

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

COLISTINE SULFAAT 1MIO I.E./ml. Oplossing voor injectie voor kalf.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel:

Colistinesulfaat 1.000.000 I.E. per ml.

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Kalf

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Behandeling van infecties veroorzaakt door aan colistine gevoelige kiemen, in het bijzonder *Escherichia coli*, rekening houdend met de farmacokinetische eigenschappen van het antibioticum waarbij werkzame concentraties ter hoogte van de plaats van infectie dienen bereikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij nierinsufficiëntie omdat hierdoor de eliminatiehalfwaardetijd verlengd wordt en nefrotoxiciteit kan optreden.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Zie 4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik en 4.3 Contra-indicaties.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

De toediening moet zeer voorzichtig gebeuren bij heel jonge dieren met onvoldoende ontwikkelde nierfunctie.

De gevoeligheid voor het diergeneesmiddel onder de doelstammen kan variëren. Een antibiogram kan vereist zijn voor de behandeling.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

In geval van accidentele zelf-injectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Zo'n 40% van de behandelde dieren vertoont bijwerkingen in de vorm van: licht tot matig oedeem, lichte pijn en plaatselijke warmteontwikkeling op de plaats van injectie.

Polymyxines zijn zeer nefrotoxisch en dienen NIET gebruikt te worden via de parenterale weg in geval van nierinsufficiëntie.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Niet van toepassing.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De activiteit van colistine vermindert in aanwezigheid van calcium.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Kalf: 50.000 I.E./kg (eq. met 1 ml per 20 kg lgw.), tweemaal per dag, gedurende maximaal 3 dagen. De aanbevolen dosis niet overschrijden.

De oplossing moet intramusculair (alternerend) ingespoten worden.

Zorg dat het dier goed geïmmobiliseerd is tijdens het inspuiten.

Ten einde een correcte dosering te verzekeren dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden om onderdosering te vermijden.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antiodota), indien noodzakelijk

Symptomen van neurologische toxiciteit kunnen verschijnen bij het toedienen van te hoge dosissen: ataxie en apathie treden op binnen de 2 uren na de behandeling. Er bestaat ook een risico op curariserende effecten welke niet door calcium geantagoniseerd worden.

Neuromusculaire blokkage, veroorzaakt door polymixines, kan niet opgeheven worden door neostigmine.

Apathie en respiratoire insufficiëntie werden waargenomen bij het kalf.

Bij het optreden van deze symptomen: de behandeling onmiddellijk stopzetten.

4.11 Wachtijd

Vlees en slachtafval: 62 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica.

ATCvet-code: QJ01XB01.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Het diergeneesmiddel is een smal-spectrum antibioticum behorende tot de polymyxines, die gekarakteriseerd worden door hun snelle bactericide werking tegenover voornamelijk gram-negatieve micro-organismen, zoals *Escherichia coli*. Colistine is een oppervlakte-actieve stof die lipofiele en lipofobe groepen bevat. Het interageert sterk met de fosfaatgroepen van de fosfolipiden in de bacteriële celmembraan waardoor het de permeabiliteit en de functie van de celmembraan vernietigt. Hierdoor lekken purines en pyrimidines uit de bacteriën. Effectieve lysis van de bacteriën kan eveneens optreden. Polymyxines werken zowel gedurende de rustfase als tijdens de actieve vermenigvuldigingsfase van de bacteriën.

Chromosomale resistentie ten opzichte van colistine is zeldzaam en ontwikkeld zich slechts zeer langzaam. Plasmide-geïnduceerde resistentie kon tot op heden niet worden aangetoond.

Vermits de werking van colistine afhankelijk is van de hoeveelheid lipopolysacchariden in de bacteriële celmembraan kan een daling van de antimicrobiële activiteit, ten dele, te verklaren zijn door een verlaagde hoeveelheid polyonverzadigde vetzuren in de lipopolysacchariden.

Herhaalde blootstelling aan subinhibitorische concentraties resulteert niet dikwijls in de ontwikkeling van resistentie. Indien resistentie werd verworven verliep dit meestal in een facultatief één-stap patroon. Mutanten keren, in afwezigheid van colistine, gemakkelijk terug naar hun oorspronkelijke gevoeligheid.

Omwille van het werkingsmechanisme is volledige kruisresistentie met andere polymixines steeds te verwachten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Kalf:

Na een intramusculaire injectie van de aanbevolen dosis (50.000 I.E./kg levend gewicht of 0,5 ml per 10 kg) van het diergeneesmiddel bij runderen was colistine reeds duidelijk aantoonbaar in het plasma op het eerste meetpunt (15 minuten). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bedroeg 2.17 $\mu\text{g/ml}$. Gemiddeld werd 0.6 uur na de toediening de hoogste concentratie gemeten (T_{max}).

De eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedroeg 4,7 uur.

Herhaalde injecties geven geen aanleiding tot accumulatie van colistine in het plasma.

De gemiddelde gemeten plasmaconcentratie voor een volgende injectie of 12 uur na een vorige injectie (C_{\min}) bedroeg 0.31 $\mu\text{g/ml}$.

De belangrijkste hogervermelde farmacokinetische parameters werden samengevat in de onderstaande tabel:

<i>Parameter</i>	<i>Gemiddelde waarde</i>	<i>Range (min, max)</i>
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.17	1.06 – 2.83
C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	0.31	0.20 – 0.50
T_{\max} (hr)	0.6	0.3 – 1.0
$t_{1/2}$ (hr)	5.2	3.9 – 8.7
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	11.85	8.0 – 15.8

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natrium chloride

Natrium methylparahydroxybenzoaat

Natrium propylparahydroxybenzoaat

Water voor injectie.

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3,5 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2 °C - 8 °C).

Bescherm tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Amberkleurige, glazen flacons (type II) met 40 en 100 ml, afgesloten met bromobutyl stoppen en aluminium caps.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

V.M.D. n.v.

Hoge Mauw 900

B-2370 Arendonk.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V134391

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 10/06/1986

Datum van laatste verlenging: 20/02/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/02/2019

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Afleveringswijze: Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.