

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Coldostin, 4 800 000 IE/g, poeder voor gebruik in drinkwater/melk

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

### Werkzaam bestanddeel:

Colistine sulfaat 4 800 000 IE

### Hulpstoffen:

| Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen |
|-------------------------------------------------------------------|
| Lactose monohydraat                                               |
| Macrogol 400                                                      |

Wit tot gebroken wit poeder.

## 3. KLINISCHE GEGEVENS

### 3.1 Doeldiersoort(en)

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

### 3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Voor de behandeling en metafylaxe van darminfecties veroorzaakt door niet-invasieve, voor colistine sulfaat gevoelige *Escherichia coli*. In geval van metafylaxe dient de aanwezigheid van deze ziekte in de groep dieren te worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel toegepast wordt.

### 3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor colistine sulfaat of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken in geval van resistentie tegen polymyxinen.

Niet gebruiken bij paarden, met name veulens, aangezien colistine sulfaat, 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.

### 3.4 Speciale waarschuwingen

Als aanvulling op de behandeling dient er goed management en hygiënische bedrijfsvoering te worden gevoerd om het risico op infectie en mogelijke opbouw van resistentie te verkleinen.

Er is kruisresistentie tussen colistine sulfaat en polymyxine B.

Colistine sulfaat vertoont concentratieafhankelijke activiteit tegen Gram-negatieve bacteriën. Na orale toediening worden hoge concentraties bereikt in het maagdarmkanaal, d.w.z. op de doelplaats, vanwege de beperkte absorptie van de stof. Deze factoren geven aan dat een langere behandelingsduur dan aangegeven in paragraaf 3.9, met onnodige blootstelling tot gevolg, af te raden is.

### 3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Gebruik colistine sulfaat niet als een vervanging voor een goede bedrijfsvoering. Colistine sulfaat is binnen de menselijke geneeskunde een in laatste instantie te gebruiken geneesmiddel voor de behandeling van infecties veroorzaakt door bacteriën die tegen meerdere geneesmiddelen resistent zijn. Om mogelijke risico's in verband met wijdverbreid gebruik van colistine sulfaat 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 sulfaat alleen te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstesten. Voor eerstelijnsbehandeling dient een antibioticum met een lager risico op selectie van antimicrobiële resistentie (lagere AMEG-categorie) gebruikt te worden indien gevoeligheidstesten de werkzaamheid hiervan suggereren.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit leiden tot falende behandelingen en kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen colistine sulfaat toenemen.

Bij pasgeboren dieren en dieren met ernstige gastro-intestinale en renale aandoeningen kan de systemische blootstelling aan colistine sulfaat verhoogd zijn, waardoor neuro- en nefrotoxische veranderingen kunnen optreden.

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

Personen met een bekende overgevoeligheid voor polymyxinen, zoals colistine sulfaat, moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Indien u symptomen ontwikkelt na blootstelling, zoals huidirritatie, dient een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen of ademhalingsmoeilijkheden zijn ernstigere symptomen en vereisen onmiddellijke medische aandacht. Het diergeneesmiddel kan irriterend zijn voor de ogen, huid en slijmvliezen.

Vermijd direct contact met de huid, ogen en slijmvliezen en het inademen van stofdeeltjes tijdens het gebruik van het diergeneesmiddel.

Gebruik het diergeneesmiddel op een goed geventileerde plaats.

Tijdens de hantering en de vermenging van dit diergeneesmiddel wordt het dragen van een goedgekeurd stofmasker (hetzij een wegwerp halfgelaatsmasker volgens Europese norm EN 149 of een herbruikbare respirator volgens de Europese norm EN 140 met een filter volgens EN 143), ondoorlaatbare handschoenen, overall en een veiligheidsbril aanbevolen.

Was de blootgestelde huid na de bereiding. In geval van contact van het diergeneesmiddel met de ogen, overvloedig spoelen met water.

Na gebruik de handen wassen.

Was uw kleding dagelijks na het gebruik van het diergeneesmiddel.

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

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

### 3.6 Bijwerkingen

Geen bekend.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de primaire verpakking voor de desbetreffende contactgegevens.

### 3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht, lactatie of leg.

#### Dracht en lactatie:

Colistine sulfaat wordt nauwelijks geabsorbeerd na orale toediening, daarom zou het gebruik ervan tijdens de dracht, lactatie en leg niet moeten leiden tot specifieke problemen.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

### 3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Na orale toediening van colistine sulfaat kan interactie met anesthetica en spierverslappers in afzonderlijke gevallen niet worden uitgesloten.

Vermijd de combinaties met aminoglycosiden en levamisol.

De effecten van colistine sulfaat kunnen worden geantagoneerd door tweewaardige kationen (ijzer, calcium, magnesium), onverzadigde vetzuren en polyfosfaten.

### 3.9 Toedieningswegen en dosering

Toediening in het drinkwater/in de melk.

Dosering:

#### Kalveren, lammeren en varkens:

100 000 IE colistine sulfaat per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met 1 g diergeneesmiddel per 48 kg lichaamsgewicht, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

#### Kippen en kalkoenen:

75 000 IE colistine sulfaat per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met 1 g diergeneesmiddel per 64 kg lichaamsgewicht, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

De behandelingsduur moet worden beperkt tot het minimum dat nodig is voor de behandeling van de ziekte.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

Op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, moet de precieze dagelijkse concentratie van het diergeneesmiddel worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\begin{array}{l} \text{.... mg} \\ \text{diergeneesmiddel / kg} \\ \text{lichaamsgewicht / dag} \end{array}}{\text{gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (liter per dier)}} \times \begin{array}{l} \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)} \\ \text{van de te behandelen dieren} \end{array} = \begin{array}{l} \text{.... mg} \\ \text{diergeneesmiddel per} \\ \text{liter drinkwater} \end{array}$$

De opname van geneesmiddelen in drinkwater is afhankelijk van de klinische conditie van de dieren. Om de juiste dosering te waarborgen, dient de concentratie in het drinkwater dienovereenkomstig te worden aangepast.

