

## **Bijlage I**

**Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen, aanvrager/houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten**

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier-soorten	Wijze van toediening
Bulgarije	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oxytetracyclinehydrochloride Colistinesulfaat	5.0 g  3 500 000 UI	Drank	Kippen en varkens	Orale toediening
Bulgarije	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinesulfaat	3.75 g 50 MIU	Poeder voor oraal gebruik	Kippen, konijnen, varkens, kalveren en lammeren	Orale toediening
Kroatië	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinesulfaat	3.75 g 50 MIU	Poeder voor oraal gebruik	Kalveren, lammeren, geitenlammeren, biggen, pluimvee en konijnen	Oraal
Kroatië	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Colistinesulfaat	100 g 41.67 g	Drank	Kippen, kalkoenen	Oraal
Cyprus	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	BACOLAM powder for oral solution for calves, sheep, goats, pigs, foals, chickens, turkeys (excluding layers)	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 mg 500,000 I.U.	Poeder voor drank	Kalveren, schapen, geiten, varkens, veulens, kippen, kalkoenen (met uitzondering van leghennen)	Dien de dosis toe verdeeld over twee giften per dag, opgelost in drinkwater of in melk

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier-soorten	Wijze van toediening
Cyprus	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	11.48 g 4.00 g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Premix voor gemedicineerd voer in onoplosbaar poeder, voor orale toediening goed gemengd met vast voer.
Tsjechië	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Poeder voor drank voor gebruik in drinkwater of diervoeders.	Varkens, kippen (vleeskuikens)	Oraal
Tsjechië	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Colistinesulfaat Spiramycine-adipaat	500 000 IU 650 000 IU	Poeder voor drank	Kalveren, biggen, veulens, kippen	Oraal
Tsjechië	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimethoprim Colistinesulfaat	37.5 mg 500 000 IU/g	Poeder voor drank	Kippen	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Tsjechië	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Frankrijk	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Colistinesulfaat  Spiramycine-adipaat	500 000 IU/g  650 000 IU/g	Poeder voor oraal gebruik	Rundvee, varkens, pluimvee	Oraal gebruik
Frankrijk	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicilline-trihydraat Colistinesulfaat	25 mg/g 0.075 MIU/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens, kalveren	Oraal gebruik
Frankrijk	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicilline-trihydraat Colistinesulfaat	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tablet	Kalveren	Oraal gebruik
Frankrijk	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Colistinesulfaat Erytromycine- estolaat	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Poeder voor oraal gebruik	Lammeren, geiten, biggen, veulens, kalveren	Oraal gebruik

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier-soorten	Wijze van toediening
Frankrijk	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Colistinesulfaat  Trimethoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Lammeren, geiten, konijnen, varkens, kalveren, pluimvee	Oraal gebruik
Frankrijk	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Colistinesulfaat  Scopolamine  Sulfaguanidine	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pasta voor oraal gebruik	Veulens, kalveren	Oraal gebruik
Frankrijk	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Colistinesulfaat  Sulfaguanidine	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablet	Lammeren, geiten, kalveren	Oraal gebruik
Frankrijk	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Colistinesulfaat  Neomycinesulfaat	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Poeder voor oraal gebruik	Lammeren, geiten, konijnen, varkens, kalveren, pluimvee	Oraal gebruik
Frankrijk	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Colistinesulfaat  Oxytetracyclinehydrochloride	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kalveren	Oraal gebruik

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier-soorten	Wijze van toediening
Frankrijk	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicilline-trihydraat Colistinesulfaat	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Poeder voor oraal gebruik	Lammeren, geiten, kalveren, pluimvee	Oraal gebruik
Frankrijk	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Colistinesulfaat Sulfadimethoxine	700 000 IU/g 210 mg/g	Premix	Lammeren, kalveren	Oraal gebruik
Frankrijk	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistinesulfaat Sulfamethoxypyridazine	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablet	Lammeren, honden, veulens, kalveren	Oraal gebruik
Hongarije	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsóleges oldathoz A.U.V.	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Poeder voor drank	Varkens, kippen	Toediening in het drinkwater
Hongarije	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Toediening in het voer

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier-soorten	Wijze van toediening
Hongarije	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Trimethoprim  Colistinesulfaat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Poeder voor drank	Rundvee (kalveren), schapen (lammeren), varkens en kippen, konijnen, geiten	Toediening in het drinkwater
Italië	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	115 mg/g 40 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen (anders dan leghennen tijdens de legperiode)	Oraal
Italië	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Italië	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	115 g/kg 40 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Italië	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxycyclinehydraat Colistinesulfaat	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, konijnen	Oraal
Italië	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen (met uitzondering van hennen die eieren leggen voor consumptie door de mens)	Oraal
Italië	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Poeder voor drank	Kalveren, schapen en geiten, varkens, pony's, kippen, kalkoenen (met uitzondering van leghennen)	Oraal
Italië	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	500 mg/g 200 mg/g	Poeder voor oraal gebruik in drinkwater of vloeibaar voer	Kalveren, varkens, kippen (behalve leghennen), kalkoenen	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Italië	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomycinesulfaat Colistinesulfaat	200 mg/g 20 000 IU/g	Poeder voor oraal gebruik in drinkwater of vloeibaar voer	Kalveren, biggen, vleeskuikens en kalkoenen	Oraal
Italië	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 mg/g 40 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens	Oraal gebruik
Italië	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 mg/g 800 000 IU/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen (met uitzondering van hennen die eieren leggen voor consumptie door de mens)	Oraal
Letland	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Colistinesulfaat	100 g 41.67 g	Oplossing voor oraal gebruik	Kippen, kalkoenen	Oraal gebruik

