

Bilaga I

Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsform, styrka, samt djurart, administreringsväg och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Bulgarien	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Oxitetrazyklinhydroklorid Kolistinsulfat	5.0 g 3 500 000 UI	Oral lösning	Kycklingar och svin	Oral administrering
Bulgarien	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Trimetoprim Kolistinsulfat	3.75 g 50 MIU	Oralt pulver	Kycklingar, kaniner, svin, kalvar och lamm	Oral administrering
Kroatien	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Trimetoprim Kolistinsulfat	3.75 g 50 MIU	Oralt pulver	Kalvar, lamm, killingar, smågrisar, fjäderfä och kaniner	Oral
Kroatien	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Kolistinsulfat	100 g 41.67 g	Oral lösning	Kyckling, kalkon	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Cypern	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	BACOLAM powder for oral solution for calves, sheep, goats, pigs, foals, chickens, turkeys (excluding layers)	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 mg 500,000 I.U.	Pulver till oral lösning	Kalvar, får, getter, svin, föl, kycklingar, kalkoner (med undantag av värphöns)	Tillför dosen uppdelad i två administreringar per dag, upplöst i dricksvatten eller i mjölk.
Cypern	Vetoquinol Italia S.R.L. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	11.48 g 4.00 g	Premix till medicinfoder	Svin	Premix till medicinfoder i olösligt pulver, som ska tillföras oralt efter att ha blandats ordentligt med fast foder.
Tjeckien	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulver till oral lösning för användning i dricksvatten eller i foder	Svin, kyckling (slaktkycklingar)	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Tjeckien	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Kolistinsulfat Spiramycinadipat	500 000 IU 650 000 IU	Pulver till oral lösning	Kalvar, smågrisar, fö, kyckling	Oral
Tjeckien	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Trimetoprim Kolistinsulfat	37.5 mg 500 000 IU/g	Pulver till oral lösning	Kycklingar	Oral
Tjeckien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Frankrike	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Kolistinsulfat Spiramycinadipat	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Pulver för oral användning	Nöt, svin, fjäderfä	Oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Frankrike	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Ampicillintrihydrat Kolistinsulfat	25 mg/g 0.075 MIU/g	Pulver för oral användning	Svin, kalvar	Oral användning
Frankrike	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Ampicillintrihydrat Kolistinsulfat	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Tablett	Kalvar	Oral användning
Frankrike	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Kolistinsulfat Erytromycinestolat	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Pulver för oral användning	Lamm, getter, smågrisar, föl, kalvar	Oral användning
Frankrike	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Kolistinsulfat Trimetoprim	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Pulver för oral användning	Lamm, getter, kaniner, smågrisar, kalvar, fjäderfä	Oral användning
Frankrike	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Kolistinsulfat Skopolamin Sulfaguanidin	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Oral pasta	Föl, kalvar	Oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Frankrike	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Kolistinsulfat Sulfaguanidin	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablett	Lamm, getter, kalvar	Oral användning
Frankrike	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Kolistinsulfat Neomycinsulfat	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Pulver för oral användning	Lamm, getter, kaniner, smågrisar, kalvar, fjäderfä	Oral användning
Frankrike	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Kolistinsulfat Oxitetrazyklinhydroklorid	200 000 IU/g 0.07 g/g	Premix till medicinfoder	Svin, kalvar	Oral användning
Frankrike	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Ampicillintrihydrat Kolistinsulfat	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Pulver för oral användning	Lamm, getter, kalvar, fjäderfä	Oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Frankrike	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX X CS FRANVET	Kolistinsulfat Sulfadimetoxin	700 000 IU/g 210 mg/g	Premix	Lamm, kalvar	Oral användning
Frankrike	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistinsulfat Sulfametoxipyridazin	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Tablett	Lamm, hundar, fö, kalvar	Oral användning
Ungern	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin, kycklingar	Användning i dricksvatten
Ungern	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Användning i foder

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Ungern	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsóleges por	Trimetoprim Kolistinsulfat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Pulver till oral lösning	Nötkreatur (kalvar), får (lamm), svin och kycklingar, kaniner, getter	Användning i dricksvatten
Italien	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	115 mg/g 40 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar (andra än värphöns under äggläggning)	Oral
Italien	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 g/kg 600 MIU/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Italien	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	115 g/kg 40 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Italien	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Doxycyklinhyklat Kolistinsulfat	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Premix till medicinfoder	Svin, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Italien	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar (med undantag av höns som producerar ägg för humankonsumtion)	Oral
Italien	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Pulver till oral lösning	Kalvar, får och getter, svin, ponnyer, kycklingar, kalkoner (med undantag av höns)	Oral
Italien	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	500 mg/g 200 mg/g	Oralt pulver för användning i dricksvatten eller flytande foder	Kalvar, svin, kycklingar (andra än värphöns), kalkoner	Oral
Italien	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Neomycinsulfat Kolistinsulfat	200 mg/g 20 000 IU/g	Oralt pulver för användning i dricksvatten eller flytande foder	Kalvar, svin, slaktkycklingar och kalkoner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Italien	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 mg/g 40 mg/g	Oralt pulver	Svin	Oral användning
Italien	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 mg/g 800 000 IU/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar (med undantag av höns som producerar ägg för humankonsumtion)	Oral
Lettland	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Kolistinsulfat	100 g 41.67 g	Lösning för oral användning	Kycklingar, kalkoner	Oral användning
Litauen	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Vattenlöslig oral lösning	Svin, kycklingar	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Litauen	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Trimetoprim Kolistinsulfat	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Oralt pulver	Kalvar, lamm, killingar, smågrisar, fjäderfä och kaniner	Oral
Litauen	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Spiramycinadipat Kolistinsulfat	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Oralt pulver	Kalvar, lamm, killingar, smågrisar, fjäderfä och kaniner.	Oral
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Erytromycinestolat Kolistinsulfat	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Pulver för oral användning	Lamm, getter, smågrisar, föl, kalvar	Oral användning
Luxemburg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Kolistinsulfat Sulfametoxipyridazin	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Tablett	Lamm, hundar, föl, kalvar	Oral användning
Nederländerna	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulver för oral användning via dricksvatten	Svin	Oral, via dricksvatten

