

**REGLUGERÐ RÁÐSINS (EB) nr. 2821/98****frá 17. desember 1998****um breytingu á tilskipun 70/524/EBE um aukefni í fóðri,  
með tilliti til afturköllunar leyfis fyrir tiltekin sýklalyf**

RÁÐ EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af aðildarlögunum frá 1994, einkum 151. gr., í tengslum við 4. lið í E-hluta VII. bálks í XV. viðauka,

með hliðsjón af tilskipun ráðsins 70/524/EBE frá 23. nóvember 1970 um aukefni í fóðri <sup>(1)</sup>, einkum 3. mgr. 11. gr.,

með hliðsjón af tillögu framkvæmdastjórnarinnar,

*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

- 1) Konungsríkinu Svíþjóð var heimilað, samkvæmt ákvæðum í XV. viðauka við aðildarlögin, að viðhalda, fram til 31. desember 1998, löggjöf sinni, sem var í gildi fyrir aðildina, að því er varðar bann við notkun aukefna, sem falla undir sýklalyf, í fóðri. Svíþjóð lagði þann 2. febrúar 1998 fram beiðnir um aðlögun ásamt nákvæmum vísindalegum rökstuðningi að því er varðar sýklalyfin avílamýsín, basitrasínsink, flavófosfólípól, ardasín og avóparsín, spíramýsín, tylósínfosfat og virgíníamýsín. Framkvæmdastjórninni ber að taka ákvörðun um beiðnir Svíþjóðar um aðlögun eigi síðar en 31. desember 1998.
- 2) Samkvæmt 11. gr. tilskipunar 70/524/EBE er aðildarríki heimilt að afturkalla um tíma leyfi til að nota eitt þeirra aukefna sem skráð eru í tilskipuninni ef það telur ástæðu til að ætla á grundvelli ítarlegs rökstuðnings, sem byggist á nýjum upplýsingum sem komið hafa til eða endurmati á núverandi upplýsingum sem fram hefur farið frá því að núverandi ákvæði voru samþykkt, að notkun þess skapi hættu fyrir dýr, heilbrigði manna eða umhverfið.

- 3) Lýðveldið Finnland bannaði frá 1. janúar 1998, eftir að undanþága, sem því var veitt samkvæmt aðildarlögunum, féll úr gildi, notkun tylósínfosfats og spíramýsíns í fóðri á yfirráðasvæði sínu, á grundvelli nákvæms rökstuðnings sem það hafði lagt fram 12. mars 1997 samkvæmt þeim skyldum sem mælt er fyrir um í aðildarlögunum.

- 4) Þann 15. janúar 1998 bannaði Konungsríkið Danmörk notkun virgíníamýsíns í fóðri á yfirráðasvæði sínu. Þann 13. mars 1998 og 1. apríl 1998 kom það nákvæmum rökstuðningi fyrir þeirri ákvörðun á framfæri við hin aðildarríkin og framkvæmdastjórnina.

- 5) Með skírskotun til e-liðar 3. gr. a í tilskipun 70/524/EBE skal ekki leyfa notkun aukefnis ef takmarka verður notkun þess, vegna brýnna ástæða sem varða heilbrigði manna eða dýra, við lækningar á mönnum eða dýrum.

- 6) Leyfið fyrir glýkópeptíðinu avóparsíni var afturkallað 30. janúar 1997 <sup>(2)</sup> og var um tímabundna varúðarráðstöfun að ræða. Framkvæmdastjórnin skal eigi síðar en 31. desember 1998 endurskoða þetta bann á grundvelli ýmissa rannsókna sem varða myndun þols við notkun sýklalyfja, einkum glýkópeptíða, og áætlunarinnar um eftirlit með þoli gegn sýklalyfjum í dýrum sem hafa fengið slík lyf, og sem einkum skal framfylgt af einstaklingum sem bera ábyrgð á því að setja viðkomandi aukefni í dreifingu. Engin ástæða er til þess að endurskoða bannið þar eð framkvæmdastjórninni hafa enn sem komið er ekki borist neinar nýjar upplýsingar.

<sup>(1)</sup> Stjtið. EB L 270, 14. 12. 1970, bls. 1. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 98/19/EB (Stjtið. EB L 96, 28. 3. 1998, bls. 39).

<sup>(2)</sup> Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 97/6/EB frá 30. janúar 1997 um breytingu á tilskipun ráðsins 70/524/EBE um aukefni í fóðri (Stjtið. EB L 35, 5. 2. 1997, bls. 11).

