

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Coldostin, 4.800.000 I.E./g, Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes g Pulver enthält:

Wirkstoff:

Colistinsulfat 4.800.000 I.E.

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Macrogol 400
Lactose-Monohydrat

Weißes bis fast weißes Pulver.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

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

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Behandlung und Metaphylaxe von enteralen Infektionen, die durch nicht-invasive, gegenüber Colistinsulfat empfindliche *Escherichia coli* verursacht werden.

Im Falle einer Metaphylaxe muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels die Erkrankung innerhalb der Gruppe nachgewiesen sein.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Colistinsulfat oder einen der sonstigen Bestandteile. Nicht anwenden bei Resistenz gegen Polymyxine.

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

3.4 Besondere Warnhinweise

Zusätzlich zur Behandlung sollen gute Tierhaltungs- und Hygienebedingungen eingehalten werden, um das Infektionsrisiko zu vermindern und einer möglichen Resistenzbildung entgegenzuwirken. Es besteht eine Kreuzresistenz zwischen Colistinsulfat und Polymyxin B.

Colistinsulfat übt eine konzentrationsabhängige Wirkung gegen gramnegative Bakterien aus. Aufgrund der schlechten Resorption des Stoffs werden nach oraler Verabreichung hohe Colistinsulfatkonzentrationen im Gastrointestinaltrakt, d. h. in der Zielregion, erreicht. Diese Faktoren weisen darauf hin, dass eine längere Behandlungsdauer als die in Abschnitt 3.9 angezeigte, welche zu einer unnötigen Exposition führt, nicht zu empfehlen ist.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Wenden Sie Colistinsulfat nicht als Ersatz für gutes Betriebsmanagement an.

Colistinsulfat ist in der Humanmedizin ein Reserveantibiotikum zur Behandlung von Infektionen, die durch bestimmte multiresistente Bakterien verursacht werden. Um etwaige potenzielle Risiken im Zusammenhang mit der weitverbreiteten Anwendung von Colistinsulfat zu minimieren, soll 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 Colistinsulfat ausschließlich auf der Grundlage von Empfindlichkeitstests angewendet werden.

Ein Antibiotikum mit einem geringeren Risiko einer antimikrobiellen Resistenzselektion (niedrigere AMEG-Kategorie) sollte für die Erstbehandlung (First-Line-Therapie) verwendet werden, wenn Empfindlichkeitstests die wahrscheinliche Wirksamkeit dieses Ansatzes nahelegen.

Eine von den Anweisungen in der Fachinformation des Tierarzneimittels abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann zu Behandlungsversagen führen und die Prävalenz von Colistinsulfatresistenten Bakterien erhöhen.

Bei neugeborenen Tieren und Tieren mit schweren Magen-, Darm- oder Nierenerkrankungen kann die systemische Exposition gegenüber Colistinsulfat erhöht sein. Es können dann neuro- und nephrotoxische Veränderungen auftreten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Polymyxine, wie z. B. Colistinsulfat, sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Wenn nach dem Umgang Symptome wie Hautausschlag auftreten, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Schwellungen an Gesicht, Lippen oder Augen oder Atemnot sind schwerwiegende Symptome, die eine sofortige medizinische Behandlung erfordern.

Das Tierarzneimittel kann Augen, Haut und Schleimhäute reizen.

Bei der Handhabung das Tierarzneimittel möglichst nicht in direkten Kontakt mit Haut, Augen und Schleimhäute gelangen lassen und möglichst keine Staubpartikel einatmen.

Das Tierarzneimittel an einem Ort mit guter Belüftung verwenden.

Bei der Handhabung und Mischung dieses Tierarzneimittels wird das Tragen von Staubschutzmasken (entweder Einweg-Atemschutz-Halbmaske gemäß der Europäischen Norm EN 149 oder wiederverwendbare Atemschutzmaske gemäß der Europäischen Norm EN 140 mit Filter nach EN 143), undurchlässigen Handschuhen, Overalls und einer Schutzbrille empfohlen.

Nicht bedeckte Hautstellen nach der Zubereitung waschen. Bei versehentlichem Augenkontakt mit reichlich Wasser spülen.

Hände nach der Anwendung waschen.

Bei Verwendung des Tierarzneimittels ist die Kleidung täglich zu waschen.

Während der Handhabung des Tierarzneimittels nicht rauchen, trinken oder essen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode ist nicht belegt.

Trächtigkeit und Laktation:

Colistinsulfat wird nach oraler Verabreichung kaum resorbiert, daher sollte die Anwendung von Colistinsulfat während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode nicht zu besonderen Problemen führen. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach oraler Gabe 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.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zum Eingeben über das Trinkwasser / die Milch.

Dosierung:

Kälber, Lämmer und Schweine:

100.000 I.E. Colistinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht, d. h. 1 g des Tierarzneimittels je 48 kg Körpergewicht täglich an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Hühner und Puten:

75.000 I.E. Colistinsulfat pro Kilogramm Körpergewicht, d. h. 1 g des Tierarzneimittels je 64 kg Körpergewicht täglich an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Behandlungsdauer soll auf die Mindestdauer, die zur Behandlung der Erkrankung notwendig ist, begrenzt werden.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Auf der Grundlage der empfohlenen Dosis sowie der Anzahl und des Gewichts der zu behandelnden Tiere sollte die genaue zu verabreichende Tagesmenge des Tierarzneimittels nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$\frac{\begin{array}{l} \text{..... mg des Tierarzneimittels} \\ \text{pro Kilogramm Körpergewicht} \\ \text{pro Tag} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{durchschnittliches} \\ \text{Körpergewicht (kg)} \\ \text{der zu behandelnden} \\ \text{Tiere} \end{array}}{\text{Durchschnittlicher täglicher Wasserverbrauch (Liter pro Tier)}} = \text{..... mg des Tierarzneimittels pro Liter Trinkwasser}$$

Die Aufnahme von medikiertem Wasser hängt vom physiologischen und klinischen Zustand der Tiere ab. Um eine korrekte Dosierung zu erzielen, muss die Konzentration von Colistinsulfat entsprechend angepasst werden.

