

แนวทางการดำเนินการเกี่ยวกับทะเบียนตำรับยาสำหรับสัตว์ที่มี Colistin ในสูตรตำรับ

1. ให้ยกระดับการควบคุมยาจาก “ยาอันตราย” เป็น “ยาควบคุมพิเศษ” เพื่อป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ในมนุษย์และสัตว์
2. ให้เพิกถอนทะเบียนตำรับยาสำหรับสัตว์สูตรผสมของ Colistin กับยาต้านจุลชีพอื่น เนื่องจากทำให้สัตว์ได้รับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเกิดความจำเป็น ก่อให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ อันเป็นอันตรายต่อสัตว์และมนุษย์
3. ตำรับยาเดี่ยวที่มี Colistin
 - 3.1 สูตรยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว ต้องได้ available dosage form & strength ตาม EMA หรือ UK หากไม่ตรงตาม available dosage form & strength ดังกล่าว ให้ยกเลิกทะเบียนตำรับยา
 - 3.2 สูตรยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว และตรงตาม available dosage form & strength ตามข้อ 3.1 ให้พิจารณาว่าเป็นสูตรสำหรับวิธีให้ยาแบบผสมอาหารสัตว์ หรือสำหรับละลายน้ำ และให้เลือกวิธีการให้ยาเพียงอย่างเดียว คือ “ให้ยาโดยการผสมอาหารสัตว์” หรือ “ให้ยาโดยการละลายน้ำหรือผสมอาหารเหลว”
 - 3.3 สูตรยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว และตรงตาม available dosage form & strength ตามข้อ 3.1 ซึ่งต้องมีการแก้ไขสูตรตัวยา **ไม่สำคัญ** (ถ้าจำเป็น) ให้สอดคล้องกับวิธีให้ยา ให้แนบเอกสารดังต่อไปนี้
 - 3.3.1 กรณียาสำหรับผสมอาหารสัตว์ ให้เพิ่มข้อมูล
 - ระบุชนิดของสัตว์เป้าหมาย (target species) และอาหารสัตว์ที่ใช้ อธิบายลักษณะและคุณภาพของอาหารสัตว์ที่สามารถนำ medicated premix มาผสม การศึกษา การเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ยากับอาหารสัตว์ปกติที่ใช้สำหรับ target species (Compatibility)
 - ระบุกระบวนการและขั้นตอนการผสม ปริมาณของ medicated premix ใน medicated feed ให้ระบุเป็น mg/kg ของอาหารสัตว์ ซึ่งต้องสอดคล้องกับขนาดยา mg/kg body weight
 - แสดงหลักฐานว่า medicated premix และ medicated feed มีการผสมเป็นเนื้อเดียวกัน (ตามประกาศของกรมปศุสัตว์)
 - กำหนด The higher and lower levels ของตัวยาสำคัญใน medicated feed ตาม dose ของยา
 - แนบผลการ Identification และการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ ใน intermediated medicated feed และ final medicated feed
 - การศึกษาความคงสภาพของตัวยาสำคัญ ใน medicated feed ในกรณีที่มีการระบุอายุของยาหลังจากผสมในอาหารสัตว์

3.3.2 กรณียาละลายน้ำ Powder for oral solution หรือ Concentrated solution ให้
เพิ่มข้อมูล

- คุณสมบัติของตำรับยาและน้ำที่เหมาะสมแก่การละลาย เช่น ค่า pH ที่เหมาะสม หรือ สารต่างๆที่ไม่ควรอยู่ในน้ำที่ใช้ผสมยา (อาจได้จากการศึกษาการละลายของยาตาม ขนาดการใช้ยาในน้ำ เช่น น้ำประปา น้ำ pH ต่างๆหรือแสดง reference)

3.4 การแก้ไขเอกสารกำกับยา

3.4.1 ข้อบ่งใช้

แก้ไขข้อบ่งใช้ของยาเดี่ยวสำหรับสัตว์ที่มี Colistinหรือเกลือของ Colistin ในสูตรตำรับ ดังนี้
ใช้รักษา (Treatment and metaphylaxis) การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหารที่เกิดจากเชื้อ
Escherichia coli ที่ไวต่อยา colistin ทั้งนี้ต้องมีการตรวจพบการติดเชื้อในฝูงสัตว์ก่อนการให้การรักษาด้วยยานี้

Treatment and metaphylaxis of enteric infections caused by non-invasive
Escherichia coli susceptible to colistin.