- 7) Í varúðarskyni var einnig ákveðið 12. janúar 1998 <sup>(1)</sup> að endurnýja ekki leyfið fyrir öðru glýkópeptíði, ardasíni, fyrr en niðurstöður yfirstandandi rannsókna á avóparsíni lægju fyrir.
- 8) Framkvæmdastjórnin ráðfærði sig við vísindanefndina um fóður um það hvort takmarka beri, af brýnum ástæðum sem varða heilbrigði dýra eða manna, notkun tylósínfosfats og spíramýsíns við lækningar dýra. Eftir að hafa kannað rökstuðning Finna vegna banns á þessum makrólíðum til nota sem aukefni í fóðri lýsti nefndin yfir því í álitserð sinni frá 5. febrúar 1998 að í gögnunum kæmu ekki fram nægilegar vísbendingar þess eðlis að notkun makrólíða sem aukefna í fóðri skapaði umtalsverða áhættu fyrir heilsu manna eða dýra og að vegna skorts á nægilegum rannsóknargögnum, að því er varðar faraldursfræði og útbreiðslu baktería sem hafa þol gegn makrólíðum, væri engin ástæða til að banna umrædd efni til nota sem aukefni.
- 9) Vísindanefndin um fóður fellst hins vegar á að víðtækari notkun makrólíða sem aukefna muni, þegar til lengdar lætur, stuðla að verulega auknum valþrýstingi hvað varðar þolnar bakteríur umfram það sem yrði ef notkun makrólíða einskorðaðist við dýralækningar. Vísindanefndin fellst á að líkur aukist á því að þolnir iðrakokkar (enterococci) eða erm-pólin gen flytjist frá dýrum og yfir í menn og verði þeim mun meiri sem algengi þolinna iðrakokka í dýrum er meira. Vísindanefndin er þeirrar skoðunar að möguleikinn á að aukið umfang þols hjá dýrum geti skapað hættu fyrir menn hafi hvorki verið sannaður né afsannaður, en telur að þess megi vænta að sýnt verði fram á að slík hætta sé fyrir hendi.
- 10) Vísindanefndin vekur einnig athygli á að tylósín-þolnir iðrakokkar, sem eru einangraðir úr svínum, eru jafnframt nánast allir þolnir gagnvart erýtrómýsíní, sem er sýklalyf úr flokki makrólíða og mikilvægt til lækninga manna, einkum í meðferð gegn öndunarfarasýkingum. Nefndin kemst að þeirri niðurstöðu að jafnvel þótt víxlþol gegn linkósamíðum og streptógramínunum hafi ekki verið kannað í Finnlandi sé þol iðrakokka gegn makrólíðum, samkvæmt heimildum, oft eða í megindráttum kóðað af mismunandi erm-genum sem vekja einnig þol gegn linkósamíðum og streptógramíní B. Uppi er klínískur vandi í lækningum manna ef þeir iðrakokkar, sem hafa þol gegn makrólíðum, hafa líka verulegt þol gegn streptógramíní B.
- Tvö linkósamíð eru notuð klínískt í lækningum manna, það er að segja linkómýsín og klindamýsín. Tvö streptógramín eru mikilvæg í klínísku tilliti í lækningum manna sem síðasta úrræði í meðferð sýkinga af völdum iðrakokka með þol gegn vankómýsíní, það er að segja pristínamýsín og samsetta lyfið dalfópristín/kínúpristín.
- 11) Vísindanefndin um fóður vekur einnig athygli á því að sumar tilraunir á músum hafa leitt í ljós að flutningur í lífi (*in vivo*) á þoli gegn erýtrómýsíní frá iðrakokkum til annarra baktería er mögulegur. Hún getur þess einnig að iðrakokkar í dýrum með þol gagnvart erýtrómýsíní geti lifað í mönnum í lengri eða skemmri tíma eða makrólíðþolin gen þeirra geti flust í náttúrulega bakteríuflóru manna, einkum í bakteríur á borð við klasakokka (staphylococci) eða keðjukokka (streptococci) úr hópi A, sem lifa í mönnum, en það skapaði klínískan vanda í lækningum manna, annaðhvort beint eftir inntöku fæðu eða við genaskipti í umhverfinu, en ógerlegt er að meta hversu tíðir slíkir flutningar eru.
- 12) Í ljósi þeirra ólíku þátta, sem að framan greinir, telur framkvæmdastjórnin að nægileg rök séu fyrir banni. Forðast ber að taka þá áhættu að skerða virkni lyfja, sem eru ætluð mönnum, einkum erýtrómýsíns og ef til vill linkómýsíns, klindamýsíns, pristínamýsíns og nýja samsetta lyfsins dalfópristíns/kínúpristíns, sem verður innan skamms leyft til lækninga á mönnum, er hlýst af vali á víxlþoli sem orsakast af notkun tylósínfosfats og spíramýsíns.
- 13) Auk þessa er spíramýsín notað til lækninga manna og þol sem skapast af vali við notkun spíramýsíns sem aukefnis eykur umfang spíramýsínþols sem flust getur frá dýrum til manna og fyrir vikið yrði virkni spíramýsíns til lækninga manna minni.
- 14) Framkvæmdastjórnin bar það undir vísindanefndina um fóður hvort *E. faecium* og klasakokkar með þol gegn streptógramíní, sem hlytist af notkun virgíníamýsíns sem vaxtarhvata, væri hættulegt almannaheilbrigði nú eða gæti skapað slíka hættu ef streptógramín yrðu í framtíðinni mjög þýðingarmikil við meðhöndlun alvarlegra sýkinga í mönnum.
- 15) Eftir að hafa kannað fram komin rök komst nefndin að þeirri niðurstöðu í álitserð sinni frá 10. júlí 1998 að notkun virgíníamýsíns sem vaxtarhvata skapi ekki bráða, raunverulega hættu fyrir almannaheilbrigði í Danmörku þar eð Danmörk hefur ekki

