



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 juli 2016  
EMA/461505/2016  
Afdeling Diergeneesmiddelen

## Vragen en antwoorden inzake diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening

Uitkomst van een verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG (EMEA/V/A/111)

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft op 21 april 2016 een beoordeling afgerond van de werkzaamheid en antimicrobiële resistentie voor alle diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening. Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de algehele baten/risicoverhouding voor de bovengenoemde middelen 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 dat alle handelsvergunningen van diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening in de hele Europese Unie (EU) ingetrokken dienen te worden.

### Wat is colistine?

Colistine behoort tot de polymyxinegroep van antibiotica. Colistine 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 verschillende 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. Dit zijn onder meer geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die combinaties bevatten van colistine met 14 verschillende antimicrobiële stoffen, zoals  $\beta$ -lactamen, tetracyclinen, macroliden, sulfonamiden en trimethoprim (zie bijlage I in de rubriek 'All documents').



## **Waarom werden diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen bestudeerd?**

Na een verzoek van de Europese Commissie hebben het CVMP en het 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.

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 soorten (EMA/V/A/106). De procedure werd afgerond en op 16 maart 2015 nam de Europese Commissie een besluit<sup>2</sup> dat de indicaties, doeldiersoorten en duur van de behandeling van de betreffende middelen beperkte en waarschuwingen inzake verantwoord gebruik aan de productinformatie toevoegde.

Op 4 mei 2015 werd door de Europese Commissie een verwijzingsprocedure in gang gezet krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG voor alle diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening. Het CVMP werd verzocht de handelsvergunningen en de beschikbare gegevens te beoordelen teneinde een verantwoord gebruik van de stof te garanderen voor bescherming van de diergezondheid en beperking van een mogelijk toekomstig risico voor de volksgezondheid.

## **Welke gegevens heeft het CVMP bestudeerd?**

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>3</sup> (EMA/CVMP/83804/2005).

## **Wat zijn de conclusies van het CVMP?**

Op grond van de beoordeling van de op dit moment beschikbare gegevens concludeerde het CVMP dat er geen voordeel kon worden aangetoond voor het gebruik van combinatieproducten met colistine in plaats van monotherapie en dat er geen haalbare risicoverlagende maatregelen konden worden vastgesteld om het vastgestelde potentiële risico voor de gezondheid van mensen aan te pakken,

---

<sup>1</sup> Verzoek om wetenschappelijk advies over de impact op de gezondheid van mens en dier van antibioticagebruik bij dieren, antwoord op het eerste verzoek van de Europese Commissie (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)

Gebruik van producten met colistine bij dieren in de Europese Unie: ontwikkeling van resistentie en mogelijke impact op de gezondheid van mens en dier (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)

<sup>2</sup> Het Besluit van de Commissie, genomen op grond van artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad, betreft de communautaire vergunning voor het in de handel brengen voor alle diergeneeskundige geneesmiddelen die 'colistine' voor orale toediening bevatten ((2015)1916 van 16/3/2015)  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo25478.htm>

<sup>3</sup> CVMP-richtsnoer inzake farmaceutische producten met een vaste combinatie (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)

aangezien zelfs een beperkt gebruik van combinatieproducten met colistine als onnodig werd beschouwd. Het CVMP heeft daarom geadviseerd de handelsvergunningen van alle diergeneesmiddelen die colistine bevatten in combinatie met andere antimicrobiële stoffen voor orale toediening in de hele Europese Unie (EU) in te trekken.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 14 juli 2016 gepubliceerd.