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Polen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	150 mg/g 500 000 IU/g	Pulver till oral lösning	Svin	Oral användning
Polen	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 mg/g 500 000 IU/g	Pulver för administrering i dricksvatten eller mjölk	Nötkreatur, kycklingar, svin	Oral användning
Polen	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiskowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulver till oral lösning	Kycklingar, svin	Oral användning
Polen	Drwalewski Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Spiramycinadipat Kolistinsulfat	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Pulver för användning i dricksvatten	Nötkreatur, kycklingar, svin	Oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Portugal	DIVASA FARMAVIC DE PORTUGAL Produtos e Equipamentos Veterinários, Lda. Praceta Jaime Cortesão, Nº 1 – R/C Loja Esq. 2625-170 Póvoa de Santa Iria Portugal	NUTRIVET TOTAL, pó para suspensão oral, para vitelos e cordeiros	Ampicillintrihydrat Kolistinsulfat	0.7 g 1 500 000 IU	Pulver till oral suspension för administrering i dricksvatten	Kalvar och lamm	Oral
Portugal	VETLIMA-Sociedade Distribuidora de Produtos Agro-Pecuários, S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	COLIMIX (116 g/kg /40 g/kg), pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	116 g/kg 40 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Portugal	Fatro S.p.A Via Emilia N° 285 Ozzano Emilia Italy	Premaxol, 100 mg/g + 40 mg/g de pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, frangos e galinhas (excepto poedeiras)	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 mg/g 40 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin och kycklingar (med undantag av värphöns)	Oral
Rumänien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Doxycyklinhyklat Kolistinsulfat	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Premix	Svin	Blandas i foder
Rumänien	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	100 mg/g 600 000 IU/g	Premix	Svin	Blandas i foder
Rumänien	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Trimetoprim Kolistinsulfat	37.5 mg 500 000 IU	Pulver till oral lösning	Kalvar, lamm, killingar, smågrisar, kaniner och fjäderfä	Oral administrering i dricksvatten eller flytande foder

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Rumänien	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Oxitetrazyklinhydroklorid Kolistinsulfat	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Tabletter	Fjäderfä (skogsfågel och simfågel)	Oral administrering enskilt
Rumänien	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Pulver till oral lösning	Svin, kycklingar	Oral administrering i dricksvatten
Slovakien	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Oralt pulver	Svin, kalvar, fjäderfä (kycklingar, kalkoner), duvor	Oral administrering, efter inblandning i fodret
Slovakien	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral administrering, efter inblandning i fodret
Slovakien	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Amoxicillintrihydrat Kolistinsulfat	575 mg/g 81 mg/g	Pulver till oral lösning	Svin, kalvar, fjäderfä (kycklingar, kalkoner), duvor	Oral administrering via dricksvatten

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN-namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurart	Administreringsväg
Slovakien	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Kolistinsulfat Sulfadimidinnatrium Trimetoprim	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Pulver till oral lösning	Slaktkycklingar, svin, kaniner, kalvar	Oral administrering via dricksvatten
Slovakien	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Klortetracyklinhydroklorid Kolistinsulfat	120 mg/g 120 000 IU/g	Pulver till oral lösning	Svin, kalvar, fjäderfä (kycklingar)	Oral administrering via dricksvatten
Spanien	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Ampicillintrihydrat Kolistinsulfat	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Oralt pulver	Lamm	Användning i dricksvatten
Spanien	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302. Barcelona 08017 Spain	COLIPHUR 100 000/1 200 000 UI/ml solución para administración en agua de bebida	Neomycinsulfat Kolistinsulfat	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Lösning för användning i dricksvatten	Slaktsvin	Användning i dricksvatten

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till återkallande av godkännandena för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser för oral administrering (se bilaga I)

1. Inledning

Kolistin är ett katjoniskt, antibakteriellt lipopeptidmedel av multikomponenttyp som produceras av kulturer av *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Inom veterinärmedicinen används det normalt som sulfatsaltet till orala beredningar och som metansulfonatet för parenteral administrering. Det tillhör den terapeutiska klassen polymyxin och är identiskt med polymyxin E. Kolistin används för behandling och profylax av sjukdomar som orsakas av känsliga bakterier (t.ex. *Escherichia coli*) hos svin, fjäderfä, kaniner, nötboskap, får och getter. Kombinationer av kolistin med andra antimikrobiella medel finns för gruppbehandling av infektioner i mag-tarmkanalen och luftvägarna hos livsmedelsproducerande djur i vissa medlemsstater i EU. Det finns även produkter för parenteral, intramammär och intrauterin administrering, som inte omfattas av denna hänskjutning. Kolistin används även inom humanmedicinen.

