joko useaan elimeen kohdistuva sairaus tai monimikrobi-infektioita. Kolistiinia sisältävillä yhdistelmävalmisteilla katsotaan olevan merkitystä näissä monimutkaisemmissa tuotantoon liittyvissä sairauksissa, ja joistakin yhdistelmistä on saatavana kliinisiä tutkimuksia, joissa teho tietyissä käyttöaiheissa on osoitettu. Myöskään lääkevalvontatietojen mukaan ilmoituksia kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden tehon puuttumisesta ei ole tehty.

---

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

Lukuisat tieteelliset raportit ja EU:n valvontatiedot<sup>1720</sup> ovat osoittaneet, että tuotantoeläimillä resistenssi kolistiinia kohtaan on edelleen hyvin vähäistä ja että myös resistenssi monille muille kolistiinia sisältävissä yhdistelmävalmisteissa käytetyille mikrobilääkkeille on vähäistä huolimatta siitä, että näitä valmisteita on käytetty EU:ssa laajalti muutamien vuosien ajan.

## Riskinarviointi

Kolistiinin tärkeydessä sekä ihmis- että eläinlääketieteessä on tapahtunut huomattava muutos viiden viime vuoden aikana: vain eläinlääketieteessä käytetystä molekyylistä on tullut ratkaisevan tärkeä molekyyli ihmislääketieteessä. Kun kolistiini on otettu uudestaan käyttöön ihmislääketieteessä (etenkin viimesijaisena hoitovaihtoehtona monilääkeresistenttien, vain parille antibiootille herkkien ja kaikille lääkkeille resistenttien, laktoosia fermentoivien ja ei-fermentoivien gramnegatiivisten sauvabakteerien sekä *Pseudomonas aeruginosan* ja *Acinetobacter baumannii* aiheuttamien infektioiden hoitoon), aineen käytön jatkaminen eläinlääketieteessä aiheuttaa mahdollisia kansanterveydellisiä huolenaiheita. Viime aikoihin asti kuitenkin katsottiin, että kansanterveydelliset huolenaiheet olivat vähäisiä eläinlääketieteessä havaitun kolistiiniresistenssin tunnettujen piirteiden ja sen perusteella, että nämä kolistiinille resistentit bakteerit ovat harvinaisia, niissä on vain sellaisia geneettisiä osia, jotka eivät voi siirtyä muihin bakteereihin ja ne ovat epävakaita. Tämä tarkoittaa, että kolistiinille resistentit bakteerit eivät ole pysyviä. Aiemmin tämän polymyksiiniresistenssin epävakauden ja näiden mutaatioiden horisontaalisen geeninsiirron puuttumisen katsottiin vähentävän kolistiiniresistenssin nopean leviämisen riskiä<sup>21</sup>. On kuitenkin tärkeää muistaa, että vakaa resistenssi subkliinisellä tasolla (heteroresistenssi) voi jäädä huomaamatta tavanomaisilla viljely-/herkkyystekniikoilla<sup>22</sup>. Biokalvot ovat bakteereja ympäröiviä suojakerroksia, joita muodostuu esimerkiksi ruoansulatuskanavassa (limakalvolle biokalvoa kerryttävät eliöyhteisöt)<sup>23</sup>. Viime aikoihin saakka polymyksiiniresistenssiin oli liittynyt vain kromosomimutaatioita, mutta niiden ei ollut koskaan ilmoitettu tapahtuneen horisontaalisen geeninsiirron kautta. Kiinassa tehdyssä tuotantoeläinten kommensaalina *E. coli* -kantaan koskevan mikrobilääkeresistenssin rutiinivalvontahankkeessa polymyksiiniresistenssin havaittiin johtuvan plasmidivälitteisestä *mcr-1*-geenistä, mikä on epätavallista<sup>24</sup>. Lisäksi *E. coli* -isolaateissa havaittiin *mcr-1*-välitteisyyttä 78 näytteessä yhteensä 523 raakalihatuotenäytteestä (15 %) ja 166 eläimessä 804 eläimestä (21 %), joista otettiin näytteitä vuosina 2011–2014. *MCR-1*:n ilmeneminen eläimissä ja ihmisten bakteereissa on merkki siitä, että plasmidivälitteisesti siirtyvä resistenssi on puhjennut myös viimeisessä antibioottiryhmässä eli polymyksiineissä. Tämän Kiinassa tehdyn löydöksen jälkeen *MCR-1*-plasmidivälitteisestä kolistiiniresistenssistä on saatu ilmoituksia monista maista kaikkialta maailmasta. Enää ei siis ole niin, ettei eläinten kolistiiniresistenssillä bakteereilla olisi merkitystä kansanterveyden kannalta, ja Kiinan esimerkki osoittaa, että *mcr-1*-geenin välityksellä siirtyvää kolistiiniresistenssiä voi ilmetä tuotantoeläimissä ja lihatuotteissa, ja se voi mahdollisesti muodostaa kansanterveydellisen riskin.