(<sup>1</sup>) Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 97/72/EB frá 15. desember 1997 um breytingu á tilskipun ráðsins 70/524/EBE um aukefni í fóðri (Stj. tíð. EB L 351, 23. 12. 1997, bls. 55).

- lagt fram nein ný rök sem færa sönnur á að flutningur streptógramínþols eigi sér stað frá lífverum í dýrum til þeirra sem lifa í meltingarvegi manna, en það mundi í framtíðinni setja í hættu notkun lyfja sem ætluð eru mönnum. Nefndin leggur áherslu á að nú sé engin þörf á að nota streptógramín í Danmörku þar eð núverandi meðferðarúrræði gegn sýkingum af völdum iðrakokka og klasakokka reynist enn árangursrík þar.
- 16) Vísindanefndin um fóður viðurkennir að forði þolinna gena í dýrum skapi hugsanlega hættu fyrir menn. Gagnstætt framkvæmdastjórninni telur nefndin að áhættumati verði ekki við komið fyrir en fyrir liggja vísbendingar um það hversu mikið er um að þol gegn sýklalyfjum flytjist frá búpeningi.
- 17) Vísindanefndin um fóður hefur einnig áhyggjur af þróun þols gegn vankómýsíní hjá iðrakokkum og meþisillínþolnum stofnum af *Staphylococcus aureus*, en til þeirra má í stöðugt vaxandi mæli rekja spítalasmít, einkum í Bandaríkjunum og í sunnanverðri Evrópu. Þetta gæti orðið til þess að nauðsynlegt yrði að nota streptógramín sem síðasta meðferðarúrræði þegar í hlut eiga sýklar sem hafa öðlast þol gegn öðrum sýklalyfjum.
- 18) Vísindanefndin um fóður vekur í álitserð sinni ennfremur athygli á að iðrakokkar, sem eru þolin gegn virgíníamýsíní, og klasakokkar, sem eru einangraðir úr alifuglum og svínum, hafa allir víxlþol gegn pristínámýsíní, sem er notað til lækninga manna, eða samsetta lyfinu dalfópristíní/kínúpristíní sem verður innan skamms leyft til lækninga á mönnum.
- 19) Vísindanefndin bendir einnig á að flutningur *sat A-gensins*, sem veldur þoli gegn virgíníamýsíní, á sér stað í glasi (*in vitro*) milli samgena stofna af *Enterococcus faecium*. *E. faecium* með þol gegn virgíníamýsíní greindist í 22% matvæla úr svínum og í 54% matvæla úr alifuglum. Erfðaþættir, sem valda þoli gegn virgíníamýsíní, finnast í fólki en ekki er vitað hversu útbreiddir þeir eru. Tveir stofnar *E. faecium* með þol gegn virgíníamýsíní og pristínámýsíní, annar einangraður úr hollenskum bónda og hinn úr alifuglum hans, hafa sams konar erfðamörk. Jafnvel þótt ekki sé rétt að draga almennar ályktanir um flutning þolinna iðrakokka frá dýrum til manna af einstöku tilviki telur framkvæmdastjórnin þetta vísbendingu um að önnur tilvik muni staðfesta þetta þegar fram líða stundir.
- 20) Það er álit vísindanefndarinnar um fóður að Danmörk hafi í ágúst 1998 lagt fram ný og mikilvæg rök, grundvölluð á tilraunum á rottum, sem sýna fram á flutning í lífi með plasmíði á *sat A-geninu* milli samgena stofna af *E. faecium* í meltingarfærum í rottum.
- 21) Í ljósi þess sem fram hefur komið telur framkvæmdastjórnin að forðast beri að taka þá áhættu að skerðing, er hlýst af vali á víxlþoli sem orsakast af notkun virgíníamýsíní, verði á virkni lyfja, sem eru ætluð mönnum, svo sem á pristínámýsíní og nýja samsetta lyfinu dalfópristíní/kínúpristíní sem verður innan skamms leyft til lækninga á mönnum.
- 22) Hringaða fjölpeptíðið basitrasínsink er líka notað til lækninga manna, einkum við staðbundna meðferð við sýkingum í húð og slímhúð. Birtar heimildir sýna fram á að hugsanlega megi nota það í meðferð gegn vankómýsínþolnum iðrakokkum, sem skapa klínískan vanda við lækningar í mönnum. Þol, sem myndast vegna vals við notkun á basitrasínsinki sem aukefnis, eykur óhjákvæmilega forða gena sem búa yfir þoli gegn basitrasínsinki. Hundraðshluti *Enterococcus faecium*, sem hefur þol gegn basitrasínsinki, er stærri hjá kjúklingum sem fengu basitrasínsink en hjá þeim sem fengu það ekki. Þetta þol gæti flust frá dýrum til manna og skert virkni basitrasínsinks þegar það er notað sem lyf handa mönnum. Því ber að standa vörð um virkni basitrasínsinks við lækningar manna.
- 23) Samkvæmt niðurstöðum ráðstefnu Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar, sem haldin var í Berlín í október 1997, efnahags- og félagsmálanefndar Evrópusambandsins, Alþjóðadýraheilbrigðisstofnunarinnar og ráðstefnu um sýklalyfjaþol, sem haldin var í Kaupmannahöfn í september 1998, verður að telja sýklalyfjaþol gríðarlegan, flókinn og alþjóðlegan vanda. Í samræmi við tilmæli, sem voru sett fram á þessum ráðstefnum, er æskilegt að koma á laggirnar kerfi til að annast almennt eftirlit með sýklalyfjaþoli sem sprettur af notkun sýklalyfja. Þess skal freistað að sporna gegn þróun þols sem kemur upp á sjúkrahúsum, sem og hjá almenningi.
- 24) Langt er í land að lyf, sem tilheyra nýjum flokkum sýklalyfja, hljóti samþykki. Því er afar brýnt að varðveita virkni þeirra lyfja sem reynast enn virk og eru ætluð mönnum.

