

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

COLIVET SF 500, 500.000 UI/ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Par ml :

Substance active :

Sulfate de colistine équivalent à 500.000 UI.

Excipients :

Parahydroxybenzoate de méthyle 2,0 mg – Parahydroxybenzoate de propyle 0,2 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Veaux (pré-ruminants et ruminants) et porcs.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Veaux (pré-ruminants et ruminants) et porcs

Traitement des infections systémiques causées par les germes sensibles à la colistine, en particulier *Escherichia coli* et *Salmonella spp.*, sous réserve de l'obtention de concentrations efficaces dans le site infectieux.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une insuffisance rénale sévère accompagnée d'anurie ou d'oligurie.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Une résistance croisée a été mise en évidence entre la colistine et les différentes polymyxines.

L'utilisation du produit doit être soigneusement étudiée lorsque les antibiogrammes ont montré une résistance à d'autres polymyxines, car son efficacité peut être réduite.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du produit devrait être basée sur l'identification et les tests de sensibilité du ou des pathogène(s) cible(s). Si cela n'est pas possible, le traitement devrait être basé sur des informations épidémiologiques et la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau de l'exploitation, ou au niveau local/régional.

L'utilisation du produit devrait être conforme aux politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales.

Un antibiotique présentant un risque plus faible de sélection de la résistance aux antimicrobiens (catégorie AMEG inférieure) devrait être utilisé pour le traitement de première intention lorsque l'antibiogramme suggère l'efficacité probable de cette approche.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

- Toutes les précautions nécessaires doivent être prises pour éviter une auto-injection.
- En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

La substance active, le sulfate de colistine, est persistante dans les sols.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

De rares cas d'accidents néphrologiques et neurologiques ont été signalés. La colistine étant néphrotoxique, des troubles associés peuvent apparaître chez des animaux présentant une insuffisance rénale.

Les autres manifestations (digestives et d'irritation locale) ne présentent jamais un caractère de gravité et sont signalées très rarement.

En cas de réaction allergique au traitement, celui-ci doit être arrêté et un traitement symptomatique (oxygène, adrénaline, antihistaminique) instauré. Des réactions allergiques sont signalées très rarement.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Des études menées sur des animaux de laboratoire lors d'une administration parentérale ont montré des effets foetotoxiques de la colistine.

La sécurité du médicament n'a pas été évaluée chez les espèces cibles pendant la gestation.

L'utilisation du médicament dépendra de l'évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'activité de la colistine diminue en présence d'ions calcium. On évitera de mélanger le médicament vétérinaire avec des solutions contenant des ions calcium.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie intramusculaire.

Veaux et porcs : 50.000 UI de sulfate de colistine par kg de poids vif (soit 1 ml par 10 kg de poids vif), par 24 h, pendant 3 jours. Le traitement ne dépassera pas 5 jours.

Pour assurer un dosage correct et éviter un sous-dosage, le poids corporel devrait être déterminé aussi précisément que possible.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

En cas de surdosage, les polymyxines provoquent un blocage neuromusculaire, non-réversible par la néostigmine ou le calcium.

4.11 Temps d'attente

Veaux : viande et abats : 26 jours.

Porcs : viande et abats : 21 jours.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : antibiotique de la famille des polymyxines.

Code ATCvet : QJ01XB01

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La colistine est un antibiotique de structure polypeptidique cationique et appartenant au groupe des polymyxines.

La colistine exerce une action bactéricide concentration-dépendante vis-à-vis de nombreux germes Gram-négatifs, du fait de la présence de lipopolysaccharide (LPS) dans la paroi de ceux-ci.

La cible de la colistine est une interaction directe avec le lipide A, un des constituants des lipopolysaccharides, servant d'ancrage lipophile du LPS dans la membrane externe de la cellule bactérienne. Il s'ensuit une modification de la perméabilité de la membrane cellulaire et la perte de constituants solubles de la cellule bactérienne.

Les espèces considérées comme sensibles à la colistine incluent : les bactéries Gram-négatives telles que *Escherichia coli* et *Salmonella spp.*

Les bactéries Gram-positives, ainsi que *Proteus spp.* et *Serratia spp.* sont naturellement résistantes.

Données de sensibilité :

Escherichia coli :

D'après les sources belges (DGZ 2019, ARSIA 2020), la résistance à *E. coli* est comme suit : chez des veaux de 1,5% (ARSIA 2020, n=3576) à <15% (DGZ 2019, n=825), chez les porcs aux alentours de 10% (DGZ 2019, n=314).