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier-soorten	Wijze van toediening
Litouwen	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoxicilline-trihydraat  Colistinesulfaat	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	In water oplosbare drank	Varkens, kippen	Oraal
Litouwen	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimethoprim  Colistinesulfaat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Poeder voor oraal gebruik	Kalveren, lammeren, geitenlammeren, biggen, pluimvee en konijnen	Oraal
Litouwen	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Spiramycine-adipaat  Colistinesulfaat	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Poeder voor oraal gebruik	Kalveren, lammeren, geitenlammeren, veulens, biggen, pluimvee en konijnen	Oraal
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erytromycine-estolaat  Colistinesulfaat	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Poeder voor oraal gebruik	Lammeren, geiten, biggen, veulens, kalveren	Oraal gebruik
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Colistinesulfaat  Sulfamethoxy-pyridazine	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tablet	Lammeren, honden, veulens, kalveren	Oraal gebruik

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Nederland	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	150 mg/g 500 000 IU/g	Poeder voor oraal gebruik via drinkwater	Varkens	Oraal, via het drinkwater
Polen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	150 mg/g 500 000 IU/g	Poeder voor drank	Varkens	Oraal gebruik
Polen	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 mg/g 500 000 IU/g	Poeder voor toediening in drinkwater of melk	Rundvee, kippen, varkens	Oraal gebruik
Polen	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kizkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Poeder voor drank	Kippen, varkens	Oraal gebruik
Polen	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramycine-adipaat  Colistinesulfaat	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Rundvee, kippen, varkens	Oraal gebruik

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
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	Ampicilline-trihydraat Colistinesulfaat	0.7 g 1 500 000 IU	Poeder voor orale suspensie voor toediening in drinkwater	Kalveren en lammeren	Oraal
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	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	116 g/kg 40 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
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)	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 mg/g 40 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens en kippen (met uitzondering van leghennen)	Oraal
Roemenië	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxycyclinehydraat Colistinesulfaat	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premix	Varkens	Gemengd met voer
Roemenië	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix	Varkens	Gemengd met voer
Roemenië	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimethoprim Colistinesulfaat	37.5 mg 500 000 IU	Poeder voor drank	Kalveren, lammeren, geitenlammeren, varkens, konijnen en pluimvee	Orale toediening in drinkwater of vloeibaar voer

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Roemenië	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oxytetracyclinehydrochloride Colistinesulfaat	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletten	Pluimvee (korhoen en gevogelte met zwemvliezen)	Individuele orale toediening
Roemenië	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Poeder voor drank	Varkens, kippen	Orale toediening in drinkwater
Slowakije	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens, kalveren, pluimvee (kippen, kalkoenen), duiven	Orale toediening, na vermenging met het voer
Slowakije	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Orale toediening, na vermenging met het voer
Slowakije	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicilline-trihydraat Colistinesulfaat	575 mg/g 81 mg/g	Poeder voor drank	Varkens, kalveren, pluimvee (kippen, kalkoenen), duiven	Orale toediening via het drinkwater

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Slowakije	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Colistinesulfaat Sulfadimidinenatrium Trimethoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Poeder voor drank	Vleeskuikens, varkens, konijnen, kalveren	Orale toediening via het drinkwater
Slowakije	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Chloortetracyclinehydrochloride Colistinesulfaat	120 mg/g 120 000 IU/g	Poeder voor drank	Varkens, kalveren, pluimvee (kippen)	Orale toediening via het drinkwater
Spanje	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicilline-trihydraat Colistinesulfaat	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Poeder voor oraal gebruik	Lammeren	Toediening in het drinkwater
Spanje	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	Neomycinesulfaat Colistinesulfaat	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Oplossing voor gebruik in drinkwater	Mestvarkens	Toediening in het drinkwater

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen**

# **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening (zie bijlage I)**

## **1. Inleiding**

Colistine is een kationische, uit meerdere componenten bestaande lipopeptide met antibacteriële werking geproduceerd door kweken van *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. In de diergeneeskunde wordt meestal het sulfaat-zout voor orale preparaten gebruikt en het methaansulfonaat voor parenterale toediening. Colistine behoort tot de therapeutische klasse van de polymyxinen en is identiek aan polymyxine E. Het wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van ziekten veroorzaakt door gevoelige bacteriën (bijv. *Escherichia coli*) bij varkens, pluimvee, konijnen, rundvee, schapen en geiten. In enkele lidstaten van de Europese Unie zijn combinaties van colistine met andere antimicrobiële middelen beschikbaar voor groepsbehandeling van gastro-intestinale en respiratoire infecties bij voedselproducerende dieren. Er zijn ook producten beschikbaar voor parenterale, intramammaire en intra-uteriene toediening; deze vallen echter niet binnen het toepassingsgebied van deze verwijzing. Colistine wordt ook gebruikt in de humane geneeskunde.

Gezien de toename van bacteriële resistentie tegen antimicrobiële stoffen is er in de EU en op internationaal niveau discussie gaande over hoe dit verschijnsel kan worden ingeperkt en geminimaliseerd ten behoeve van de gezondheid van mens en dier. Na een verzoek van de Europese Commissie hebben het CVMP en CHMP in juli 2013 een wetenschappelijk advies en gedetailleerde punten van overweging inzake colistine opgesteld<sup>1</sup>. Dit advies omvatte een kritische beoordeling van informatie over het gebruik van colistine bij voedselproducerende dieren in de EU, het effect ervan op de ontwikkeling van resistentie tegen deze categorie antimicrobiële middelen bij bacteriesoorten die van belang zijn voor de gezondheid van mens en dier en over de mogelijke impact op de gezondheid van mens en dier.