- 25) Einn þáttur í því að ná þessu takmarki, ásamt öðrum sem tengjast notkun lyfja handa mönnum, er að gæta þess að umfang þols í dýrum aukist ekki, einkum þegar um er að ræða þol sem gæti flust í menn, sem yrði til þess að skerða virkni lyfja til lækninga manna. Fjöldi vísindagagna sýnir fram á slíkan flutning, ekki aðeins þegar í hlut eiga lífverur, sem orsaka dýrasjúkdóma er leggjast á menn, heldur líka þegar um gístilífverur er að ræða.
- 26) Ein leið til að hindra slíkt fyrirbæri, sem kemur upp þegar sýklalyf eru gefin búpeningi, annaðhvort sem lyf eða sem aukefni í fóðri, er að leyfa ekki lengur að nota sem aukefni sýklalyf, sem eru leyfð sem lyf handa mönnum, eða sem vítað er að stuðla að vali á víxlþoli gegn sýklalyfjum, sem eru notuð til lækninga manna, þar eð gild rök hníga að því að einskorða skuli notkun slíkra efna við lækningar manna.
- 27) Í því skyni að vernda heilsu manna skal afturkalla leyfin fyrir sýklalyfin basitrasínsink, spíramýsín, virgíníamýsín og týlósínfosfat.
- 28) Á grundvelli núverandi vísinda- og tækniþekkingar virðast upplýsingarnar, sem Konungsríkið Svíþjóð lagði fram, hins vegar ekki réttlæta afturköllun leyfa fyrir sýklalyfin natríummónensín og natríumsalínómýsín, sem eru úr hópi jónófora, enda er ekkert jónófor notað um þessar mundir við lækningar dýra eða manna og efnin tvö stuðla, miðað við núverandi þekkingu, ekki að vali á víxlþoli gegn sýklalyfjum sem eru notuð til lækninga manna eða dýra.
- 29) Líta ber á bann við notkun basitrasínsinks, spíramýsíns, virgíníamýsíns og týlósínfosfats sem tímabundna varúðarráðstöfun sem hægt er að endurskoða í ljósi rannsókna sem hafa farið fram og eftirlitsáætlunarinnar sem hrint hefur verið í framkvæmd.
- 30) Á grundvelli núverandi vísinda- og tækniþekkingar virðast upplýsingarnar, sem Konungsríkið Svíþjóð lagði fram, heldur ekki réttlæta bann við notkun sýklalyfsins flavófosfólípól, sem er úr hópi fosfóglýkópeptíða, enda er ekkert efni úr sama hópi notað um þessar mundir við lækningar dýra eða manna og flavófosfólípól stuðlar, miðað við núverandi þekkingu, ekki að vali á víxlþoli gegn sýklalyfjum sem eru notuð til lækninga manna eða dýra.
- 31) Á grundvelli núverandi vísinda- og tækniþekkingar virðast upplýsingarnar, sem Konungsríkið Svíþjóð lagði fram, ekki réttlæta bann við notkun sýklalyfsins avílamýsíns, sem er úr hópi ortósómýsína, enda er ekkert efni úr sama hópi notað um þessar mundir við lækningar manna. Þessi ákvörðun verður endurskoðuð í ljósi frekari rannsókna, sem sá gerir grein fyrir er ber ábyrgð á að setja avílamýsín í dreifingu, um gangvirki þols, þróun þols í tilteknum örverum, einkum og sér í lagi *Enterococcus faecium*, og um hvers kyns víxlþol gegn evernínómýsín, sem er nú verið að þróa í því skyni að það verði samþykkt þegar fram líða stundir til lækninga manna, eða gegn öðrum efnum sem eru notuð til lækninga manna og hafa sama verkunarstað og avílamýsín.
- 32) Endurskoða verður þá ákvörðun að leyfa áfram natríummónensín, natríumsalínómýsín, flavófosfólípól og avílamýsín í ljósi niðurstaðna rannsókna um þol gegn sýklalyfjum, er fóru fram á vegum vinnuhóps sem vísindastjórnarnefndin (Scientific Steering Committee) setti á lagðimar.
- 33) Konungsríkinu Svíþjóð ber að beita löggjöf bandalagsins í heild sinni, að því er varðar aukefni í fóðri, eftir 31. desember 1998.
- 34) Aðlögunartími er þeim aðildarríkjum nauðsynlegur þar sem notkun eins eða fleiri aukefnanna, sem um getur í 1. gr., er leyfð um þessar mundir svo að þau fái lagað sig að ákvæðum þessarar reglugerðar.
- 35) Þar eð fastanefndin um fóður hefur ekki látið frá sér álitserð hefur framkvæmdastjórnin ekki getað samþykkt þau ákvæði sem hún áformaði að setja samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 23. og 24. gr. tilskipunar 70/524/EBE.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

