

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Coliplus 2 000 000 IE/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser für Rinder, Schafe, Schweine und Hühner

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zusammensetzung von 1 ml:

Wirkstoff:

Colistin (als Colistinsulfat) 2 MIE (entsprechend 83,33 mg)

Sonstige Bestandteile:

Benzylalkohol (E1519)	10 mg
Dinatriumedetat	0,1 mg
Sonstige Bestandteile qs ad	1 ml

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser.
Klare gelbbraune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Rind (Kalb), Schaf (Lamm), Schwein und Huhn

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Therapie und Metaphylaxe von gastrointestinalen Infektionen durch nicht invasive *E. coli*, die gegenüber Colistinempfindlich sind.

Das Vorliegen einer Erkrankung in der Herde sollte vor Einleitung einer metaphylaktischen Behandlung festgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber Polypeptid-Antibiotika oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Resistenzen gegenüber Polymyxinen.

Bei Pferden, insbesondere Fohlen, nicht anwenden, da Colistin aufgrund einer Störung des Gleichgewichts der Magen-Darm-Flora zur Entwicklung einer durch Antimikrobiotika bedingten und möglicherweise tödlich verlaufenden Colitis (Colitis X), typischerweise bedingt durch *Clostridium difficile*, führen könnte.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Die Anwendung dieses Tierarzneimittels sollte entsprechend den Ergebnissen eines Antibiogramms unter Berücksichtigung einschlägiger offizieller bzw. nationaler Vorgaben zum Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen erfolgen.

Colistin übt eine konzentrationsabhängige Wirkung gegen gramnegative Bakterien aus. Aufgrund der schlechten Resorption des Stoffs werden nach oraler Verabreichung hohe Colistinkonzentrationen im Gastrointestinaltrakt, d. h. in der Zielregion, erreicht. Diese Faktoren weisen darauf hin, dass eine längere Behandlungsdauer als die in Abschnitt 4.9 angezeigte, welche zu einer unnötigen Exposition führt, nicht zu empfehlen ist.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

4.5i Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels (antimikrobiell wirksame Substanz) bei Geflügel sind die Vorgaben der Verordnung der Kommission (EG) 1177/2006 sowie der nachfolgenden nationalen Umsetzungsvorschriften zu beachten.

Bei neugeborenen Tieren sowie Tieren mit schweren Magen-Darm- und Nierenfunktionsstörungen kann die Resorption von Colistin erhöht sein. Es kann zu neuro- und nephrotoxischen Erscheinungen kommen.

Wenden Sie Colistin nicht als Ersatz für gute Behandlungspraktiken an.

Colistin ist in der Humanmedizin ein Reserveantibiotikum zur Behandlung von durch bestimmte multiresistente Bakterien verursachten Infektionen. Um etwaige potenzielle Risiken im Zusammenhang mit der weitverbreiteten Anwendung von Colistin zu minimieren, sollte seine Anwendung auf die

Behandlung bzw. die Behandlung und Metaphylaxe von Erkrankungen beschränkt und das Arzneimittel nicht für die Prophylaxe angewendet werden.

Wann immer möglich sollte Colistin ausschließlich auf der Grundlage von Empfindlichkeitstests angewendet werden.

Eine von der Gebrauchsanweisung in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann zu Behandlungsfehlschlägen führen und die Prävalenz von Bakterien, die gegen Colistin resistent sind, erhöhen.

4.5ii Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Polymyxinen bei Colistin sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Bei der Handhabung bzw. Verabreichung des Tierarzneimittels wird das Tragen von undurchlässigen Handschuhen empfohlen.

Bei der Handhabung des Tierarzneimittels darf nicht gegessen, getrunken oder geraucht werden.

Bei versehentlichem Augenkontakt ist gründlich mit Wasser zu spülen und unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und das Etikett vorzuzeigen.

Nach der Anwendung Hände waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Keine bekannt.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode ist bei den Zieltierarten nicht belegt. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels (antimikrobiell wirksame Substanz) bei Geflügel sind die Vorgaben der Verordnung der Kommission (EG) 1177/2006 sowie der nachfolgenden nationalen Umsetzungsvorschriften zu beachten.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nach oraler Anwendung von Colistinsulfat sind Wechselwirkungen mit Anästhetika und Muskelrelaxantien im Einzelfall nicht auszuschließen. Kombinationen mit Aminoglykosiden und

Levamisol sind zu vermeiden. Die Wirkungen von Colistinsulfat können durch zweiwertige Kationen (Eisen, Calcium, Magnesium) sowie durch ungesättigte Fettsäuren und Polyphosphate antagonisiert werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Zur oralen Verabreichung.