Das Tierarzneimittel kann über eine Dosierpumpe dem Wasser hinzugefügt werden. Wählen Sie die Dosierung für die Behandlung. Stellen Sie das Dosiergerät auf die gewünschte Abgabemenge ein. Zur Herstellung der Stammlösung geben Sie die angegebene Menge des Tierarzneimittels in einen 10-

Liter-Behälter, füllen mit Wasser auf und rühren, bis das Tierarzneimittel sich aufgelöst hat. Die maximal empfohlene Konzentration beträgt 250 Gramm des Tierarzneimittels pro 10 Liter Trinkwasser und 500 mg Tierarzneimittel je Liter Milch (Milchaustauscher). Während der gesamten Dauer der Behandlungsphase soll das medikierte Wasser die einzige Trinkwasserquelle für die Tiere sein.

Die Wasseraufnahme soll in kurzen Abständen überwacht werden.

Nach dem Ende der Behandlungsphase ist das Wasserversorgungssystem ausreichend zu reinigen, um die Aufnahme subtherapeutischer Mengen des Wirkstoffs zu vermeiden.

Es wird empfohlen, ein entsprechend geeichtes Messgerät zu verwenden.

Medikiertes Trinkwasser ist alle 24 Stunden frisch zuzubereiten.

Medikierte Milch (Milchaustauscher) soll innerhalb von 4 Stunden verbraucht werden.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Keine Angaben.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Rinder (Kälber) und Schafe (Lämmer):

Essbare Gewebe: 1 Tag.

Schweine:

Essbare Gewebe: 1 Tag.

Hühner und Puten:

Essbare Gewebe: 1 Tag.

Eier: Null Tage.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code:

QA07AA10

4.2 Pharmakodynamik

Colistinsulfat wirkt konzentrationsabhängig gegen gramnegative Bakterien. Colistinsulfat ist ein Polypeptid-Antibiotikum und gehört zur Gruppe der Polymyxine.

Colistinsulfat wirkt bakterizid gegen empfindliche Bakterienstämme, indem es die bakterielle Zytoplasmamembran angreift; dies führt zu einer Veränderung der Zellpermeabilität und danach zu einem Austreten intrazellulären Materials.

Colistinsulfat wirkt stark bakterizid gegen gramnegative Bakterien, insbesondere Enterobakterien und in erster Linie *Escherichia coli*.

Colistinsulfat wirkt kaum gegen grampositive Bakterien und Pilze.

Grampositive Bakterien sind von Natur aus resistent gegen Colistinsulfat, wie auch einige Arten gramnegativer Bakterien wie *Proteus* und *Serratia*.

Eine erworbene Resistenz gramnegativer Darmbakterien gegenüber Colistinsulfat ist selten und kann durch chromosomale Mutationen verursacht werden oder übertragbar sein (plasmidvermittelt z. B. mcr-Gene). Es besteht eine Kreuzresistenz zwischen Colistinsulfat und Polymyxin B.

Die klinischen Grenzkonzentrationen (Breakpoints) für Colistinsulfat (EUCAST, 2021) für Enterobacterales sind: empfindlich $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ und resistent $> 2 \mu\text{g/ml}$.

4.3 Pharmakokinetik

Colistin (als Sulfat) wird kaum aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach oraler Gabe werden hohe Konzentrationen im Gastrointestinaltrakt, d. h. dem Zielgebiet, erreicht, da die Substanz kaum resorbiert wird.

Im Gegensatz zu den sehr geringen Konzentrationen von Colistinsulfat in Serum und Gewebe sind anhaltend hohe Mengen in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts vorhanden. Es wurde kein wesentlicher Metabolismus beobachtet. Colistinsulfat wird fast ausschließlich über die Fäzes ausgeschieden.

Umweltverträglichkeit

Colistinsulfat wird als sehr schwer im Boden abbaubare Substanz eingestuft.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

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

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 3 Monate

Haltbarkeit nach Auflösen im Trinkwasser gemäß den Anweisungen: 24 Stunden

Haltbarkeit nach Auflösen in Milch/Milchaustauscher gemäß den Anweisungen: 4 Stunden.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Die Originalverpackung fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Kombidose: Hartfaser-Dose mit einer inneren Auskleidung aus Aluminium-Papier (mit Polyethylenterephthalat-Beschichtung auf beiden Seiten) und damit verbundenem Boden aus Weißblech, verschlossen mit einer Aufreiß-membran aus Aluminium, die auf beiden Seiten mit Polyethylenterephthalat beschichtet ist, und mit einem LDPE-Deckel.

Die Dose enthält 1 kg des Tierarzneimittels.

Securitainer: weißer zylindrischer Behälter aus Polypropylen mit einem LDPE-Deckel.

Der Securitainer enthält 100 g oder 1 kg des Tierarzneimittels.

Eimer: weißer quadratischer Behälter aus Polypropylen mit einem Deckel aus Polypropylen.

Der Eimer enthält 1 kg des Tierarzneimittels.

Ein Messlöffel aus Polystyrol, der 3 Gramm des Tierarzneimittels pro gestrichenen Messlöffel fasst, ist beigelegt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Dopharma Research B.V.

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

BE-V504346 (Kombidose)
BE-V568595 (Securitainer)
BE-V568586 (Eimer)

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 13/01/2017

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

01/07/2025

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).