*I. gr.*

Úr viðauka B við tilskipun 70/524/EBE skal fella brott eftirfarandi sýklalyf:

- basitrasínsink,
- spíramýsín,
- virgíníamýsín,
- týlósínfosfat.

## 2. gr.

Framkvæmdastjórnin endurskoðar fyrir 31. desember 2000 ákvæði þessarar reglugerðar á grundvelli niðurstaðna úr:

— ýmsum rannsóknum á myndun þols vegna notkunar viðkomandi sýklalyfja,

og

— áætluninni um eftirlit með þoli gegn örverum í dýrum, sem hafa fengið sýklalyf, sem einkum skal framfylgt af þeim sem bera ábyrgð á því að setja viðkomandi aukefni í dreifingu.

## 3. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á þeim degi sem hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópubandalaganna*.

Hún kemur til framkvæmda 1. janúar 1999.

Hafi aðildarríki ekki bannað, í samræmi við gildandi lög bandalagsins á þeim degi sem þessi reglugerð öðlast gildi, eitt eða fleiri sýklalyf, sem um getur í 1. gr. þessarar reglugerðar, skal notkun þessa sýklalyfs eða þessara sýklalyfja samt sem áður leyfð áfram í viðkomandi aðildarríki til 30. júní 1999.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 17. desember 1998.

*Fyrir hönd ráðsins,*

W. MOLTERER

*forseti.*