Bei Kälbern, Lämmern und Schweinen beträgt die empfohlene Dosis 100 000 IU Colistin pro Kilogramm Körpergewicht täglich für 3-5 Tage in Folge. Die empfohlene Tagesdosis sollte in zwei Dosen geteilt werden, falls das Tierarzneimittel direkt in das Maul des Tieres zu verabreichen ist.

Bei Geflügel beträgt die empfohlene Dosis 75 000 IU Colistin pro Kilogramm Körpergewicht täglich für 3-5 Tage in Folge.

Zum Eingeben über das Trinkwasser

Die Aufnahme von medikiertem Wasser hängt von den physiologischen und klinischen Gegebenheiten bei den zu behandelnden Tieren ab. Um die richtige Dosierung zu erhalten, muss die Konzentration von Colistin entsprechend angepasst werden. Vor jeder Behandlung sind die zu behandelnde Gesamtkörpermasse und die gesamte tägliche Wasseraufnahme genau zu berechnen. Das medikierte Wasser ist täglich unmittelbar vor der Bereitstellung frisch zuzubereiten.

Während der gesamten Medikationsperiode darf den Tieren neben dem medikierten Wasser keine andere Trinkwasserquelle zugänglich sein.

Die genaue Dosierung lässt sich anhand folgender Formel berechnen:

$$\begin{array}{l} \text{.....ml Coliplus} \\ \text{pro kg Körpergewicht und } x \text{ Tag} \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{Durchschnittliches} \\ \text{Körpergewicht (kg)} \\ \hline \end{array} \quad = \begin{array}{l} \text{.....ml Coliplus} \\ \text{pro Liter Trinkwasser} \end{array}$$

Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (l/Tier)

- Verabreichung ohne Dosierpumpe:

Die berechnete Menge des Tierarzneimittels wird an 3 aufeinander folgenden Tagen für eine Behandlungsperiode von jeweils 24 Stunden in einem Tank verteilt bereitgestellt. Dazu wird Coliplus einer Trinkwassermenge zugemischt, die der von den Tieren während der Behandlungsperiode (24 Stunden) aufgenommenen Trinkwassermenge entspricht. Die zugemischte Menge Colistin ist dabei so zu bemessen, dass die in IE Colistin pro kg Körpergewicht vorgegebene Dosierung erreicht wird. Dabei ist in folgenden Schritten vorzugehen:

Aus der vorgegebenen Dosierung und dem Gesamtgewicht der zu behandelnden Tiere wird zunächst die erforderliche Menge Wirkstoff berechnet. Aus dieser wird dann die erforderliche Menge des Tierarzneimittels ermittelt.

Außerdem wird die von den zu behandelnden Tieren innerhalb von 24 Stunden durchschnittlich aufgenommene Wassermenge ermittelt.

Für die Berechnungen können folgende Formeln verwendet werden:

- 1) Berechnung der täglich erforderlichen Menge Tierarzneimittel-Konzentrat (V):

$$V \text{ (ml)} = (\text{Tägliche Dosierung in IE/kg KG} \times \text{Gesamtgewicht der zu behandelnden Tiere}) / 2.000.000 \text{ IE}$$
- 2) Berechnung der täglich bereitzustellenden Trinkwassermenge (Q_{Wasser}):

$$Q_{\text{Wasser}} \text{ (Liter)} = (\text{Durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme des Einzeltieres}) \times (\text{Anzahl der zu behandelnden Tiere})$$
 - Verabreichung über eine Dosierpumpe

Die berechnete Menge des Tierarzneimittels wird an 3 aufeinander folgenden Tagen über eine Behandlungsperiode von jeweils 24 Stunden bereitgestellt.

Mit Hilfe einer Dosierpumpe wird eine Stammlösung in einer vorab festgelegten Konzentration dem Trinkwasser zugegeben. Das Fördervolumen der Pumpe ist konstant, aber die Trinkhäufigkeit hängt von der Flussrate des Kreislaufs ab. Die Flussrate (F) durch die Pumpe wird in Prozent angegeben. Wird das Präparat mit Hilfe eines automatischen Trinkwassersystems eingegeben, müssen Volumen und Konzentration der Stammlösung berechnet werden. Dabei ist in folgenden Schritten vorzugehen:

- 1) Berechnung der bei jeder Verteilung erforderlichen Menge Tierarzneimittel-Konzentrat (V):

$$V \text{ (ml)} = (\text{Tägliche Dosierung in IE/kg KG} \times \text{Gesamtgewicht der zu behandelnden Tiere}) / 2.000.000 \text{ IE}$$
- 2) Berechnung der Konzentration im Trinkwasser (C):

$$C \text{ (ml/l)} = V / \text{Gesamte von den Tieren innerhalb von 24 Stunden aufgenommene Wassermenge}$$
- 3) Berechnung des Volumens der Stammlösung (V_{Stammlösung}):

$$V_{\text{Stammlösung}} \text{ (Liter)} = \text{Gesamte von den Tieren innerhalb von 24 Stunden aufgenommene Wassermenge} \times F$$
- 4) Berechnung der Konzentration der Stammlösung (C_{Stammlösung}):

$$C_{\text{Stammlösung}} \text{ (ml/l)} = C / F$$

3.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Keine.

4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: Kälber, Lämmer, Schweine, Geflügel: 1 Tag

Eier: 0 Tage

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiinfektiva, Antibiotika.

ATCvet-Code: QA07AA10

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Bei Colistin handelt es sich um ein zur Gruppe der Polymyxine zählendes Polypeptid-Antibiotikum. Colistin übt eine konzentrationsabhängige Wirkung gegen gramnegative Bakterien aus. Aufgrund der schlechten Resorption des Stoffs werden nach oraler Verabreichung hohe Colistinkonzentrationen im Gastrointestinaltrakt, d. h. in der Zielregion, erreicht.

Colistin wirkt auf empfindliche Bakterienstämme dadurch bakterizid, dass es die bakterielle Zytosplasmamembran angreift und dabei die Zellpermeabilität verändert; in der Folge kommt es zu einem Austritt intrazellulärer Bestandteile. Colistin wirkt bakterizid und ist in erster Linie wirksam gegen verschiedene gramnegative Erreger, darunter Enterobacteriaceae und insbesondere *Escherichia coli*. Colistin besitzt praktisch keine Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien und Pilze.

Grampositive Keime besitzen eine natürliche Resistenz gegenüber Colistin. Dies gilt auch für einige Arten gramnegativer Bakterien, wie z. B. *Proteus* und *Serratia*. Erworbene Resistzenzen gramnegativer Darmbakterien gegenüber Colistin sind hingegen selten und werden als Einschrittmutation erklärt.

In vitro wurde die Empfindlichkeit folgender Erreger gegenüber Colistin bestimmt: aus Schweinen isolierte Stämme von *Escherichia coli* sowie aus Geflügel isolierte Stämme von *Escherichia coli*. Dabei fanden sich folgende MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte:

	MHK ₅₀	MHK ₉₀
<i>Escherichia coli</i> aus Schweinen	0,19 µg/ml	4,0 µg/ml
<i>Escherichia coli</i> aus Geflügel	0,25 µg/ml	0,38 µg/ml

Nach dem NCCLS-Standard liegt die Grenzkonzentration, oberhalb derer Erreger als gegenüber Colistin resistent eingestuft werden, bei 16 µg/ml. Die Empfindlichkeit von *Escherichia coli* bei Rindern und Schafen ist mit der Empfindlichkeit der aus Schweinen und Geflügel isolierten Erreger vergleichbar. Diese Werte stammen aus dem Jahr 2006.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Colistin wird aus dem Magen-Darm-Trakt in nur sehr geringem Maße resorbiert. Im Gegensatz zu den sehr niedrigen Colistinkonzentrationen im Serum und den Geweben finden sich in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts hohe und anhaltende Konzentrationen.

Es wird keine nennenswerte Metabolisierung beobachtet.

Colistin wird fast ausschließlich mit den Fäzes ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol

Dinatriumedetat/Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 60 Tage

Haltbarkeit nach Verdünnen in Waasser: 24 Stunden .

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Unter 25°C lagern

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Beschaffenheit des Behältnisses:

Weiße Behältnisse aus HDPE mit Originalitätssiegel aus Aluminium und Schraubverschluss aus HDPE

Packungsgrößen: 250 ml, 1 Liter und 5 Liter.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSHABER

DIVASA - FARMAVIC, S.A.

Ctra. Sant Hipòlit, km 71

E-08503 GURB - VIC

Barcelona (Spanien)

Tel.: + 34 93 886 01 00

Fax: + 34 93 886 01 31

8. ZULASSUNGNUMMER(N)

BE-V360184

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Erstzulassung: 21/01/2010

Datum der Verlängerung der Zulassung: 23/10/2014

10. STAND DER INFORMATION

09/09/2015