Den ökade bakteriella resistensen mot antimikrobiella substanser har lett till diskussioner inom EU och på internationell nivå om hur detta fenomen ska hanteras och minimeras till fördel för människors och djurs hälsa. Efter en begäran från Europeiska kommissionen antog CVMP och CHMP vetenskaplig rådgivning och utförliga överväganden om kolistin i juli 2013¹. I denna rådgivning ingick en kritisk granskning av information om användningen av kolistin till livsmedelsproducerande djur i EU, dess effekt på utvecklingen av resistens mot denna kategori av antimikrobiella medel hos bakteriearter som är viktiga för människors och djurs hälsa och den möjliga effekten på människors och djurs hälsa.

Angående kolistins status som ett kritiskt viktigt antimikrobiellt medel inom humanmedicinen angavs följande i rådgivningen:

“Ingen överföring av resistens på mobila genetiska element (såsom plasmider) mellan bakterier eller från djur till människor har rapporterats.”

*“Men svåra nosokomiala infektioner till följd av multiresistenta (MDR) gramnegativa bakterier står nu för en hög morbiditet och mortalitet hos människor. Kolistin är därför idag ett läkemedel som används som en sista utväg inom humanmedicinen när det gäller behandling av infektioner orsakade av MDR-bakterierna *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* och *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), där mortaliteten kan vara extremt hög.”*

Vad gäller kombinationer av kolistin med andra antimikrobiella medel anges det i rådgivningen att: *“Godkännandena för försäljning för dessa produkter bör granskas och om inte goda skäl kan läggas fram för att kombinationen följer principerna om ansvarsfull användning bör kombinationsprodukterna återkallas.”*

Med tanke på det betydande antalet produkter som innehåller kolistin som har godkänts inom EU ansågs det lämpligt att följa en stegvis, riskbaserad metod för revideringen av produktresumén för produkter som innehåller kolistin. Mot bakgrund av informationen i rapporterna från EMA:s projekt för

¹ Request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals, answer to the first request from the European Commission (EMA/363834/2013)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146812.pdf

Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health (EMA/755938/2012)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf

européisk övervakning av veterinär användning av antimikrobiella medel ("European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption", Esvac)² om försäljningen av antimikrobiella medel, antalet godkännanden för försäljning per läkemedelsform/administreringssätt och typerna av användning, ansågs det viktigt att prioritera produkter som endast innehåller kolistin och tillförs oralt (gruppbehandling).

I maj 2014 inledde Europeiska kommissionen ett skiljedomsförfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin som enda aktiva substans för oral administrering till livsmedelsproducerande arter (EMA/V/A/106). Förfarandet avslutades och den 16 mars 2015 antog Europeiska kommissionen beslutet³ att begränsa indikationerna, målarterna och behandlingslängden för de berörda produkterna, och lade även till varningar om återhållsam användning i produktinformationen.

I det tidigare nämnda kommissionsbeslutet anges det, i linje med den avtalade stegvisa metoden, att "*Kombinationer av kolistin med annan antimikrobiell substans och icke-oral administrering av produkter som innehåller kolistin kan tas upp som nästa steg efter att detta skiljedomsförfarande avslutats.*"

På grund av dessa farhågor och i linje med de tidigare nämnda rekommendationerna i EMA:s/CVMP:s/CHMP:s vetenskapliga rådgivning till Europeiska kommissionen, ombads kommittén att som ett andra steg granska godkännandena för försäljning av alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser för oral administrering till livsmedelsproducerande arter, för att säkerställa en ansvarsfull användning av substansen till skydd för djurhälsan och begränsa eventuella framtida risker för folkhälsan.

2. Diskussion om tillgängliga data

Inledning

Den baktericida effekten av kolistin (och polymyxin B) är resultatet av en interaktion med divalenta katjoner i det yttre bakteriemembranet, vilket leder till en störd cellstruktur, läckage av cellinnehåll och därigenom till cellys⁴. I kolistins bredspektrumaktivitet mot gramnegativa bakterier ingår bindning till lipid A, som är lipopolysackaridens ankare och den huvudsakliga beståndsdel i många bakteriers yttre membran⁵. Polymyxiner är särskilt aktiva mot en stor mängd olika arter av gramnegativa bakterier (t.ex. *E. coli*, *Salmonella spp.* och *P. aeruginosa*), däribland bakterier som uppvisar karbapenemresistens, samt vissa *Mycobacterium spp.* Polymyxiner har ingen kliniskt användbar aktivitet mot grampositiva bakterier, gramnegativa kocker, anaerober och Mollicutes, däribland *Mycoplasma spp.*⁶. Dessutom saknar kolistin terapeutisk aktivitet mot naturligt resistent arter, däribland arterna *Serratia*, *Stenotrophomonas* och *Proteus*⁷.