Inzake de status van colistine als uiterst belangrijk antimicrobieel middel in de humane geneeskunde, luidde het advies:

*"Er is geen melding gemaakt van overdracht van resistentie op mobiele genetische elementen (zoals plasmiden) tussen bacteriën of van dieren op mensen."*

*"Ernstige nosocomiale infecties veroorzaakt door 'multidrug-resistent' (MDR) gramnegatieve bacteriën zijn momenteel echter verantwoordelijk voor hoge morbiditeit en mortaliteit bij de mens. Colistine is daarom tegenwoordig een als laatste redmiddel te gebruiken geneesmiddel in de humane geneeskunde als het gaat om behandeling van infecties veroorzaakt door MDR Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii en Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae), waarbij de mortaliteit bijzonder hoog kan zijn."*

Het advies geeft voor combinaties van colistine met andere antimicrobiële middelen ook aan dat *"de vergunningen voor het in de handel brengen voor deze middelen dienen te worden beoordeeld en dat, tenzij afdoende kan worden onderbouwd dat de combinatie in lijn is met de beginselen voor verantwoord gebruik, combinatieproducten dienen te worden teruggetrokken."*

<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)

Gezien het aanzienlijke aantal middelen met colistine dat in de EU is goedgekeurd, werd het passend geacht een stapsgewijze, op het risico gebaseerde benadering toe te passen voor de herziening van de samenvatting van de productkenmerken van geneesmiddelen met colistine. Met het oog op de beschikbare informatie in de verslagen van het Europees Toezicht op veterinaire antimicrobiële consumptie (ESVAC) van het EMA<sup>2</sup> inzake de verkoop van antimicrobiële middelen, het aantal handelsvergunningen per farmaceutische vorm/toedieningsweg en typen van gebruik, werden de middelen met alleen colistine die oraal werden toegediend (groepsbehandeling) als een prioriteit beschouwd.

In mei 2014 werd door de Europese Commissie een verwijzingsprocedure in gang gezet krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG voor alle diergeneesmiddelen met colistine als enige werkzame stof voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten (EMA/V/A/106). De procedure werd afgerond en op 16 mei 2015 nam de Europese Commissie een besluit<sup>3</sup> dat de indicaties, doeldiersoorten en duur van de behandeling van de betreffende middelen beperkte en waarschuwingen inzake verantwoord gebruik aan de productinformatie toevoegde.

In het voornoemde besluit van de Commissie wordt aangegeven dat in lijn met de overeengekomen stapsgewijze aanpak *“de combinaties van colistine met een andere antimicrobiële stof en de niet-orale toediening van producten die colistine bevatten als volgende stap aan de orde kunnen komen na de afronding van deze verwijzingsprocedure.”*

Gezien de bovengenoemde zorgen en in lijn met voornoemde aanbevelingen in het wetenschappelijke advies van EMA/CVMP/CHMP aan de Europese Commissie, werd als tweede stap aan het Comité verzocht de handelsvergunningen te beoordelen van alle diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten teneinde een verantwoord gebruik van de stof te garanderen voor bescherming van de diergezondheid en beperking van een mogelijk toekomstig risico voor de volksgezondheid.

## 2. Bespreking van beschikbare gegevens

### Inleiding

Het bactericide effect van colistine (en polymyxine B) is het resultaat van een interactie met divalente kationen van de bacteriële buitenmembraan, resulterend in een verstoring van de celstructuur, weglekken van de celinhoud gevolgd door cellyse<sup>4</sup>. De breedspectrumwerking van colistine tegen gramnegatieve bacteriën omvat binding aan lipide A, het anker voor lipopolysacharide en het belangrijkste bestanddeel van de buitenmembraan van veel bacteriën<sup>5</sup>. Polymyxinen zijn met name werkzaam tegen een breed scala aan soorten gramnegatieve bacillen (bijv. *E. coli*, *Salmonella spp.* en *P. aeruginosa*), waaronder de soorten die resistentie tegen carbapenems vertonen, evenals bepaalde *Mycobacterium spp.* Polymyxinen vertonen geen klinisch nuttige werking tegen grampositieve bacteriën, gramnegatieve kokken, anaerobe bacteriesoorten en Mollicutes waaronder *Mycoplasma*

---

<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.

*spp.*<sup>6</sup>. Ook vertoont colistine geen therapeutische werking tegen inherent resistente soorten, zoals de genera *Serratia*, *Stenotrophomonas* en *Proteus*<sup>7</sup>.

Colistine wordt al sinds de jaren vijftig gebruikt in zowel de humane als veterinaire geneeskunde<sup>8</sup>. Voor voedselproducerende dieren die vandaag de dag in de EU/EER worden gehouden, is uit veldonderzoek gebleken dat het middel voornamelijk wordt gebruikt voor varkens, inclusief groepsbehandelingen en preventie van diarree veroorzaakt door *E. coli* en *Salmonella spp.*, als eerstekeuzebehandeling voor neonatale diarree veroorzaakt door *E. coli* bij biggen<sup>9</sup> en vleeskalveren<sup>10</sup> en voor de behandeling van lichte vormen van colibacillose bij pluimvee<sup>11</sup>. In relatie tot de totale belasting van dieren met 'een risico' van behandeling binnen 26 EU/EER-landen waarvoor verkoopgegevens voor diergeneesmiddelen beschikbaar waren<sup>12</sup>, waren polymyxinen de op vier na meest verkochte groep antimicrobiële middelen (6%), na tetracyclinen (37%), penicillinen (24%), sulfonamiden (10%) en macroliden (7%). Het overgrote deel van het gebruik van polymyxinen bij voedselproducerende dieren komt voor rekening van oraal toegediende colistine, in uiteenlopende formuleringen (bijv. premix, poeder, dranken). De verkoop van combinatieproducten met colistine maakte minder dan 10% uit van de totale verkoop van colistine (ESVAC, ongepubliceerde gegevens).

