

BD/2015/REG NL 102303/zaak 464584

DE STAATSSECRETARIS VAN ECONOMISCHE ZAKEN,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Divasa Farmavic S.A. te Gurb-Vic, Barcelona d.d. 24 april 2015 tot wijziging van de registratie van het diergeneesmiddel **COLIPLUS 2.000.000 IE/ml**, registratienummer **REG NL 102303**;

Gelet op artikel 2.19 van de Wet dieren;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van het diergeneesmiddel **COLIPLUS 2.000.000 IE/ml**, ingeschreven onder nummer **REG NL 102303**, zoals aangevraagd d.d. 24 april 2015, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **COLIPLUS 2.000.000 IE/ml**, ingeschreven onder nummer **REG NL 102303** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. Het gewijzigde etiket en, in voorkomend geval, de gewijzigde bijsluiter behorende bij het diergeneesmiddel **COLIPLUS 2.000.000 IE/ml**, ingeschreven onder nummer **REG NL 102303** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. De fabrikant dient binnen zes maanden na het verstrekken van de gewijzigde beschikking, de bestaande voorraad (met ongewijzigde productinformatie) af te leveren.
5. Deze beschikking treedt heden in werking.

DE STAATSSECRETARIS VAN ECONOMISCHE ZAKEN,

voor deze:

Utrecht, 15 oktober 2015

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping letters and flourishes, likely representing the name F. Verheijen.

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

COLIPLUS 2.000.000 IE/ml, concentraat voor orale oplossing voor gebruik in drinkwater voor rundvee, schapen, varkens en kippen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per 1 ml:

Werkzaam bestanddeel:

Colistine (als colistinesulfaat)	2 MIE (overeenkomend met 83,33 mg)
----------------------------------	------------------------------------

Hulpstoffen:

Benzylalcohol (E1519)	10 mg
Dinatriumedetaat	0,1mg
Hulpstoffen qs.	1 ml

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor orale oplossing, voor gebruik in drinkwater.
Heldere, geelbruine oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldierssoorten

Rund (kalveren), schaap (lammeren), varken en kip

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoorten

Behandeling en koppeltherapie van maagdarminfecties veroorzaakt door niet-invasieve voor colistine gevoelige *E. coli*.

De aanwezigheid van deze ziekte in de groep dieren dient te worden vastgesteld voordat koppeltherapie plaatsvindt

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor polypeptide-antibiotica of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij resistentie tegen het polymyxine.

Niet gebruiken bij paarden, met name niet bij veulens, aangezien colistine, vanwege een balansverschuiving in de gastro-intestinale microflora, kan leiden tot de ontwikkeling van met antimicrobiële middelen geassocieerde colitis (Colitis X), doorgaans geassocieerd met *Clostridium difficile*, wat fataal kan zijn.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Gebruik van het diergeneesmiddel dient te worden gebaseerd op gevoeligheidstesten, rekening houdend met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Colistine vertoont concentratieafhankelijke activiteit tegen gramnegatieve bacteriën. Na orale toediening worden hoge concentraties bereikt in het maag-darmkanaal, d.w.z. op de doelplaats, vanwege de slechte absorptie van de stof. Deze factoren wijzen erop dat een langere behandelingsduur dan aangegeven in rubriek 4.9, met onnodige blootstelling tot gevolg, af te raden is.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Gebruik van het diergeneesmiddel (antimicrobieel middel) bij pluimvee dient in overeenstemming te zijn met Verordening (EG) nr. 1177/2006 en de hierbij aansluitende nationale vereisten.

Bij pasgeboren dieren en bij dieren met ernstige aandoeningen van het maag-darmkanaal of van de nieren kan de absorptie van colistine verhoogd zijn. Neurotoxische en nefrotoxische veranderingen kunnen optreden.

Colistine mag niet worden gebruikt als substituut voor goede beheerspraktijken.

Colistine is binnen de menselijke geneeskunde een in laatste instantie te gebruiken geneesmiddel voor de behandeling van infecties veroorzaakt door bepaalde tegen meerdere geneesmiddelen resistente bacteriën. Om mogelijke risico's in verband met wijdverbreid gebruik van colistine tot een minimum te beperken, dient het gebruik ervan te worden beperkt tot behandeling of behandeling en koppeltherapie van ziekten, en mag het middel niet worden gebruikt voor profylaxe.

Indien mogelijk dient colistine alleen te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstests.

Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de samenvatting van de productkenmerken staan, kan dit leiden tot falende behandelingen en kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen colistine toenemen.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen

Bij pasgeboren dieren en bij dieren met ernstige aandoeningen van het maag-darmkanaal of van de nieren kan de absorptie van colistine verhoogd zijn. Neurotoxische en nefrotoxische veranderingen kunnen optreden.