Yhdistelmävalmisteiden käyttö aiheuttaa kolistiinin tarpeettoman käytön riskin sellaisissa tapauksissa, joissa niistä ei ole osoitettu olevan lisähyötyä yhteen aineeseen verrattuna.

Tässä lausuntomenettelyssä ei arvioitu laatua, kohde-eläimen turvallisuutta, käyttäjän turvallisuutta, ympäristöriskiä eikä jäämiä.

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

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

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

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

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

## Riskinhallinta- ja riskinpientämistoimet

Kun otetaan huomioon kolistiinin käytön uudelleen aloittaminen ihmislääketieteessä ja sen ratkaisevan tärkeä merkitys kansanterveydelle, on hyvin tärkeää varmistaa, että ainetta käytetään eläinlääketieteessä varovasti, jotta vältetään mikrobilääkeresistenssin kehittymisen lisääntyminen. Aiemmassa 35 artiklan mukaisessa lausuntomenettelyssä, joka koski kaikkia kolistiinia sisältäviä suun kautta annettavia eläinlääkevalmisteita, komitea hyväksyi yhtenäistetyn käyttöaiheen, hoidon keston rajoittamisen seitsemään päivään ja varovaista käyttöä koskevat maininnat.

Samat asiat, jotka koskevat kolistiinia sisältäviä yksilääkevalmisteita, koskevat myös kolistiinia ja muita antimikrobisia aineita sisältäviä valmisteita. Ehkäisyä ja profylaksia koskevat käyttöaiheet eivät ole enää perusteltuja. Niiden tueksi ei voitu toimittaa alkuperäistietoja tai päteviä perusteluja. Myöskään *Salmonella spp*:hen liittyvien käyttöaiheiden tueksi ei voitu toimittaa alkuperäistietoja tai päteviä perusteluja. *E. colin* aiheuttama maha-suolikanavan infektio (kolibasilloosi) ei ole varsojen tai aikuisten hevosten tunnettu kliininen sairaus, eikä kolistiinin käyttöä varsoilla tukevia tietoja toimitettu. Näin ollen tämä kohde-eläinlaji on poistettava. Muita kuin maha-suolikanavaan liittyviä käyttöaiheita pidetään kolistiinin tarpeettomana käyttönä, koska aine ei vaikuta terapeuttisesti niihin elimiin, joissa on bakteeri-infektio. Tältä osin kolistiinia sisältäviä yhdistelmävalmisteita ei käytetä varovaista käyttöä koskevien periaatteiden mukaisesti, eivätkä ne täytä näiden valmisteiden hyväksymisen osalta perusteita, jotka on esitetty kiinteitä yhdistelmiä koskevissa ohjeissa.

Myyntiluvan haltijoiden antamien tietojen sekä alkuperäistietojen, tieteellisten viitteiden ja asiantuntijaraporttien perusteella tässä 35 artiklan mukaisessa menettelyssä harkittu mahdollinen riskinpientämistoimi oli rajoittaa kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttöä entisestään vain yksittäisten eläinten hoitoon ja poistaa maininnat ryhmähoitoon tarkoitetuista valmisteista.

Esitettiin kuitenkin huolenaiheita siitä, ovatko maha-suolikanavaan liittyvät käyttöaiheet kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden osalta perusteltuja, kun varovaista käyttöä koskevien periaatteiden mukaista olisi käyttää yksilääkevalmistetta. Asiaankuuluvien gramnegatiivisten maha-suolikanavan taudinaiheuttajien (esimerkiksi *E. coli*) tämänhetkinen tilanne EU:ssa on se, että MIC-arvot ovat kolistiinin osalta hyvin pienet ja kolistiinin pitoisuus koolonissa hyvin suuri (20 kertaa suurempi kuin MIC-arvo). Näin ollen jokin yksilääkevalmiste voisi riittää näissä käyttöaiheissa. Useimmat tähän 35 artiklan mukaiseen lausuntomenettelyyn toimitetut kliiniset tutkimukset osoittivat, että yksilääkevalmisteiden teho on sama kuin kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden. Kolistiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen tarpeelle tuotantoeläimien hoidossa EU:ssa ei voitu antaa varsinaisia syitä, eikä sitä voitu perustella myöskään vaikutuksen lisäämisellä (synergistinen tai additiivinen vaikutus) saati vaikutuskirjon laajentamisella. Eläinlääkekomitea katsoi, että kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttö yksilääkehoidon sijasta on kolistiinin tarpeetonta käyttöä.