Een recente algehele toename van gramnegatieve bacteriën in de humane geneeskunde die 'multidrug-resistent' (MDR), 'extensively drug-resistant' (XDR) en 'pandrug-resistant' (PDR) zijn,<sup>13</sup> heeft artsen ertoe gedwongen de behandeling met colistine die gepaard gaat met systemische toxiciteit weer in te voeren in de vorm van zijn minder toxische, inactieve prodrug, colistinemethaansulfonaat, als een in laatste instantie te gebruiken antimicrobieel middel voor infecties met dergelijke bacteriën, die vaak de oorzaak zijn van aan de gezondheidszorg gerelateerde infecties<sup>14</sup>. Infecties bij de mens met dergelijke zeer resistente bacteriën gaan gepaard met een hogere morbiditeit en mortaliteit bij patiënten, hogere kosten en langere ziekenhuisopnamen<sup>15</sup>. Colistine wordt dus weer gebruikt als een in laatste instantie te gebruiken therapeutische optie voor de behandeling van infecties veroorzaakt door MDR, XDR en PDR, lactosefermenterende en niet-fermenterende gramnegatieve bacillen, zoals *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter baumannii*. Vanwege de nieuwe status van colistine als uitermate belangrijk in de humane geneeskunde, moet de impact op de volksgezondheid van het huidige of toekomstige gebruik van middelen met colistine bij dieren nu worden herbeoordeeld. Dit werd ondersteund door een door de EU ingestelde ad-hocgroep van deskundigen inzake antimicrobiële resistentie (AMEG) evenals door een verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 inzake diergeneesmiddelen met colistine als enige werkzame stof voor orale toediening. Dit is een grote verandering van de situatie in Europa aangezien colistine van oudsher alleen werd gebruikt in de diergeneeskunde en niet extreem belangrijk was voor de gezondheid van mensen.

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

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

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

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

<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.

## Eerder conclusie van het CVMP van toepassing op combinatieproducten met colistine

In de bovengenoemde verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 (EMEA/V/A/106) voor alle diergeneesmiddelen met colistine als enige werkzame stof voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten, kwam het CVMP tot bepaalde conclusies (hieronder beschreven) inzake sommige indicaties, doseringen en doeldiersoorten, die ook van toepassing zouden zijn op combinatieproducten met colistine.

In de huidige procedure werden voor geen enkele doeldiersoort gegevens of bewijs gepresenteerd voor de indicatie van salmonellose. In EU-landen zijn specifieke bestrijdingsprogramma's voor salmonellose bij voedselproducerende dieren ten uitvoer gebracht. Na deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 voor diergeneesmiddelen met colistine als enige werkzame stof (EMEA/V/A/106) wordt colistine niet langer aanbevolen voor de behandeling van door *Salmonella* spp. veroorzaakte gastro-intestinale infecties vanwege een negatieve baten/risicobeoordeling. Hetzelfde geldt voor combinatieproducten met colistine voor indicaties betreffende infecties met *Salmonella* spp. Het voor de volksgezondheid vastgestelde risico is dat behandeling van klinische of subklinische *Salmonella*-infecties voor vermindering van het aantal bacteriën de bestrijdingsprogramma's van de EU<sup>16</sup> kan verstoren en dus de volksgezondheid en voedselveiligheid in gevaar brengt. Ook enkele *Salmonella*-subtypen vertonen een verminderde sensitiviteit voor colistine. Een recent artikel identificeerde nog een ander risico van middelen met colistine en *Salmonella* spp.<sup>17</sup>. Met name in EU-landen met een bekend hoger verbruik van middelen met colistine waren de MIC-distributies ('*minimum inhibitory concentration*') hoger voor isolaten van *Salmonella* spp. afkomstig van varkens en kippen waarbij tot 77% als resistent werd geclassificeerd. *Salmonella* spp. met verhoogde MIC's voor colistine zouden een risico voor de volksgezondheid kunnen vormen.

De eerdere verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 bevestigde ook een dagdosis van 100 000 IE colistine per kg lichaamsgewicht voor kalveren, lammeren en varkens, en een dagdosis van 75 000 IE colistine per kg lichaamsgewicht voor pluimvee gedurende 3–5 opeenvolgende dagen. Bovendien werd overeengekomen dat de voorgestelde dosis van 50 000 IE per kg lichaamsgewicht tweemaal daags redelijk was. In de huidige verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 werden verscheidene colistinecombinaties voor diergeneeskundig gebruik geïdentificeerd met colistinedoses lager dan 50 000 IE per kg lichaamsgewicht. Er werden geen klinische onderzoeken of rechtvaardiging overgelegd voor de onderdosering, die een risico voor de volksgezondheid zou kunnen vormen door bevordering van colistineresistente bacteriën.