Het gebruik van op de juiste wijze gekalibreerde meetapparatuur wordt aangeraden.

Het diergeneesmiddel kan worden gebruikt in een water aangedreven medicator voor proportionele toediening. Bepaal de dosering voor de behandeling. Stel de medicator in op de gewenste leveringssnelheid. Om de stockoplossing te bereiden, plaats de aangegeven hoeveelheid diergeneesmiddel in een 10-liter container, vul aan met water en roer totdat het is opgelost. De maximale aanbevolen concentratie is 250 gram diergeneesmiddel per 10 liter drinkwater en 500 mg van het diergeneesmiddel per liter (kunst)melk.

Het gemedicineerde water dient de enige bron van drinkwater voor de dieren te zijn gedurende de gehele behandeling. De wateropname moet met regelmatige tussenpozen worden gecontroleerd. Na afloop van de medicatieperiode moet het waterleidingsysteem op adequate wijze worden gereinigd om de inname van subtherapeutische hoeveelheden van het werkzame bestanddeel te voorkomen.

Het gemedicineerde drinkwater moet iedere 24 uur worden vervangen.

De gemedicineerde (kunst)melk moet binnen 4 uur worden gebruikt.

### **3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)**

Er is geen informatie beschikbaar.

### **3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken**

Niet van toepassing.

### **3.12 Wachtijd(en)**

Rund (kalveren) en schaap (lammeren):

Vlees en slachtafval: 1 dag.

Varken:

Vlees en slachtafval: 1 dag.

Kip en kalkoen:

Vlees en slachtafval: 1 dag.

Eieren: nul dagen.

## **4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS**

### **4.1 ATCvet-code:**

QA07AA10

### **4.2 Farmacodynamische eigenschappen**

Colistine sulfaat vertoont concentratieafhankelijke activiteit tegen Gram-negatieve bacteriën.

Colistine sulfaat is een polypeptide antibioticum dat behoort tot de polymyxine klasse.

Colistine sulfaat heeft een bactericide werking op gevoelige bacteriestammen door het verstoren van de bacteriële cytoplasmatische membraan, wat leidt tot een verandering in de doorlaatbaarheid van de cel en vervolgens lekkage van intracellulaire materialen.

Colistine sulfaat heeft een krachtige bacteriedodende werking tegen Gram-negatieve bacteriën, met name enterobacteriën en *Escherichia coli* in het bijzonder.

Colistine sulfaat vertoont zeer weinig activiteit tegen Gram-positieve bacteriën en schimmels.

Gram-positieve bacteriën zijn van nature bestand tegen colistine sulfaat, evenals sommige soorten van Gram-negatieve bacteriën, zoals *Proteus* en *Serratia*.

Verworven resistentie van Gram-negatieve darmbacteriën tegen colistine sulfaat is zeldzaam en kan worden veroorzaakt door chromosomale mutaties of kan overdraagbaar zijn (plasmide-gemedieerde bijv. mcr-genen). Er is kruisresistentie tussen colistine sulfaat en polymyxine B.

De klinische breekpunten voor colistine sulfaat (EUCAST, 2021) voor Enterobacteracea zijn: gevoelig  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  en resistent  $> 2 \mu\text{g/ml}$ .

### **4.3 Farmacokinetische eigenschappen**

Colistine (als sulfaat) wordt slecht geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Vanwege de slechte opname van de stof worden na orale toediening hoge concentraties bereikt in het maagdarmkanaal, d.w.z. het doelgebied.

In tegenstelling tot de zeer lage concentraties colistine sulfaat in serum en weefsels, zijn er hoge en aanhoudende hoeveelheden aanwezig in de verschillende delen van het maagdarmkanaal. Colistine sulfaat wordt nagenoeg niet gemetaboliseerd. Colistine sulfaat wordt bijna uitsluitend via de feces uitgescheiden.

### **Milieukenmerken**

Colistine sulfaat is geclassificeerd als een zeer persistente substantie in de bodem.

## **5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **5.1 Belangrijke onverenigbaarheden**

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

### **5.2 Houdbaarheidstermijn**

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na oplossing in drinkwater volgens instructies: 24 uur.

Houdbaarheid na oplossing in de (kunst)melk volgens instructies: 4 uur.

### **5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Houd de oorspronkelijke verpakking zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht.

### **5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

- Combitin: kartonnen bus voorzien van een binnenbekleding van aluminium-papier (polyethyleentereftalaat gecoat aan beide zijden) en een gefelste blikken bodem, afgesloten met een tear-off membraan van aluminium welke aan beide zijden is bekleed met polyethyleentereftalaat en een LDPE deksel. De bus bevat 1 kg diergeneesmiddel.
- Securitainer: witte polypropyleen ronde container, afgesloten met een LDPE deksel. De securitainer bevat 100 g of 1 kg diergeneesmiddel.
- Emmer: witte polypropyleen vierkante container, afgesloten met een polypropyleen deksel. De emmer bevat 1 kg diergeneesmiddel.

Een polystyreen maatlepeltje, dat 3 gram diergeneesmiddel per afgestreken maatlepel bevat, is bijgesloten.

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

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

**6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dopharma Research B.V.

**7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE-V504346 (Combi-tin)  
BE-V568595 (Securitainer)  
BE-V568586 (Emmer)

**8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING**

Datum van eerste vergunningverlening: 13/01/2017

**9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

01/07/2025

**10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).