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

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf

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

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

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

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

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

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

Kolistin har använts sedan 1950-talet inom både humanmedicinen och veterinärmedicinen⁸. Vad gäller livsmedelsproducerande djur i EU/EES i dag har fältstudier visat att det främst används till svin inräknat gruppbehandlingar och för att förebygga diarré orsakad av *E. coli* och *Salmonella spp.*, som en första linjens behandling av neonatal diarré orsakad av *E. coli* hos smågrisar⁹ och gödkalvar¹⁰ samt för att behandla lindrig kolibacillos hos fjäderfä¹¹. I relation till totalvikten på djur som "riskerar" behandling i 26 EU/EES-länder för vilka det fanns veterinärmedicinska försäljningsuppgifter¹² var polymyxiner den femte mest sålda gruppen antimikrobiella medel (6 procent), efter tetracykliner (37 procent), penicilliner (24 procent), sulfonamider (10 procent) och makrolider (7 procent). Den allra största konsumtionen av polymyxiner hos livsmedelsproducerande djur utgörs av oralt administrerat kolistin, i en mängd olika beredningar (t.ex. premix, pulver, orala lösningar). Försäljningen av kombinationsprodukter som innehåller kolistin stod för mindre än 10 procent av den totala försäljningen av kolistin (ESVAC, opublicerade data).

Inom humanmedicinen har en nyligen inträffad global ökning av gramnegativa bakterier som är multiresistenta (MDR), extremt resistenta (XDR) och "pandrug"-resistenta (PDR)¹³ tvingat läkarna att som en sista utväg återinföra toxisk systemisk kolistinbehandling i form av dess mindre toxiska inaktiva fördrog kolistinmetansulfonat för infektioner med dessa bakterier, vilka ofta är orsaken till vårdrelaterade infektioner¹⁴. Mänskliga infektioner med dessa högresistenta bakterier är förknippade med högre patientmortalitet och -mortalitet, högre kostnader och längre vistelse på sjukhus¹⁵. Kolistin har därför återkommit som ett sista behandlingsalternativ för att behandla infektioner orsakade av MDR, XDR och PDR, laktosjäsande och icke-jäsande gramnegativa bakterier, däribland *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter baumannii*. Inverkan på folkhälsan av den aktuella eller framtida användningen av kolistinprodukter till djur måste nu omprövas till följd av kolistins nya status som kritiskt viktigt inom humanmedicinen. Stöd för detta gavs av en aktuell *ad hoc*-expertgrupp om antimikrobiell resistens (AMEG) som beställts av EU samt i ett aktuellt skiljedomsförfarande enligt artikel 35 om veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin som enda aktiva substans för oral administrering. Detta är en helt annan situation i Europa eftersom kolistin traditionellt bara har använts inom veterinärmedicinen och inte är kritiskt viktigt för människors hälsa.

Tidigare slutsatser från CVMP som kan tillämpas på kombinationsprodukter som innehåller kolistin

I det ovan nämnda skiljedomsförfarandet enligt artikel 35 (EMA/V/A/106) för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin som enda aktiva substans för oral administrering till livsmedelsproducerande djur drog CVMP vissa slutsatser (se nedan) om vissa indikationer, doseringar och målarter, som också skulle gälla kombinationsprodukter som innehåller kolistin.

I det aktuella förfarandet lades inga data eller belägg fram för indikationen salmonellos hos någon målart. Specifika kontrollprogram för salmonellos hos livsmedelsproducerande djur har genomförts i EU-länder. Enligt skiljedomsförfarandet som avses i artikel 35 (EMA/V/A/106) för alla

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

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

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

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

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

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf

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

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

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

veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin som enda aktiva substans (EMEA/V/A/106) rekommenderas inte längre kolistin för behandling av gastrointestinala infektioner orsakade av *Salmonella* spp. på grund av en negativ nytta-riskbedömning. Samma sak gäller för *Salmonella* spp.-indikationer för kombinationsprodukter som innehåller kolistin. Den identifierade folkhälsorisen är att behandling av kliniska eller subkliniska *Salmonella*-infektioner med målet att minska antalet bakterier kan verka störande på EU:s kontrollprogram¹⁶ och att den därigenom äventyrar folkhälsan och livsmedelssäkerheten. Dessutom har vissa subtyper av *Salmonella* nedsatt känslighet för kolistin. I ett aktuellt underlag identifierades en annan risk av kolistinprodukter och *Salmonella* spp.¹⁷. Mer specifikt var distributionen av minsta hämmande koncentration (MIC) högre för *Salmonella* spp.-isolat från svin och kycklingar i EU-länder med känd högre konsumtion av kolistinprodukter, där upp till 77 procent klassificerades som resistent. *Salmonella* spp. med förhöjda MIC för kolistin kan utgöra en risk för folkhälsan.

Det tidigare skiljedomsförfarandet enligt artikel 35 bekräftade dessutom en dos på 100 000 IU kolistin per kg kroppsvikt dagligen för kalvar, lamm och svin, och en dos på 75 000 IU kolistin per kg kroppsvikt dagligen hos fjäderfä under 3–5 dagar i följd. Dessutom fann man att den föreslagna dosen på 50 000 IU per kg två gånger om dagen var tillräcklig. I den aktuella hänskjutningen enligt artikel 35 identifierades flera veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kombinationer med kolistin där kolistindoserna underskred 50 000 IU per kg kroppsvikt. Inga kliniska studier eller motiveringar lämnades in för underdoseringen som kan utgöra en risk för folkhälsan genom att främja kolistinresistenta bakterier.