Enkele producten die binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure vallen, zijn geïndiceerd voor gebruik bij veulens. Gastro-intestinale infectie veroorzaakt door *E. coli* (colibacillose) is geen erkende klinische ziekte bij veulens of volwassen paarden. Colibacillose is geen term die wordt gebruikt in de paardengeneeskunde, maar is een term gebruikt voor varkens, pluimvee en herkauwers. Colibacillose wordt gedefinieerd als een infectie van het colon door *Enterobacteriaceae*, met name *E. coli*, resulterend in ziekteverschijnselen, doorgaans diarree en andere manifestaties bij pluimvee. *E. coli*-sepsis is een erkende ziekte bij pasgeboren veulens die naast andere symptomen soms tot uiting kan komen als diarree. De huidige wetenschappelijke literatuur ondersteunt het gebruik van combinatieproducten met colistine bij veulens niet aangezien het gebruik ervan de balans in de gastro-intestinale microflora kan verstoren, wat leidt tot een goed herkenbare fatale, met antimicrobiële middelen samenhangende colitis, doorgaans gerelateerd aan *Clostridium difficile*. Daarom wordt het gebruik van colistine bij veulens beschouwd als een ernstig veiligheidsrisico voor het doeldier en

<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

kunnen veulens niet worden ondersteund als een doeldiersoort voor combinatieproducten met colistine. Het risico geïdentificeerd door handhaving van deze indicatie is dat het de behandeling bevordert van een onbekende klinische ziekte, wat leidt tot behandelingsfalen omdat de werkelijke oorzaak (bijv. virussen, andere bacteriën, protozoën, parasieten) niet wordt weggenomen door behandeling met combinatieproducten met colistine. In deze gevallen zou behandelingsfalen de gezondheid van veulens in gevaar kunnen brengen. Dezelfde conclusie werd bereikt in de recente verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 inzake orale middelen met colistine voor monotherapie.

### **Rechtvaardiging van combinatieproducten met colistine**

Bij deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 werden bedrijfseigen gegevens, wetenschappelijke referenties en deskundigenverslagen overgelegd ter ondersteuning van enkele indicaties voor een aantal producten die binnen het toepassingsgebied van de procedure vallen. Daarbij werd aan de houders van de handelsvergunning gevraagd de voordelen aan te tonen van het gebruik van een combinatieproduct met colistine ten opzichte van monotherapie voor de behandeling van de respectieve aandoeningen, waarbij met name rekening wordt gehouden met het richtsnoer van het CVMP inzake farmaceutische producten met een vaste combinatie<sup>18</sup> (EMA/CVMP/83804/2005).

Voor niet-gastro-intestinale indicaties zijn er zorgen aangaande het ontbreken van een rechtvaardiging voor het gebruik van combinatieproducten met colistine. De reden hiervoor is dat colistine na orale toediening niet wordt geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en dus niet bijdraagt aan de algehele therapeutische werkzaamheid voor deze indicaties. Er konden geen valide therapeutische principes worden vastgesteld voor niet-gastro-intestinale indicaties en dus biedt de combinatie geen voordeel ten opzichte van zijn werkzame stoffen bij gebruik als monotherapie, zoals beschreven in het CVMP-richtsnoer inzake farmaceutische producten met een vaste combinatie (EMA/CVMP/83804/2005). Het eindresultaat is onnodig gebruik van colistine. Gezien het recente cruciale belang van colistine in de humane geneeskunde kan diergeneeskundig gebruik dan alleen worden gerechtvaardigd in overeenstemming met de beginselen voor verantwoord gebruik, wat niet het geval is voor combinatieproducten met colistine voor niet-gastro-intestinale indicaties. Dit is met name een probleem voor bepaalde combinatieproducten met colistine (bijv. colistine en neomycine of colistine en oxytetracycline) waarvan geen van beide werkzame stoffen wordt geabsorbeerd terwijl de producten momenteel toch zijn goedgekeurd voor niet-gastro-intestinale indicaties.

Ook voor gastro-intestinale indicaties bestaan er bedenkingen als er combinatieproducten met colistine moeten worden gebruikt in plaats van monotherapie. Zo is de huidige status voor relevante gramnegatieve gastro-intestinale pathogenen (bijv. *E. coli*) in de EU dat de MIC's voor colistine zeer laag zijn en de colistineconcentraties in het colon zeer hoog (bijv. 20 keer hoger dan de MIC) zodat voor deze indicaties monotherapie zou volstaan. De meeste klinische onderzoeken overgelegd in deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 toonden aan dat middelen voor monotherapie dezelfde werkzaamheid vertoonden als combinatieproducten met colistine. De argumenten voor polymicrobiële infecties waren grotendeels theoretisch en werden alleen besproken door de houders van de handelsvergunning in relatie tot indicaties voor luchtweg- en huidinfecties. Zoals eerder gesteld heeft dit geen klinische relevantie voor combinatieproducten met colistine aangezien colistine niet wordt geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en dus nooit een rol zal spelen bij de bestrijding van polymicrobiële infecties in andere doelweefsels. Polymicrobiële gastro-intestinale infecties werden niet door de houders van de handelsvergunning gespecificeerd voor de diersoorten en indicaties vermeld voor hun producten. Gelijktijdig optredende, aan *E. coli* gerelateerde gastro-intestinale ziekten (bijv. sepsis) werden door de houders van de handelsvergunning aangemerkt als complicaties van de gastro-intestinale ziekte zelf door ofwel directe systemische verspreiding ofwel immunosuppressie. Er werden geen specifieke klinische onderzoeken overgelegd voor invasieve *E. coli* secundair aan gastro-

<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)

intestinale ziekte. Het is dan ook niet bekend of een combinatieproduct voor deze indicatie een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van monotherapie. Ook is onduidelijk of in geval van systemische complicaties door colibacillose het belangrijkste klinische probleem nog steeds de gastro-intestinale ziekte is of de systemische complicaties. Er kunnen geen specifieke redenen worden aangegeven voor de noodzaak van een combinatieproduct met colistine voor voedselproducerende dieren in de EU met ofwel een verbetering van de werking (synergistische of additieve werking) ofwel verbreding van het werkingspectrum. Het CVMP concludeerde derhalve dat er geen gastro-intestinale indicaties konden worden ondersteund voor combinatieproducten met colistine.