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

Personen met een bekende overgevoeligheid voor polymyxines zoals colistine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Het wordt aangeraden ondoordringbare handschoenen te dragen bij gebruik en toediening van het diergeneesmiddel.

Niet eten, drinken of roken tijdens gebruik van het diergeneesmiddel.

In geval van accidentele aanraking met de ogen, met veel water spoelen en raadpleeg onmiddellijk een arts en toon het etiket.

Handen wassen na gebruik.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Geen, bekend

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht, lactatie of leg bij de doeldiersoorten. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Gebruik van het diergeneesmiddel (antimicrobieel middel) bij pluimvee dient in overeenstemming te zijn met Verordening (EG) nr. 1177/2006 en de hierbij aansluitende nationale vereisten.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Na orale toediening van colistinesulfaat kan interactie met anesthetica en spierrelaxantia in afzonderlijke gevallen niet worden uitgesloten. De combinatie met aminoglycosiden en levamisol dient te worden vermeden. De effecten van colistinesulfaat kunnen worden tegengegaan door tweewaardige kationen (ijzer, calcium, magnesium) en door onverzadigde vetzuren en polyfosfaten.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Dosering:

Voor orale toediening.

Voor kalveren, lammeren en varkens is de aanbevolen dosering 100 000 IE colistine per kilogram lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 opeenvolgende dagen. De aanbevolen dagdosering dient te worden gehalveerd als het middel rechtstreeks in de bek van het dier wordt toegediend.

Voor pluimvee is de aanbevolen dosering 75 000 IE colistine per kilogram lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Toediening via het drinkwater

De opname van gemedicineerd water is afhankelijk van de fysiologische en klinische conditie van de dieren. Om de juiste dosering te krijgen, dient de concentratie colistine hieraan te worden aangepast. Bereken vóór elke behandeling nauwkeurig de totale massa van de te behandelen dieren en de totale waterconsumptie. Gemedicineerd water dient elke dag te worden bereid, direct vóór het wordt gegeven.

Het gemedicineerde water dient de enige bron van drinkwater te zijn voor de dieren, gedurende de gehele behandelperiode.

Met de volgende formule kunnen we de exacte dosering berekenen:

$$\frac{\text{.....ml Coliplus}}{\text{per kg lichaamsgewicht}} \times \frac{\text{Gemiddeld}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}} = \frac{\text{.....ml Coliplus}}{\text{per liter drinkwater}}$$

Gemiddelde dagelijkse wateropname (l/dier)

- Toediening zonder doseerpomp:

De behandeling wordt verspreid over een periode van 24 uur, gedurende 3 opeenvolgende dagen. Coliplus wordt toegevoegd aan een volume drinkwater dat overeenkomt met het totale volume dat door de dieren in de behandelperiode (24 uur) wordt geconsumeerd, om zo de dosering van het aantal IE colistine per kg lichaamsgewicht te bereiken. De volgende stappen dienen achtereenvolgens te worden genomen:

Bepaal aan de hand van het doseringsschema en het totale gewicht van de te behandelen dieren de benodigde hoeveelheid van het werkzame bestanddeel en leidt hieruit af hoeveel u nodig hebt van het commerciële middel.

Bepaal de gemiddelde waterconsumptie van de te behandelen dieren over 24 uur.

De behandelingsduur dient te worden beperkt tot de minimaal benodigde tijd om de ziekte te behandelen.

De volgende formule kan worden gebruikt:

- 1) Berekening van het volume van het opgeloste middel op elke dag (V):

$$V \text{ (ml)} = (\text{dosis/dag in IE/kg lichaamsgewicht} \times \text{totaal gewicht van de te behandelen dieren}) / 2.000.000 \text{ IE.}$$
- 2) Berekening van de hoeveelheid drinkwater die moet worden bereid (Q_{water}):

$$Q_{\text{water}} \text{ (liter)}: (\text{Gemiddelde individuele waterconsumptie/dag}) \times (\text{aantal te behandelen dieren})$$

- Toediening met doseerpomp

De behandeling wordt verspreid over een periode van 24 uur, gedurende 3 opeenvolgende dagen. Met een doseerpomp wordt een stockoplossing met een vooraf bepaalde concentratie aan het drinkwater toegevoegd. Het gepompte volume is constant, maar de drinkfrequentie is afhankelijk van de stroomsnelheid van het circuit. De stroomsnelheid (S) door de pomp is een percentage. Wanneer het middel via een automatisch drinkwatersysteem wordt toegediend, dient het volume en de concentratie van de stockoplossing te worden berekend. De volgende stappen dienen achtereenvolgens te worden genomen:

- 1) Berekening van het volume van het opgeloste diergeneesmiddel voor elke toediening (V):

$$V \text{ (ml)} = (\text{dosis/dag in IE/kg lichaamsgewicht} \times \text{totaal gewicht van de te behandelen dieren}) / 2.000.000 \text{ IE}$$
- 2) Berekening van de concentratie in het drinkwater (C):

$$C \text{ (ml/l)} = V / \text{Totale water volume dat de dieren in 24 uur drinken.}$$
- 3) Berekening van het volume van de stockoplossing (V_{stock})

$$V_{\text{stock}} \text{ (L)} = \text{Totale water volume dat de dieren in 24 uur drinken} \times S$$
- 4) Berekening van de stockoplossingconcentratie (C_{stock}):

$$C_{\text{stock}} \text{ (ml/l)} = C / S''$$

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Geen.

4.11 Wachttermijn

Kalveren, lammeren, varken:
(Orgaan)vlees: 1 dag

Pluimvee:
(Orgaan)vlees: 1 dag
Eieren: Nul dagen

Niet voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Intestinale anti-infectiva, antibiotica.

ATCvet-code: QA07AA10

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Colistine is een polypeptide-antibioticum van de klasse van de polymyxines.

Colistine vertoont concentratieafhankelijke activiteit tegen gramnegatieve bacteriën. Na orale toediening worden hoge concentraties bereikt in het maag-darmkanaal, d.w.z. op de doelplaats, vanwege de slechte absorptie van de stof.

Colistine heeft een bacteriedodende werking op hiervoor gevoelige bacteriestammen. Het vernietigt de cytoplasmamembraan van de bacteriën, waardoor de permeabiliteit van de cel verandert en intracellulaire stoffen uit de cel weglekken. Colistine doodt bacteriën en werkt vooral goed tegen een aantal gramnegatieve bacteriën, zoals Enterobacteriaceae en in het bijzonder tegen *Escherichia coli*. Colistine werkt vrijwel niet tegen grampositieve bacteriën en schimmels.

Grampositieve bacteriën zijn van nature resistent tegen colistine, evenals bepaalde gramnegatieve bacteriën zoals *Proteus* en *Serratia*. Verworven resistentie van gramnegatieve darmbacteriën tegen colistine komt echter zelden voor en kan worden verklaard door een enkelstaps mutatie.

De *in vitro* gevoeligheid voor colistine van *Escherichia coli* geïsoleerd uit varkens, en *Escherichia coli* stammen, geïsoleerd uit pluimvee, zijn bepaald, met de volgende MIC₅₀- en MIC₉₀-waarden:

	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i> uit varkens	0,19 µg/ml	4,0 µg/ml
<i>Escherichia coli</i> uit pluimvee	0,25 µg/ml	0,38 µg/ml

Volgens de NCCLS-norm is de kritische concentratie voor resistentie tegen colistine 16 µg/ml. De gevoeligheid van *Escherichia coli* in rundvee en schapen is ongeveer gelijk aan die van pathogenen in varkens en pluimvee. Deze waarden zijn in 2006 verkregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Colistine wordt slecht geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. In tegenstelling tot de zeer lage concentraties colistine in serum en weefsels, zijn hoge en persistente hoeveelheden aanwezig in de verschillende gedeelten van het maag-darmkanaal.

Er is geen significant metabolisme waargenomen.

Colistine wordt vrijwel uitsluitend via de feces uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol(E-1519)
EDTA dinatriumzout
Gezuiverd water

6.2 Onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van de container: 60 dagen
Houdbaarheid na verdunning in water: 24 uur

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aard van de container:

Witte HDPE container, met lekvrije aluminium afdichting en HDPE schroefdop.

Verpakkingsgrootten: 250 ml, 1 liter en 5 liter.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

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

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

DIVASA - FARMAVIC, S.A.
Ctra. Sant Hipòlit, km 71
08503 GURB - VIC
Barcelona (Spanje)
Tel: + 34 93 886 01 00
Fax: + 34 93 886 01 31

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

REG NL 102303

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 22 juni 2009

Datum van laatste verlenging: 18 december 2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15 oktober 2015

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD HDPE CONTAINER
--

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

COLIPLUS 2.000.000 IE/ml, concentraat voor orale oplossing voor gebruik in drinkwater voor runderen, schapen, varkens en kippen

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN
--

1 ml oplossing voor oraal gebruik bevat 2 MIE (overeenkomend met 83,33 mg) colistinesulfaat.