Vissa av produkterna i detta skiljedomsförfarande är avsedda för användning till föl. Gastrointestinal infektion orsakad av *E. coli* (kolibacillos) är inte en erkänd klinisk sjukdom hos föl eller vuxna hästar. Kolibacillos används inte som begrepp inom hästmedicinen, utan är ett begrepp som används för svin, fjäderfä och idisslare. Kolibacillos definieras som en koloninfektion av Enterobacteriaceae, särskilt *E. coli*, vilket leder till sjukdomsmanifestationen, i typiska fall diarré och andra manifestationer hos fjäderfä. *E. coli*-sepsis är en erkänd sjukdom hos neonatala föl som ibland kan komma till uttryck som diarré, bland andra symtom. Den aktuella vetenskapliga litteraturen stödjer inte användningen av kombinationsprodukter som innehåller kolistin till föl, eftersom dess användning kan störa balansen i den gastrointestinala mikrofloran och leda till en välkänd fatal antibiotika-associerad kolit, normalt förknippad med *Clostridium difficile*. Användningen av kolistin till föl anses därför utgöra en allvarlig risk för måldjurets säkerhet och föl kan inte stödjas som måldjurart för kombinationsprodukter som innehåller kolistin. Den identifierade risken av att låta denna indikation kvarstå är att den främjar behandlingen av en okänd klinisk sjukdom, vilket leder till behandlingssvikt eftersom den sanna orsaken (t.ex. virus, andra bakterier, protozoer, parasiter) är opåverkad av kombinationsprodukter som innehåller kolistin. Behandlingssvikt kan i dessa fall äventyra fölens hälsa. Samma slutsats nåddes i det aktuella skiljedomsförfarandet enligt artikel 35 om orala monoterapiprodukter som innehåller kolistin.

Motivering av behovet av kombinationsprodukter som innehåller kolistin

Farmaceutiska uppgifter, vetenskapliga hänvisningar och expertrapporter lämnades in i detta skiljedomsförfarande enligt artikel 35 till stöd för vissa indikationer för vissa av produkterna som ingick i förfarandet. Innehavarna av godkännande för försäljning ombads även motivera nyttan med att använda en kombinationsprodukt som innehåller kolistin jämfört med användningen av monoterapi för

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

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

att behandla de respektive tillstånden, särskilt med beaktande av CVMP:s "Guideline on pharmaceutical fixed combination products"¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Avseende icke-gastrointestinala indikationer finns det farhågor för bristande motivering för kombinationsprodukter som innehåller kolistin. Skälet till detta är att kolistin inte tas upp från mag-tarmkanalen efter oral administrering och därför inte bidrar till den totala behandlingseffekten för dessa indikationer. Inga hållbara terapeutiska principer kunde identifieras för icke-gastrointestinala indikationer och kombinationen erbjuder därför ingen fördel jämfört med när dess aktiva substanser används som produkter med en enda substans, såsom beskrivs i CVMP:s "Guideline on pharmaceutical fixed combination products" (EMA/CVMP/83804/2005). Slutresultatet är en onödig användning av kolistin. Med tanke på kolistins kritiska betydelse inom humanmedicinen på senare tid kan en veterinärmedicinsk användning endast rättfärdigas enligt principer om återhållsam användning, vilket inte är fallet för kombinationsprodukter som innehåller kolistin för icke-gastrointestinala indikationer. Detta är särskilt oroväckande för vissa kombinationsprodukter som innehåller kolistin (t.ex. kolistin och neomycin eller kolistin och oxitetracyklin) där ingen av de aktiva substanserna tas upp. Trots detta är produkterna godkända för icke-gastrointestinala indikationer.

Avseende gastrointestinala indikationer ifrågasätts det även om kombinationsprodukter som innehåller kolistin behövs vid sidan av monoterapi. Som exempel kan nämnas att den aktuella statusen för relevanta gramnegativa gastrointestinala patogener (t.ex. *E. coli*) i EU är att MIC för kolistin är mycket låg och koncentrationen av kolistin i kolon är mycket hög (t.ex. 20 gånger över MIC), så att en monoterapiprodukt skulle räcka för dessa indikationer. Enligt de flesta kliniska studier som lämnats in i detta skiljedomsförfarande enligt artikel 35 hade monoterapiprodukter samma effekt som kombinationsprodukter som innehåller kolistin. Argumenten för polymikrobiella infektioner var oftast teoretiska och diskuterades bara av innehavarna av godkännande för försäljning i förhållande till indikationer för andningsvägar och hud. Som tidigare nämnts saknar detta klinisk relevans för kombinationsprodukter som innehåller kolistin, eftersom kolistin inte tas upp från mag-tarmkanalen och därför aldrig deltar i bekämpningen av polymikrobiella infektioner i andra målvävnader. Polymikrobiella gastrointestinala infektioner identifierades inte av innehavarna av godkännande för försäljning för de djurarter och indikationer som har listats för deras produkter. Innehavarna av godkännande för försäljning identifierade samtidiga *E. coli*-relaterade gastrointestinala sjukdomar (t.ex. septikemi) som komplikationer från den ursprungliga gastrointestinala sjukdomen, antingen genom direkt systemisk spridning eller immunosuppression. Inga specifika kliniska studier lämnades in för invasiv *E. coli*-sjukdom som är sekundär till gastrointestinal sjukdom. Det är därför inte känt om en kombinationsprodukt ger ett mervärde jämfört med en monoterapiprodukt för denna indikation. Det är vidare oklart om den huvudsakliga kliniska sjukdomen vid tiden för systemiska komplikationer från kolibacillos fortfarande är den gastrointestinala sjukdomen eller de systemiska komplikationerna. Inga särskilda skäl kunde identifieras för behovet av en kombinationsprodukt som innehåller kolistin till livsmedelsproducerande djur i EU med antingen förbättrad aktivitet (synergisk eller additiv aktivitet) eller breddat aktivitetsspektrum. CVMP fann därför att inga gastrointestinala indikationer kan stödjas för kombinationsprodukter som innehåller kolistin.