Antimicrobiële synergie *in vitro* werd door diverse houders van de handelsvergunning vastgesteld en ondersteund door wetenschappelijke publicaties, gebaseerd op zowel een verlaging van de MIC voor doelpathogenen in aanwezigheid van de colistinecombinatie als op een verlaging in de fractioneel-remmende-concentratie-index. Deze *in-vitro*-onderzoeken zijn echter onbetrouwbaar omdat het grootste probleem bij gebruik van gevoeligheidstesten *in vitro* voor vaststelling van de werkzaamheid van colistinecombinaties tegen bacteriën is dat de nauwkeurigheid van de verschillende beschikbare technieken zoals bouillon microdilutie, agarverdunding en Etest discutabel zijn vanwege de kationische eigenschappen van colistine<sup>19</sup>. Vanwege deze kwesties worden de huidige klinische breekpunten van het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) voor *Enterobacteriaceae* herzien. De diskdiffusietest wordt routinematig over de hele wereld toegepast maar is zelden betrouwbaar doordat colistine niet gelijkmatig kan diffunderen in de agar en dus geen consistente concentratiegradiënt oplevert. Dit houdt in dat bij ontbreken van internationale standaardtechnieken voor testen van de gevoeligheid voor colistine er geen overeengekomen standaarden bestaan voor *in-vitro*beoordeling van de synergie voor colistinecombinaties. Er zijn geen gepubliceerde gegevens beschikbaar aan de hand waarvan het mechanisme is geïdentificeerd waardoor met colistinecombinaties synergisme zou kunnen optreden. Ook is de klinische relevantie van synergie met colistinecombinaties zeer twijfelachtig omdat de concentraties van colistine als monotherapie in het colon zoveel hoger zijn dan de MIC (bijv. 20 keer hoger dan de MIC) voor *E. coli* en andere bacteriën, en *in-vitro*synergie van colistinecombinaties dus geen klinische toegevoegde waarde biedt. Concepten van synergie met colistinecombinaties zijn relevanter in de humane geneeskunde aangezien lage doses colistine parenteraal worden geïnjecteerd met andere antimicrobiële middelen om toxiciteit te vermijden.

Samenvattend kan worden gesteld dat combinatieproducten met colistine zijn bedoeld voor andere klinische behoeften dan middelen voor monotherapie. Deze extra klinische behoeften kunnen op twee manieren een breder spectrum van antimicrobiële dekking in het lichaam omvatten: uitbreiding van de antimicrobiële dekking van uitsluitend het maag-darmkanaal naar de rest van het lichaam (bijv. gastro-intestinale infectie plus sepsis) of extra antimicrobiële dekking binnen het maag-darmkanaal vanwege verzachtende omstandigheden (bijv. antimicrobiële resistentie of polymicrobiële infecties). Voor deze punten werden er door de houders van de handelsvergunning geen overtuigende gegevens overgelegd in termen van klinische onderzoeken of andere wetenschappelijk aanvaardbare onderzoeken, voor klinische scenario's waarbij combinatieproducten met colistine cruciaal zijn voor voedselproducerende dieren in de EU vergeleken met middelen voor monotherapie.

### **3. Baten/risicobeoordeling**

#### **Beoordeling van de voordelen**

Diergeneesmiddelen met colistine in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten worden in de diergeneeskunde veelvuldig als

<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.

antimicrobieel middel gebruikt. Bij productiedieren leidt stress bij pasgeboren dieren en stress door spenen tot dysbacteriose en door *E. coli* veroorzaakte diarree, die klinisch op elkaar lijken. Meer virulente stammen die ernstiger ziekte veroorzaken, kunnen verder leiden tot sepsis en/of immunosuppressie resulterend in multi-orgaanziekte of polymicrobiële infecties. Combinatieproducten met colistine wordt een rol toebedeeld bij deze complexere productiegerelateerde ziekten en er zijn klinische onderzoeken beschikbaar voor sommige combinaties, die voor enkele aandoeningen werkzaamheid hebben aangetoond. Bovendien is uit geneesmiddelenbewakingsgegevens voor combinatieproducten met colistine geen uitblijven van werkzaamheid gebleken.

Ondanks het wijdverbreide gebruik van deze middelen in de EU gedurende enkele jaren is uit diverse wetenschappelijke verslagen en geneesmiddelenbewakingsgegevens uit de EU17<sup>20</sup> een zeer laag niveau van resistentie tegen colistine gebleken bij voedselproducerende dieren, evenals lagere niveaus van resistentie tegen verscheidene andere antimicrobiële middelen gebruikt in combinatieproducten met colistine.