Salmonella spp. :

Les rapports belges indiquent de très faibles niveaux de résistance chez les veaux et porcs: de 0% (ARSIA 2020, n=743) à <5% (DGZ 2019, n=138).

Pour le sulfate de colistine, les valeurs seuils EUCAST (version 12.0, 01/2022) pour les

Entérobactéries sont :

Susceptible ≤ 2 µg/ml et résistante > 2 µg/ml.

Le mécanisme principal de résistance à la colistine se retrouvant chez les Entérobactéries revient à des modifications dans des enzymes modifiant le LPS des bactéries ou dans des régulateurs de ce mécanisme. Cela peut se profiler sous forme de mutations de gènes chromosomiaux, ou de l'ajout de protéines suite à l'acquisition d'un plasmide encodant une protéine intervenant dans le métabolisme du LPS.

La résistance acquise d'*E. coli* à la colistine est essentiellement conférée par mutations chromosomiques mais la résistance horizontalement transférable médiée par plasmides a été mise en évidence dans des isolats à la fois humains et animaux et pourrait se propager rapidement. Cette dernière est transmise par le gène MCR-1 qui code pour une phosphoéthanolamine transférase liée à la membrane qui confère probablement la résistance par un lipide A modifié. Des gènes de résistance liés ont été mis en évidence dans de nombreux isolats, ce qui favorise une co-sélection.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez le veau :

Après injection intramusculaire de 50.000 UI de colistine/kg de poids vif toutes les 24 heures, on constate que la distribution et l'élimination de la colistine sont le mieux décrites par un modèle bi-compartimental et on observe les valeurs suivantes pour les principaux paramètres pharmacocinétiques :

$C_{p_{max}}$ (µg/ml) : 2,8 (2,31 – 3,30 : intervalle de confiance de 95 %)

T_{max} (min) : 39,38 (24,48 – 54,27 : intervalle de confiance de 95 %)

$t_{1/2\text{ el}\alpha}$ (h) : 2,44 (2,05 – 2,82 : intervalle de confiance de 95 %) – phase d'élimination rapide.

$t_{1/2\text{ el}\beta}$ (h) : 19,41 (15,15 – 23,68 : intervalle de confiance de 95 %) – phase d'élimination lente.

$AUC_0 - \infty$ (ng.h/ml) : 18537,94 (16365,8 – 20170,81 : intervalle de confiance de 95 %)

La concentration plasmatique est de 0,12 µg/ml, 24 heures après l'injection (au moment de l'injection suivante).

Le rein est l'organe principal d'accumulation de la colistine.

Les valeurs atteintes dans le tractus gastro-intestinal ne sont pas connues.

Chez le porc :

Après injection intramusculaire de 50.000 UI de colistine/kg de poids vif toutes les 24 heures, on constate que la distribution et l'élimination de la colistine sont le mieux décrites par un modèle bi-compartimental et on observe les valeurs suivantes pour les principaux paramètres pharmacocinétiques :

$C_{p_{max}}$ (µg/ml) : 2,71 (2,19 – 3,23 : intervalle de confiance de 95 %)

T_{max} (min) : 26,25 (20,44 – 32,06 : intervalle de confiance de 95 %)

$t_{1/2\text{ el}\alpha}$ (h) : 1,7 (1,5 – 1,9 : intervalle de confiance de 95 %) – phase d'élimination rapide.

$t_{1/2\text{ el}\beta}$ (h) : 10,74 (7,57 – 13,9 : intervalle de confiance de 95 %) – phase d'élimination lente.

$AUC_0 - \infty$ (ng.h/ml) : 11798,99 (10515,02 – 13082,96 : intervalle de confiance de 95 %)

La concentration plasmatique est de 0,05 µg/ml, 24 heures après l'injection (au moment de l'injection suivante).

Le rein est l'organe principal d'accumulation de la colistine.

Les valeurs atteintes dans le tractus gastro-intestinal ne sont pas connues.

Propriétés environnementales

La substance active, le sulfate de colistine, est persistante dans les sols.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Chlorure de sodium

Parahydroxybenzoate de méthyle

Parahydroxybenzoate de propyle

Propylène glycol

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 14 jours, à l'abri de la lumière, après la date du premier prélèvement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Protéger de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons en verre brun (type II) multidoses, de 100ml, bouchons en élastomère bromobutylique et capsules en aluminium naturel.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ce médicament doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Prodivet pharmaceuticals sa/nv
Hagbenden 39C
4731 Eynatten
Belgique
Tél : 0032 (0)87 85 20 25
Email : info@prodivet.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V496577

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20/04/2016
Date du dernier renouvellement : 25/08/2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

20/09/2022

Sur prescription médicale vétérinaire.