Antimikrobiell synergi identifierades *in vitro* av flera innehavare av godkännande för försäljning, vilket bekräftades av vetenskapliga publikationer, baserat på både en minskning av MIC för målpatogener i närvaro av kolistinkombinationen och en minskning av det fraktionerade hämmande koncentrationsindexet. Dessa *in vitro*-studier är dock osäkra eftersom det stora problemet med att använda *in vitro*-känslighetsmetoder för att fastställa effekten av kolistinkombinationer mot bakterier är att exaktheten av de olika tillgängliga teknikerna såsom buljongmikrodilution, agardilution och Etest

¹⁸ CVMP guideline on pharmaceutical fixed combination products (EMA/CVMP/83804/2005)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004645.pdf

kan ifrågasättas på grund av kolostins katjoniska egenskaper¹⁹. De aktuella kliniska brytpunkterna för EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) avseende Enterobacteriaceae revideras på grund av dessa problem. Diskdiffusionstestet tillämpas rutinmässigt runt om i världen men är sällan tillförlitligt till följd av kolostins oförmåga till regelbunden diffusion i agar och till att ge en konsekvent koncentrationsgradient. Detta innebär att bristen på internationella standardtekniker för känslighetstester av kolistin gör att det saknas avtalade standarder för utvärdering av synergi *in vitro* för kolistinkombinationer. Det finns inga publicerade data som har identifierat mekanismen med vilken synergism kan inträffa för kolistinkombinationer. Den kliniska relevansen av synergi med kolistinkombinationer är dessutom högst tveksam eftersom koncentrationen av enbart kolistin i kolon är så mycket högre än MIC (t.ex. 20 gånger högre än MIC) för *E. coli* och andra bakterier, som en monoterapi. Det finns därför inget kliniskt mervärde för en *in vitro*-synergi för kolistinkombinationer. Begreppet kolistinkombinationssynergi är mer relevant inom humanmedicinen eftersom låga doser kolistin injiceras parenteralt med andra antimikrobiella medel för att undvika toxicitet.

Sammanfattningsvis hanterar kombinationsprodukter som innehåller kolistin andra kliniska behov än monoterapiprodukter. I dessa extra kliniska behov kan ingå ett bredare spektrum av antimikrobiell täckning i kroppen, så att den antimikrobiella täckningen antingen utökas till resten av kroppen liksom till mag-tarmkanalen (t.ex. gastrointestinal infektion plus septikemi), eller en extra antimikrobiell täckning inom mag-tarmkanalen på grund av förmildrande omständigheter (t.ex. antimikrobiell resistens eller polymikrobiella infektioner). Vad gäller dessa punkter tillhandahålls inga övertygande data av innehavarna av godkännande för försäljning, i form av kliniska prövningar eller andra vetenskapligt godtagbara studier, vad gäller kliniska scenarier där kombinationsprodukter som innehåller kolistin är avgörande för livsmedelsproducerande djur i EU jämfört med monoterapiprodukter.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Bedömning av nyttan

Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser för oral administrering till livsmedelsproducerande arter består av vanligen använda antimikrobiella medel inom veterinärmedicinen. Stress hos nyfödda producerande djur och i samband med avvänjningen leder till dysbakterios och *E. coli*-diarré, som verkar överensstämma kliniskt. Mer virulenta stammar med allvarligare sjukdom som följd kan även leda till septikemi och/eller immunsuppression, vilket antingen resulterar i multiorgansjukdom eller polymikrobiella infektioner. Kombinationsprodukter som innehåller kolistin är viktiga för dessa mer sammansatta produktionsrelaterade sjukdomar och det finns kliniska studier för vissa kombinationer med påvisad effekt för vissa sjukdomar. Säkerhetsövervakningsdata har heller inte avslöjat några rapporter om bristande effekt för kombinationsprodukter som innehåller kolistin.

Flera vetenskapliga rapporter och EU:s övervakningsdata¹⁷²⁰, har påvisat fortsatt mycket låga nivåer av resistens mot kolistin hos livsmedelsproducerande djur, liksom sänkta nivåer av resistens mot flera antimikrobiella medel som används i kombinationsprodukter som innehåller kolistin, trots den omfattande användning som dessa produkter haft i EU under ett antal år.