### Beoordeling van de risico's

In de afgelopen vijf jaar heeft zich een aanzienlijke verandering voorgedaan ten aanzien van het belang van colistine in de menselijke en veterinaire geneeskunde: van een molecuul dat alleen in de diergeneeskunde werd gebruikt, is colistine uitgegroeid tot een extreem belangrijk molecuul in de humane geneeskunde. Met het hernieuwde gebruik van colistine in de humane geneeskunde, in het bijzonder als een in laatste instantie toe te passen therapeutische optie voor de behandeling van infecties met 'multidrug-resistent' (MDR), 'extensively drug-resistent' (XDR) en 'pandrug-resistent' (PDR), lactosefermenterende en niet-fermenterende gramnegatieve bacillen, zoals *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter baumannii*, bestaan er potentiële zorgen voor de volksgezondheid bij voortgezet diergeneeskundig gebruik van de stof. Tot voor kort was men van mening dat de problemen voor de volksgezondheid klein waren vanwege de bekende kenmerken van colistineresistentie zoals geïdentificeerd in de diergeneeskunde, onder meer omdat deze colistineresistente bacteriën zeldzaam zijn, alleen genetische elementen hebben die niet overdraagbaar zijn op andere bacteriën en instabiel zijn, wat inhoudt dat colistineresistente bacteriën niet overleven. Tot op heden werd verondersteld dat door deze instabiliteit van polymyxineresistentie, en het niet optreden van horizontale genoverdracht van deze mutaties, het risico van snelle verspreiding van resistentie tegen colistine zou afnemen<sup>21</sup>. Het is echter belangrijk op te merken dat stabiele resistentie op subklinisch niveau (heteroresistentie) onopgemerkt kan blijven bij toepassing van conventionele kweektechnieken/sensitiviteitstechnieken<sup>22</sup>. Biofilms zijn beschermende lagen rondom bacteriën die bijvoorbeeld in het spijsverteringskanaal worden gevormd als mucosale biofilms<sup>23</sup>. Tot voor kort omvatte polymyxineresistentie alleen chromosomale mutaties maar was nooit gemeld via horizontale genoverdracht. Tijdens een standaardsurveillanceproject voor antimicrobiële resistentie in commensale *E. coli* van consumptiedieren in China bleek polymyxineresistentie alleen het gevolg te zijn van het plasmidegemedeerde *mcr-1*-gen<sup>24</sup>. Bovendien werd dit dragerschap van *mcr-1* in isolaten van *E. coli* ook gevonden in 78 (15%) van 523 monsters van rauwvleesproducten en in 166 (21%) van 804 dieren bemonsterd in de periode 2011–14. Deze opkomst van *mcr-1* bij dieren en bij de mens voorkomende bacteriën vormt een aanslag op de laatste groep antibiotica, polymyxinen, door plasmidegemedeerde overdraagbare resistentie. Sinds de ontdekking in China is *mcr-1* plasmidegemedeerde

<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

colistineresistentie gemeld in een aantal landen over de hele wereld. Dat colistineresistente bacteriën bij dieren geen gevolg hebben voor de volksgezondheid, is dus niet langer juist en het in China gevonden voorbeeld toont aan dat overdraagbare colistineresistentie via het *mcr-1*-gen kan optreden in consumptiedieren en vleesproducten en in potentie een risico voor de volksgezondheid vormt.

Het gebruik van combinatieproducten vertegenwoordigt een risico van onnodig gebruik van colistine in gevallen waarin geen extra voordeel is aangetoond ten opzichte van het gebruik van alleen monotherapie.

In deze verwijzingsprocedure werden de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, veiligheid voor de gebruiker, het milieurisico en residuen niet beoordeeld.

### **Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen**

In het licht van het hernieuwde gebruik van colistine in de humane geneeskunde en zijn cruciale belang voor de volksgezondheid is het daarom essentieel een verstandig gebruik van de stof in de diergeneeskunde te garanderen om een toename in de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie te voorkomen. In een vorige verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 voor alle diergeneesmiddelen met colistine voor orale toediening stemde het Comité in met een geharmoniseerde indicatie, een beperking van de behandelingsduur tot maximaal 7 dagen en waarschuwingen voor verantwoord gebruik.

Dezelfde overwegingen die gelden voor colistinebevattende middelen voor monotherapie zijn ook van toepassing op middelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen. Indicaties voor preventie en profylaxe kunnen niet langer worden gerechtvaardigd. Er konden geen bedrijfseigen gegevens of geldige rechtvaardigingen worden overgelegd voor ondersteuning van claims inzake preventie en profylaxe. Ook konden er geen bedrijfseigen gegevens of geldige rechtvaardigingen worden overgelegd voor ondersteuning van indicaties gerelateerd aan *Salmonella spp.* Gastro-intestinale infectie veroorzaakt door *E. coli* (colibacillose) is geen erkende klinische ziekte bij veulens of volwassen paarden en er werden geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van colistine bij veulens; deze doeldiersoort moet daarom worden verwijderd. Niet-gastro-intestinale indicaties worden als onnodig gebruik van colistine beschouwd aangezien de stof niet bijdraagt aan een therapeutisch effect op andere organen met bacteriële infecties. In deze context worden combinatieproducten met colistine niet toegepast volgens de beginselen voor verantwoord gebruik en voldoen ze niet aan de criteria uiteengezet in het richtsnoer voor vaste combinaties voor de goedkeuring van deze middelen.

Op grond van de door de houders van de handelsvergunning verstrekte informatie, onder meer bedrijfseigen gegevens, wetenschappelijke referenties en deskundigenverslagen, was een mogelijke risicoverlagende maatregel zoals voorgesteld in deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 bedoeld om het gebruik van combinatieproducten met colistine verder te beperken tot alleen de behandeling van individuele dieren en om presentaties van middelen bedoeld voor groepsbehandeling te verwijderen.