Hulpstoffen: benzylalcohol (E1519), EDTA dinatriumzout.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor orale oplossing voor gebruik in drinkwater. Heldere, geelbruine oplossing

4. VERPAKKINGSGROOTTE

250 ml, 1 liter en 5 liter.

5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS
--

Rund (kalveren), schaap (lammeren), varken en kip

6. INDICATIES

Behandeling en koppeltherapie van maagdarminfecties veroorzaakt door niet-invasieve voor colistine gevoelige *E. coli*.

De aanwezigheid van deze ziekte in de groep dieren dient te worden vastgesteld voordat koppeltherapie plaatsvindt

7. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor polypeptide-antibiotica of voor een van de hulpstoffen.
Niet gebruiken bij resistentie tegen het polymyxine.

Niet gebruiken bij paarden, met name niet bij veulens, aangezien colistine, vanwege een balansverschuiving in de gastro-intestinale microflora, kan leiden tot de ontwikkeling van met antimicrobiële middelen geassocieerde colitis (Colitis X), doorgaans geassocieerd met *Clostridium difficile*, wat fataal kan zijn.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor orale toediening.

Voor kalveren, lammeren en varkens is de aanbevolen dosering 100 000 IE colistine per kilogram lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 opeenvolgende dagen. De aanbevolen dagdosering dient te worden gehalveerd als het diergeneesmiddel rechtstreeks in de bek van het dier wordt toegediend.

Voor kippen is de aanbevolen dosering 75 000 IE colistine per kilogram lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Toediening via het drinkwater

De opname van gemedicineerd water is afhankelijk van de fysiologische en klinische conditie van de dieren. Om de juiste dosering te krijgen, dient de concentratie colistine hieraan worden te aangepast. Bereken vóór elke behandeling nauwkeurig de totale massa van de te behandelen dieren en de totale waterconsumptie. Gemedicineerd water dient elke dag te worden bereid direct vóór het wordt gegeven.

Het gemedicineerde water dient de enige bron van drinkwater te zijn voor de dieren, gedurende de gehele behandelperiode.

Met de volgende formule kunnen we de exacte dosering berekenen:

$$\frac{\text{....ml Coliplus}}{\text{per kg lichaamsgewicht}} \times \frac{\text{Gemiddeld}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}} = \frac{\text{....ml Coliplus}}{\text{per liter drinkwater}}$$

Gemiddelde dagelijkse wateropname (l/dier)

- Toediening zonder doseerpomp:

De behandeling wordt verspreid in een tank toegevoegd over een periode van 24 uur, gedurende 3 opeenvolgende dagen.

Het diergeneesmiddel wordt toegevoegd aan een volume drinkwater dat overeenkomt met het totale volume dat door de dieren in de behandelperiode (24 uur) wordt geconsumeerd, om zo de dosering van het aantal IE colistine per kg lichaamsgewicht te bereiken. De volgende stappen dienen achtereenvolgens te worden genomen:

Bepaal aan de hand van het doseringsschema en het totale gewicht van de te behandelen dieren de benodigde hoeveelheid van het werkzame bestanddeel en leidt hieruit af hoeveel u nodig hebt van het commerciële diergeneesmiddel.

Bepaal de gemiddelde waterconsumptie van de te behandelen dieren over 24 uur.

De behandelingsduur dient te worden beperkt tot de minimaal benodigde tijd om de ziekte te behandelen

De volgende formule kan worden toegepast:

- 1) Berekening van het volume van het opgeloste diergeneesmiddel op elke dag (V):

$$V \text{ (ml)} = \frac{\text{dosis/dag in IE/kg lichaamsgewicht} \times \text{totaal gewicht van de te behandelen dieren}}{2.000.000 \text{ IE.}}$$

- 2) Berekening van de hoeveelheid drinkwater die moet worden bereid (Q_{water}):
 Q_{water} (liter): (Gemiddelde individuele waterconsumptie/dag) x (aantal te behandelen dieren)

- Toediening met doseerpomp

De behandeling wordt verspreid over een periode van 24 uur, gedurende 3 opeenvolgende dagen. Met een doseerpomp wordt een stockoplossing met een vooraf bepaalde concentratie aan het drinkwater toegevoegd. Het gepompte volume is constant, maar de drinkfrequentie is afhankelijk van de stroomsnelheid van het circuit. De stroomsnelheid (S) door de pomp is een percentage. Wanneer het diergeneesmiddel via een automatisch drinkwatersysteem wordt toegediend, dient het volume en de concentratie van de stockoplossing te worden berekend. De volgende stappen dienen achtereenvolgens te worden genomen:

- 1) Berekening van het volume van het opgeloste diergeneesmiddel voor elke toediening (V):

$$V \text{ (ml)} = (\text{dosis/dag in IE/kg lichaamsgewicht} \times \text{totaal gewicht van de te behandelen dieren}) / 2.000.000 \text{ IE}$$
- 2) Berekening van de concentratie in het drinkwater (C):

$$C \text{ (ml/l)} = V / \text{Totale watervolume dat de dieren in 24 uur drinken.}$$
- 3) Berekening van het volume van de stockoplossing (V_{stock})

$$V_{\text{stock}} \text{ (L)} = \text{Totale watervolume dat de dieren in 24 uur drinken} \times S$$
- 4) Berekening van de van de stockoplossingconcentratie (C_{stock}):

$$C_{\text{stock}} \text{ (ml/l)} = C / S$$

9. WACHTTERMIJN

Kalveren, lammeren, varken:
 (Orgaan)vlees: 1 dag

Kippen:
 (Orgaan)vlees: 1 dag
 Eieren: Nul dagen

Niet toegestaan voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

10. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren beneden 25 °C.

11. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Colistine mag niet worden gebruikt als substituuat voor goede beheerspraktijken.

Colistine is binnen de menselijke geneeskunde een in laatste instantie te gebruiken geneesmiddel voor de behandeling van infecties veroorzaakt door bepaalde tegen meerdere geneesmiddelen resistente bacteriën. Om mogelijke risico's in verband met wijdverbreid gebruik van colistine tot een minimum te beperken, dient het gebruik ervan te worden beperkt tot behandeling of behandeling en koppeltherapie van ziekten, en mag het middel niet worden gebruikt voor profylaxe.

Indien mogelijk dient colistine alleen te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstests.

Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de samenvatting van de productkenmerken staan, kan dit leiden tot falende behandelingen en kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen colistine toenemen.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen

Bij pasgeboren dieren en bij dieren met ernstige aandoeningen van het maagarmkanaal of van de nieren kan de absorptie van colistine verhoogd zijn. Neurotoxische en nefrotoxische veranderingen kunnen optreden.

Voor dit diergeneesmiddel zijn geen bijwerkingen of overdosering bekend. Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet op dit etiket worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

Interacties: Na orale toediening van colistinesulfaat kan interactie met anesthetica en spierrelaxantia in afzonderlijke gevallen niet worden uitgesloten. De combinatie met aminoglycosiden en levamisol dient te worden vermeden. De effecten van colistinesulfaat kunnen worden geantagoneerd door tweewaardige kationen (ijzer, calcium, magnesium) en door onverzadigde vetzuren en polyfosfaten

Onverenigbaarheden: Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, moet het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

12. WAARSCHUWINGEN VOOR DE GEBRUIKER

Personen met een bekende overgevoeligheid voor polymyxines zoals colistine moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Het wordt aangeraden ondoordringbare handschoenen te dragen bij gebruik en toediening van het diergeneesmiddel.

Niet eten, drinken of roken tijdens het gebruik van het diergeneesmiddel.

In geval van accidentele blootstelling aan de ogen, direct spoelen met veel water en raadpleeg onmiddellijk een arts en toon het etiket.

Handen wassen na gebruik.

13. GEBRUIK TIJDENS DRACHT, LACTATIE OF LEG

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht, lactatie of leg bij de doeldiersoorten. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Gebruik van het diergeneesmiddel (antimicrobieel middel) bij kippen dient in overeenstemming te zijn met Verordening (EG) nr. 1177/2006 en hierbij aansluitende nationale vereisten.

14. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 60 dagen.

Houdbaarheid na verdunning in water: 24 uur

Wanneer de container voor de eerste keer wordt geopend, moet de datum waarop restanten van het diergeneesmiddel moeten worden weggegooid, worden berekend met behulp van de in-use houdbaarheid zoals vermeld op dit label. Deze datum moet in de beschikbare ruimte worden geschreven.

Houdbaarheid na eerste opening van de container: ____ / ____

Gebruik dit diergeneesmiddel niet meer na de vervaldatum zoals vermeld op het etiket na EXP. De datum verwijst naar de laatste dag van die maand.

**15. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

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

Overige informatie:

Verpakkingsgrootten: 250 ml, 1 liter en 5 liter.

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

**16. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik - UDD

17. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**18. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

DIVASA - FARMATIC, S.A.
Ctra. Sant Hipòlit, km 71
08503 GURB - VIC
Barcelona (Spanje)

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

REG NL 102303

20. PARTIJNUMMER FABRIKANT

<Partij> <Chargenr.> {nummer}

B. BIJSLUITER

(Alle informatie staat op het etiket/de buitenverpakking)