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

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

Bedömning av risken

En stor förändring har skett de senaste fem åren vad gäller kolistins betydelse inom human- och veterinärmedicinen – från att ha varit en molekyl som bara använts inom veterinärmedicinen har kolistin blivit en kritiskt viktig molekyl inom humanmedicinen. Med den förnyade användningen av kolistin inom humanmedicinen, särskilt som ett sista behandlingsalternativ för att behandla infektioner orsakade av multiresistenta (MDR), extremt resistenta (XDR) och "pandrug"-resistenta (PDR), laktosjäsande och icke-jäsande gramnegativa bakterier, däribland *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter baumannii*, finns det potentiella folkhälsoproblem förknippade med en fortsatt veterinärmedicinsk användning av substansen. Folkhälsoproblemen har fram till nyligen uppfattats som små till följd av de kända egenskaperna för kolistinresistens som identifierats inom veterinärmedicinen, såsom att de kolistinresistenta bakterierna är sällsynta, att de bara förfogar över icke-överförbara genetiska element till andra bakterier och att de är instabila, vilket innebär att kolistinresistenta bakterier inte klarar sig. Tidigare har denna instabilitet hos polymyxinresistensen, och frånvaron av en horisontell genöverföring av dessa mutationer, antagits minska risken för en snabb spridning av resistens mot kolistin²¹. Det är dock viktigt att lägga märke till att en stabil resistens på subklinisk nivå (heteroresistens) inte nödvändigtvis upptäcks av konventionella tekniker för odlings-/känslighetstester²². Biofilmer är skyddande lager runt om bakterierna som bildas i till exempel matsmältningskanalen som samlevande slemhinnebiofilmer²³. Fram till nyligen har polymyxinresistens bara omfattat kromosommutationer men aldrig rapporterats via horisontell genöverföring. Under ett rutinövervakningsprojekt om antimikrobiell resistens i kommensal *E. coli* från livsmedelsdjur i Kina visades polymyxinresistens undantagslöst vara en följd av den plasmidmedierade *mcr-1*-genen²⁴. Dessutom påträffades bärandet av denna *mcr-1* hos isolat av *E. coli* i 78 (15 procent) av 523 prov av produkter innehållande rått kött och hos 166 (21 procent) av 804 provtagna djur under 2011–2014. Detta uppträdande av *MCR-1* i djur- och människorelaterade bakterier förebådar överträdelsen av den sista gruppen antibiotika, polymyxinerna, av plasmidmedierad överförbar resistens. Sedan den upptäcktes i Kina har *MCR-1* plasmidmedierad kolistinresistens rapporterats i flera länder runt om i världen. Kolistinresistenta bakterier hos djur saknar därför inte längre samband med folkhälsan och exemplet från Kina visar att kolistinresistens genom den överförbara *mcr-1*-genen kan uppstå i livsmedelsdjur och köttprodukter och utgör potentiellt en folkhälsorisk.

Användningen av kombinationsprodukter innebär en risk avseende onödig kolistinanvändning i fall där ingen extra nytta har visats i jämförelse med användningen av en enda substans.

Kvalitet, säkerhet för djurarten, användarsäkerhet, miljörisker och restmängder bedömdes inte i detta skiljedomsförfarande.

Riskhanterings- eller riskreducerande åtgärder

Mot bakgrund av den förnyade användningen av kolistin inom humanmedicinen och dess kritiska betydelse för folkhälsan är det viktigt att säkerställa en återhållsam användning av substansen inom veterinärmedicinen för att inte utvecklingen av antimikrobiell resistens ska öka. I ett tidigare skiljedomsförfarande enligt artikel 35 för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin för oral administrering avtalade kommittén en harmoniserad indikation, en begränsad behandlingstid på högst 7 dagar och varningar om en återhållsam användning.

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

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

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

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

Samma överväganden för monoterapiprodukter som innehåller kolistin gäller också för produkter som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser. Indikationerna för förebyggande och profylax kan inte längre motiveras. Inga farmaceutiska data eller giltiga motiveringar kunde tillhandahållas till stöd för påståenden om förebyggande och profylax. Vidare kunde inga farmaceutiska data eller giltiga motiveringar tillhandahållas till stöd för *Salmonella spp.*-indikationer. Gastrointestinal infektion orsakad av *E. coli* (kolibacillos) är inte en erkänd klinisk sjukdom hos föl eller vuxna hästar och inga data tillhandahålls till stöd för användningen av kolistin till föl, varför denna målart bör avlägsnas. Icke-gastrointestinala indikationer anses vara en onödig användning av kolistin eftersom ämnet inte bidrar till någon behandlingseffekt i andra organ som infekterats med bakterieinfektioner. I detta sammanhang används inte kombinationsprodukter som innehåller kolistin i enlighet med principerna om återhållsam användning eller uppfyller kriterierna i "Guideline on pharmaceutical fixed combination products" för att dessa produkter ska godkännas.