Er werden echter bedenkingen geuit of gastro-intestinale indicaties voor combinatieproducten met colistine gerechtvaardigd zijn wanneer het verstandiger zou zijn een middel voor monotherapie te gebruiken. Momenteel is de status voor relevante gramnegatieve gastro-intestinale pathogenen (bijv. *E. coli*) in de EU dat de MIC's voor colistine zeer laag zijn en de colistineconcentraties in het colon zeer hoog (bijv. 20 keer hoger dan de MIC), zodat voor deze indicaties een middel voor monotherapie zou volstaan. Uit de meeste klinische onderzoeken overgelegd in deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 bleek dat middelen voor monotherapie dezelfde werkzaamheid vertoonden als combinatieproducten met colistine. Er kunnen geen specifieke redenen worden aangegeven voor de noodzaak van een combinatieproduct met colistine voor voedselproducerende dieren in de EU met

ofwel een verbetering van de werking (synergistische of additieve werking) ofwel verbreding van het werkingspectrum. Het CVMP oordeelde dat het eindresultaat van het gebruik van combinatieproducten met colistine in plaats van monotherapie een onnodig gebruik van colistine is.

Hoewel er in gevallen met andere in de diergeneeskunde gebruikte stoffen nog therapeutische opties voor de humane geneeskunde waren, zouden in dit geval potentiële aan de voedselketen gerelateerde bijdragen aan colistineresistentie in de humane geneeskunde ertoe leiden dat er geen therapeutische opties meer zijn voor infecties bij de mens tegen MDR, XDR en PDR bacteriën. Aangezien zelfs een beperkt gebruik van combinatieproducten met colistine zou leiden tot onnodig gebruik van colistine en in potentie kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie, werden de hierboven besproken maatregelen als ontoereikend beschouwd om het geïdentificeerde risico te verlagen. In combinatie met het ontbreken van klinische kwaliteitsonderzoeken en van ander geloofwaardig bewijs voor bevestiging van de toegevoegde waarde van combinatieproducten met colistine ten opzichte van monotherapie, samen met het niet naleven van de beginselen voor verantwoord gebruik en het CVMP-richtsnoer inzake farmaceutische producten in een vaste combinatie (EMA/CVMP/83804/2005), leidt dit tot de conclusie dat er geen geldige rechtvaardiging is voor het gebruik van combinatieproducten met colistine in de diergeneeskunde.

### **Beoordeling van en conclusie over de baten/risicoverhouding**

Bij deze procedure werd het CVMP verzocht de handelsvergunningen te beoordelen van alle diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten teneinde een verantwoord gebruik van de stof te garanderen voor bescherming van de diergezondheid en beperking van een mogelijk toekomstig risico voor de volksgezondheid..

Erkend wordt dat combinatieproducten met colistine werkzaam zouden kunnen zijn voor de behandeling en metafylaxe van gastro-intestinale ziekten veroorzaakt door voor beide werkzame stoffen gevoelige *E. coli* bij biggen, pluimvee, pasgeboren kalveren en lammeren, mits de dosis en behandelingsduur worden aangepast overeenkomstig eerdere aanbevelingen van het CVMP. Er kon echter geen voordeel worden aangetoond voor het gebruik van combinatieproducten met colistine ten opzichte van monotherapie en er konden geen haalbare risicoverlagende maatregelen worden geïdentificeerd om het vastgestelde potentiële risico voor de gezondheid van mensen aan te pakken, aangezien zelfs een beperkt gebruik van combinatieproducten met colistine als een onnodig gebruik van colistine werd beschouwd.

Na beoordeling van alle schriftelijk overgelegde gegevens concludeerde het CVMP dat de baten/risicoverhouding voor alle diergeneesmiddelen met colistine in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening aan voedselproducerende diersoorten negatief is vanwege het ontbreken van klinische relevantie en in het licht van overmatige blootstelling aan colistine, wat een potentieel risico zou kunnen vormen voor de gezondheid van mens en dier door een versneld optreden van resistentie tegen colistine.

Het CVMP heeft daarom geadviseerd de handelsvergunningen van alle diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening in te trekken.

## **Redenen voor de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen**

Overwegende dat

- het CVMP oordeelde dat er geen overtuigende gegevens werden overgelegd door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen, in termen van klinische onderzoeken of andere

wetenschappelijk aanvaardbare onderzoeken, voor de klinische scenario's waarin combinatieproducten met colistine essentieel zijn voor voedselproducerende dieren in de EU vergeleken met middelen voor monotherapie;

- het CVMP oordeelde dat zelfs een beperkt gebruik van combinatieproducten met colistine zou leiden tot onnodig gebruik van colistine en in potentie zou kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie;
- het CVMP oordeelde dat de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie tegen colistine als een risico voor de volksgezondheid wordt gezien aangezien colistine in de humane geneeskunde ook wordt gebruikt als een in laatste instantie te gebruiken antimicrobieel middel binnen de context van de behandeling van specifieke infecties met sterk geneesmiddelresistente bacteriën;
- het CVMP concludeerde dat de baten/risicobeoordeling voor alle diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening negatief is en dat de middelen een potentieel risico voor de gezondheid van mensen zouden kunnen vormen,

heeft het CVMP daarom geadviseerd de vergunningen voor het in de handel brengen van alle diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening zoals genoemd in bijlage I in te trekken.