The presence of the disease in the flock should be established before
metaphylactic treatment.

3.4.2 ชนิดสัตว์

แก้ไขชนิดสัตว์ให้สอดคล้องกับวิธีการให้ยา ตามเอกสารอ้างอิงที่แนบมาทั้งนี้ต้องไม่มากกว่า
ชนิดสัตว์ที่ CODEX กำหนดไว้ได้แก่ โค ไก่ ไก่วง แพะ แกะ หมู กระต่าย

3.4.3 ระยะเวลาหยุดยา

แก้ไขระยะเวลาหยุดยา ของตำรับยาที่ให้โดยการกิน เป็น
เนื้ออย่างน้อย 1 วัน ไช้ 0 วัน นม 0 วัน

3.4.4 ขนาดและวิธีการใช้สำหรับกรณีผสมอาหารสัตว์ให้เพิ่มข้อความดังนี้

- คำแนะนำในการผสม “เพื่อให้แน่ใจว่าการกระจายตัวของผลิตภัณฑ์ยาอย่างทั่วถึง
ควรรนำพรีมิกซ์ผสมเข้ากับปริมาณอาหารจำนวนหนึ่งก่อนการผสมลงในอาหารทั้งหมด”
- “ในกรณีที่ให้ยาสำเร็จรูปไม่เกิน 2 กิโลกรัมผสมกับอาหารสัตว์จำนวน 1 ตัน ให้ผสม
ยานี้ในสถานที่ผลิตอาหารสัตว์ที่มี GMP และ HACCP หรือสถานที่ซึ่งได้รับการรับรองว่าสามารถผสมยาในอาหารสัตว์
ในขนาดที่ต่ำกว่า 2 kg/ton ได้เท่านั้น”

แนวทางการแจ้งข้อมูลในเอกสารกำกับยา

NAME OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

PHARMACEUTICAL FORM

Premix for medicated feeding stuff

Granulated brown powder

Target species

.....

The indication

Treatment and metaphylaxis of enteric infections caused by non-invasive *E.coli* susceptible to colistin.

The presence of disease in the herd should be established before metaphylactic treatment.

Contraindications

Add, to all products:

Do not use in horses, particularly in foals, since colistin, due to a shift in the gastrointestinal microflora balance could lead to the development of antimicrobial associated colitis (Colitis X), typically associated with *Clostridium difficile*, which may be fatal.

Special warnings for each target species

Add, to all products:

Colistin exerts concentration-dependent activity against Gram-negative bacteria. Following oral administration high concentrations are achieved in the gastrointestinal tract, i.e. the target site, due to the poor absorption of the substance. These factors indicate that a longer duration of treatment than the one indicated in section 4.9, leading to unnecessary exposure, is not recommended.

Special precautions for use Special precautions for use in animals

Add, to all products:

Do not use colistin as a substitute for good management practices.

Colistin is a last resort drug in human medicine for treatment of infections caused by certain multi-drug resistant bacteria. In order to minimise any potential risk associated with widespread use of colistin, its use should be limited to treatment or treatment and metaphylaxis of diseases, and should not be used for prophylaxis.

Whenever possible, colistin should only be used based on susceptibility testing.

Use of the product deviating from the instructions given in the SPC may lead to treatment failures and increase the prevalence of bacteria resistant to colistin.

Amounts to be administered and administration route

Add, to all products,

-Treatment duration should not exceed 7 days.

-Duration of treatment should be limited to the minimum time necessary for the treatment of the disease.

-The intake of medicated feed depends on the clinical condition of the animals. In order to obtain the correct dosage the concentration of colistin has to be adjusted accordingly. Carefully calculate the average bodyweight to be treated and the average daily feed consumption before each treatment.

The medicated feed should be the only source of feed for the animals for the entire duration of the treatment period.

To calculate the exact dosage of the veterinary medicinal product, the following formula can be used:

$$\frac{150 \text{ mg of veterinary medicinal product/kg bodyweight /day} \times \text{Average pig bodyweight (kg)}}{\text{Average daily feed intake (kg/animal)}} = \frac{\text{mg of veterinary medicinal product}}{\text{per kg of feed}}$$

To ensure a correct dosage body weight should be determined as accurately as possible to avoid underdosing.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Intestinal antiinfectives, antibiotics ATCvet code: QA07AA10