Baserat på informationen från innehavarna av godkännande för försäljning, bland annat farmaceutiska data, vetenskapliga referenser och expertrapporter, var en möjlig riskreducerande åtgärd som diskuterades i denna hänskjutning enligt artikel 35 att ytterligare begränsa användningen av kombinationsprodukter som innehåller kolistin till enbart behandling av enskilda djur och att avlägsna produktpresentationerna som avser gruppbehandling.

Invändningar gjordes dock mot användningen av gastrointestinala indikationer för kombinationsprodukter som innehåller kolistin när det skulle vara mer återhållsamt att använda en monoterapiprodukt. Vad gäller relevanta gramnegativa gastrointestinala patogener (t.ex. *E. coli*) i EU är MIC för kolistin för närvarande mycket låg medan koncentrationen av kolistin i kolon är mycket hög (t.ex. 20 gånger över MIC), vilket gör att en monoterapiprodukt skulle räcka för dessa indikationer. I de flesta kliniska studier som lämnats in i detta skiljedomsförfarande enligt artikel 35 påvisades samma effekt för monoterapiprodukter som kombinationsprodukter som innehåller kolistin. Inga särskilda skäl kunde identifieras för behovet av en kombinationsprodukt som innehåller kolistin till livsmedelsproducerande djur i EU med antingen en förbättrad aktivitet (synergisk eller additiv aktivitet) eller breddat aktivitetsspektrum. CVMP fann att slutresultatet av att använda kombinationsprodukter som innehåller kolistin i stället för monoterapi utgör en onödig användning av kolistin.

Samtidigt som det i fall som involverar andra ämnen som används inom veterinärmedicinen fortfarande fanns behandlingsalternativ för humanmedicinen, skulle alla potentiella livsmedelskedjerelaterade bidrag till kolistinresistensen inom humanmedicinen i detta fall leda till att behandlingsalternativ saknas för mänskliga infektioner mot MDR-, XDR- och PDR-bakterier. Eftersom också begränsad användning av kombinationsprodukter som innehåller kolistin antas leda till en onödig användning av kolistin och potentiellt kan bidra till utveckling av antimikrobiell resistens, ansågs inte de diskuterade åtgärderna vara tillräckliga för att minska den identifierade risken. Om man därtill lägger bristen på kliniska kvalitetsstudier och på andra trovärdiga belägg som bekräftar mervärdet av kombinationsprodukter som innehåller kolistin jämfört med monoterapi, liksom bristen på efterlevnad av principerna om återhållsam användning och CVMP:s "Guideline on pharmaceutical fixed combination products" (EMA/CVMP/83804/2005), så finns det inget giltigt skäl att använda kombinationsprodukter som innehåller kolistin.

Bedömning av och slutsats gällande nytta-riskförhållandet

Inom detta förfarande ombads CVMP att granska godkännandena för försäljning av alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser för oral administrering till livsmedelsproducerande arter för att säkerställa en ansvarsfull användning av substansen till skydd för djurhälsan och begränsa eventuella framtida risker för folkhälsan.

Det är känt att kombinationsprodukter som innehåller kolistin kan vara effektiva vid behandling och metafylax av gastrointestinala sjukdomar orsakade av *E. coli* som är känsliga för de båda aktiva substanserna hos smågrisar, fjäderfä, nyfödda kalvar och lamm, förutsatt att dosen och behandlingstiden justeras i enlighet med dem som CVMP tidigare rekommenderat. Emellertid kunde ingen nytta påvisas av användningen av kombinationsprodukter som innehåller kolistin jämfört med monoterapi och inga genomförbara riskreducerande åtgärder kunde identifieras för att ta itu med den identifierade potentiella risken för människors hälsa, eftersom också en begränsad användning av kombinationsprodukter som innehåller kolistin ansågs vara en onödig användning av kolistin.

Efter att ha övervägt alla skriftligen inlämnade uppgifter drog CVMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser för oral administrering till livsmedelsproducerande arter är negativt, på grund av bristande klinisk relevans och med tanke på överexponeringen av kolistin som kan utgöra en potentiell risk för djurs och människors hälsa genom ett accelererat inträffande av kolistinresistens.

CVMP rekommenderade därför att godkännandena för försäljning av alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser för oral administrering återkallas.

Skäl till att godkännandena för försäljning återkallas

Skälen är följande:

- CVMP fann att inga övertygande data tillhandahållits av innehavarna av godkännande för försäljning, i form av kliniska prövningar eller andra vetenskapligt godtagbara studier, vad gäller kliniska scenarier där kombinationsprodukter som innehåller kolistin är avgörande för livsmedelsproducerande djur i EU jämfört med monoterapiprodukter.
- CVMP fann att också en begränsad användning av kombinationsprodukter som innehåller kolistin antas leda till en onödig användning av kolistin och potentiellt kan bidra till utveckling av antimikrobiell resistens.
- CVMP fann att utvecklingen av antimikrobiell resistens mot kolistin anses utgöra en risk för människors hälsa eftersom kolistin också används som sista utvägens behandling inom humanmedicinen vid behandlingen av särskilda högresistenta bakterieinfektioner.
- CVMP fann att nytta-riskförhållandet för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser för oral administrering är negativt och att produkterna kan utgöra en risk för människors hälsa.

CVMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning av alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kolistin i kombination med andra antimikrobiella substanser för oral administrering enligt bilaga I återkallas.