Monissa tapauksissa, joissa käytettiin muita eläinlääketieteessä käytettyjä aineita, ihmislääketieteessä oli kuitenkin vielä hoitovaihtoehtoja, mutta tässä tapauksessa mahdolliset ruokaketjuun liittyvät seikat, jotka vaikuttaisivat kolistiiniresistenssin kehittymiseen ihmislääketieteessä, johtaisivat siihen, että monilääkeresistenttien, vain parille antibiootille herkkien ja kaikille antibiooteille vastustuskykyisten bakteerien aiheuttamien ihmisten infektioiden hoitoon ei olisi enää hoitovaihtoehtoja. Koska myös kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden rajoitetun käytön katsotaan johtavan kolistiinin tarpeettomaan käyttöön ja koska se saattaisi vaikuttaa mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen, edellä käsitellyt toimenpiteet ei pidetty riittävinä havaitun riskin pienentämiseksi. Tämän ja laadukkaiden kliinisten tutkimusten ja muun luotettavan näytön, jolla vahvistettaisiin kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden lisähyöty yksilääkehoitoon nähden, puuttumisen sekä varovaista käyttöä koskevien ohjeiden ja eläinlääkekomitean kiinteitä yhdistelmävalmisteita koskevien ohjeiden (EMA/CVMP/83804/2005) noudattamisen laiminlyönnin vuoksi on tehtävä se päätelmä, ettei kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käytölle eläinlääketieteessä ole päteviä perusteluja.



## Hyöty-riskisuhteen arviointi ja sitä koskevat johtopäätökset

Tässä menettelyssä eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikkien niiden kolistiinia ja muita antimikrobiaalisia aineita sisältävien eläinlääkevalmisteiden myyntiluvat, joita annetaan tuotantoeläimille suun kautta, jotta varmistettaisiin aineen vastuullinen käyttö eläinten terveyden suojaamiseksi ja kansanterveyteen mahdollisesti tulevaisuudessa kohdistuvan riskin rajoittamiseksi.

Tiedossa on, että kolistiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet voivat olla tehokkaita porsaiden, siipikarjan, vastasyntyneiden vasikoiden ja karitsoiden maha-suolikanavan sairauksien hoidossa ja ehkäisyssä, kun niiden aiheuttajana on kummallekin vaikuttavalle aineelle herkkä *E. coli*, edellyttäen, että hoidon annosta ja kestoja muutetaan eläinlääkekomitean aiempien suositusten mukaisesti. Kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käytöstä ei kuitenkaan voitu osoittaa olevan lisähyötyä yksilääkehoitoon verrattuna, eikä toteuttamiskelpoisia, havaittuun ihmisten terveyteen kohdistuvaan mahdolliseen riskiin liittyviä riskinpientämistoimia voitu määrittää, koska myös kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden rajoitettu käyttö katsottiin kolistiinin tarpeettomaksi käytöksi.

Arvioituaan kaikki kirjallisesti toimitetut tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että kaikkien kolistiinia ja muita antimikrobiaalisia aineita sisältävien eläinlääkevalmisteiden, joita annetaan tuotantoeläimille suun kautta, hyöty-riskisuhde on kielteinen, koska kliinistä merkitystä ei ole ja koska liiallinen altistuminen kolistiininille voi aiheuttaa mahdollisen eläinten ja ihmisten terveyteen kohdistuvan riskin kolistiiniresistenssin kehittymisen nopeutumisen vuoksi.

Näin ollen eläinlääkekomitea suositteli, että kaikkien suun kautta annettavien, kolistiinia ja muita antimikrobiaalisia aineita sisältävien eläinlääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.

## Myyntilupien peruuttamisen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea katsoi, etteivät myyntiluvan haltijat toimittaneet vakuuttavia tietoja, kuten kliinisiä tutkimuksia tai muita tieteellisesti hyväksyttäviä tutkimuksia, esimerkiksi kliinisiä malleja, joiden mukaan kolistiinia sisältävät yhdistelmävalmisteet olisivat tärkeitä tuotantoeläimille EU:ssa verrattuna yksilääkevalmisteisiin.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että myös kolistiinia sisältävien yhdistelmävalmisteiden rajoitettu käyttö johtaisi kolistiinin tarpeettomaan käyttöön ja voisi mahdollisesti vaikuttaa mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen.
- Eläinlääkekomitea totesi, että mikrobilääkeresistenssin kehittymistä kolistiinia vastaan on pidettävä riskinä ihmisten terveydelle, koska kolistiinia käytetään ihmislääketieteessä viimesijaisena hoitovaihtoehtona erittäin mikrobilääkeresistenttien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoidossa.
- Eläinlääkekomitea totesi, että kaikkien kolistiinia ja muita antimikrobiaalisia aineita sisältävien eläinlääkevalmisteiden, joita annetaan tuotantoeläimille suun kautta, hyöty-riskisuhde on kielteinen ja että valmisteet voivat aiheuttaa ihmisten terveyteen kohdistuvan mahdollisen riskin.

Eläinlääkekomitea suositteli, että kaikkien suun kautta annettavien, kolistiinia ja muita antimikrobiaalisia aineita sisältävien, liitteessä I lueteltujen eläinlääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.