

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

COLIPLUS 2 000 000 IE/ml, concentraat voor orale oplossing voor gebruik in drinkwater voor runderen, 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	0,1 mg
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 metafylaxe van door niet-invasieve, voor colistine gevoelige *E. coli* veroorzaakte maag-darminfecties.

De aanwezigheid van deze ziekte in de kudde dient te worden vastgesteld voordat metafylactische behandeling 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

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden 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 paragraaf 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 kippen 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 maagdarmkanaal of van de nieren kan de absorptie van colistine verhoogd zijn. Neurotoxische en nefrotoxische veranderingen kunnen optreden.

Colistine mag niet worden gebruikt als substituuut 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 metafylaxe 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.

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 blootstelling aan 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 kippen 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 geantagoniseerd 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 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 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:

$$\begin{array}{lcl} \text{.....ml Coliplus} & & \text{Gemiddeld} \\ \text{per kg lichaamsgewicht} & \times & \text{lichaamsgewicht (kg)} \\ \text{per dag} & & \\ \hline & & = \text{.....ml Coliplus} \\ & & \text{per liter drinkwater} \end{array}$$

Gemiddelde dagelijkse wateropname (l/dier)

- Toediening zonder doseerpomp:

De behandeling wordt verspreid in een tank 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 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}):

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

- 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 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):
$$V \text{ (ml)} = \frac{\text{(dosis/dag in IE/kg lichaamsgewicht} \times \text{totaal gewicht van de te behandelen dieren)}}{2.000.000 \text{ IE}}$$
- 2) Berekening van de 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}):
$$C_{\text{stock}} \text{ (ml/l)} = C / S''$$

3.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Geen.

4.11 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.

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 bactericide 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 is bactericideen 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 kippen, 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 kippen	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 runderen en schapen is ongeveer gelijk aan die van pathogenen in varkens en kippen. Deze waarden zijn in 2006 verkregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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 verzegeldealuminium 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

NL: REG NL 102303
BE: BE-V360184

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening : 21/01/2010
Datum verlenging van de vergunning: 23/10/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/09/2015

KANALISATIE

NL: UDD
BE: Op diergeneeskundig voorschrift