

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

COLIVET SF 500, 500.000 IE/ml, oplossing voor injectie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Per ml:

#### Werkzaam bestanddeel:

Colistinesulfaat equivalent aan 500.000 IE

#### Hulpstoffen:

Methylparahydroxybenzoaat 2,0 mg – Propylparahydroxybenzoaat 0,2 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Doeldiersoorten

Niet-herkauwende en herkauwende kalveren en varkens.

### 4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

#### Niet-herkauwende en herkauwende kalveren en varkens

Behandeling van systemische infecties veroorzaakt door aan colistine gevoelige kiemen, in het bijzonder *Escherichia coli* en *Salmonella spp.*, onder voorbehoud van het bereiken van werkzame concentraties op de plaats van infectie.

### 4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.  
Niet gebruiken bij dieren met ernstige nierinsufficiëntie die gepaard gaat met anurie of oligurie

### 4.4 Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Er is kruisresistentie aangetoond tussen colistine en de verschillende polymyxines.  
Het gebruik van het product moet zorgvuldig worden overwogen wanneer bij gevoeligheidstests resistentie tegen andere polymyxines is gebleken, omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn.

### 4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

- Het gebruik van het product moet gebaseerd zijn op identificatie en gevoeligheidstests van de doelziekteverwekker(s) pathogeen (of pathogenen). Indien dit niet mogelijk is, moet de therapie gebaseerd zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de doelpathogenen op het niveau van het bedrijf of op lokaal/regionaal niveau.
- Het gebruik van het product moet in overeenstemming zijn met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.
- Een antibioticum met een lager risico op selectie van antimicrobiële resistentie (lagere AMEG-categorie) moet worden gebruikt voor eerstelijnsbehandeling wanneer uit gevoeligheidstests blijkt dat deze aanpak waarschijnlijk doeltreffend is.

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

- Iedere vereiste voorzorgen dienen te worden genomen om een zelf-injectie te vermijden.
- In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

De werkzame stof colistinesulfaat is persistent in de bodem

#### **4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)**

Zeldzame nefrologische en neurologische bijwerkingen werden gemeld. Aangezien colistine nefrotoxisch is, kunnen navenante stoornissen optreden bij dieren die aan nierinsufficiëntie lijden. Andere symptomen (vertering en lokale irritatie) zijn nooit van erge aard en worden zeer zelden gemeld.

In geval van allergische reactie op de behandeling, moet deze gestopt worden en een symptomatische behandeling ingesteld worden (zuurstof, adrenaline, antihistaminicum). Allergische reacties worden zeer zelden gemeld.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

#### **4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg**

Studies bij proefdieren tijdens parenterale toediening hebben foetotoxische effecten van colistine aangetoond.

De veiligheid van het geneesmiddel is niet geëvalueerd bij de doeldiersoort tijdens de dracht. Het gebruik van het geneesmiddel zal afhangen van de beoordeling van de baten/risicoverhouding van de dierenarts.

#### **4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De activiteit van colistine vermindert in aanwezigheid van calciumionen. Het mengen van het diergeneesmiddel met oplossingen die calcium bevatten, zal vermeden worden.

#### **4.9 Dosering en toedieningsweg**

##### Intramusculair gebruik.

Kalveren en varkens: 50.000 IE colistinesulfaat per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml diergeneesmiddel per 10 kg lichaamsgewicht), per 24 u, gedurende 3 dagen. De behandeling zal 5 dagen niet overschrijden.

Om een correcte dosering te waarborgen en onderdosering te vermijden, zou het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald.

#### **4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk**

Bij overdosering, provoceren polymyxines een neuromusculaire blokkade die noch door neostigmine noch door calcium kan opgeheven worden.

#### **4.11 Wachttijden**

Kalveren: vlees en slachtafval: 26 dagen.

Varkens: vlees en slachtafval: 21 dagen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibioticum behorende tot de groep van polymyxinen.  
ATCvet-code : QJ01XB01

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Colistine is een antibioticum met een kationische polypeptidestructuur en behoort tot de groep van polymixines.

Colistine heeft een concentratie-afhankelijke bactericide werking tegen veel Gram-negatieve kiemen, vanwege de aanwezigheid van lipopolysaccharide (LPS) in hun wand.

Het doelwit van colistine is de directe interactie met lipide A, een van de bestanddelen van lipopolysacchariden, dat dient als lipofiel anker voor LPS in het buitenmembraan van de bacteriecel. Dit resulteert in een wijziging van de permeabiliteit van de celmembraan en het verlies van oplosbare bestanddelen van de bacteriële cel.

Soorten die gevoelig worden geacht voor colistine zijn onder meer: Gram-negatieve bacteriën zoals *Escherichia coli* en *Salmonella* spp.

Gram-positieve bacteriën, alsmede *Proteus* spp. en *Serratia* spp. zijn van nature resistent.

Gevoeligheidsgegevens :

*Escherichia coli*:

Volgens Belgische bronnen (DGZ 2019, ARSIA 2020) is de resistentie tegen *E. coli* als volgt: bij kalveren van 1,5% (ARSIA 2020, n=3576) tot <15% (DGZ 2019, n=825), bij varkens rond de 10% (DGZ 2019, n=314).

*Salmonella* spp:

Belgische rapporten wijzen op zeer lage niveaus van resistentie bij kalveren en varkens: van 0% (ARSIA 2020, n=743) tot <5% (DGZ 2019, n=138).

Voor colistinesulfaat zijn de EUCAST-drempelwaarden (versie 12.0, 01/2022) voor Enterobacteriaceae:

Gevoelig  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  en resistent  $>2$   $\mu\text{g/ml}$ .

Het belangrijkste mechanisme van resistentie tegen colistine dat in Enterobacteriaceae wordt aangetroffen, komt neer op modificaties in enzymen die de LPS van de bacteriën wijzigen of in de regulatoren van dit mechanisme. Dit kan de vorm aannemen van mutaties in chromosomale genen, of de toevoeging van eiwitten na de verwerving van een plasmide dat codeert voor een eiwit dat betrokken is bij het metabolisme van LPS.

De verworven weerstand van *E. coli* ten opzichte van colistine wordt voornamelijk overgedragen door chromosomale mutaties, maar ook horizontaal plasmide-gemedieerde overdraagbare resistentie werd aangetoond in zowel menselijke als dierlijke isolaten en zou zich snel kunnen verspreiden. Dit wordt overgedragen door het MCR-1-gen dat codeert voor een membraangebonden fosfo-ethanolaminetransferase dat waarschijnlijk resistentie verleent door een gemodificeerd lipide A. In veel isolaten zijn gekoppelde resistentiegenen aangetoond die co-selectie bevorderen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Bij kalveren:

Na intramusculaire injectie van 50.000 IE colistine/kg lichaamsgewicht om de 24 uur, stelt men vast dat distributie en eliminatie van colistine door een twee-compartimenten model het best beschreven worden en de volgende waarden voor de hoofdzakelijke farmacokinetische parameters worden waargenomen:

$C_{p_{max}}$  ( $\mu$ g/ml): 2,8 (2,31 – 3,30: betrouwbaarheidsinterval 95 %)

$T_{max}$  (min): 39,38 (24,48 – 54,27: betrouwbaarheidsinterval 95 %)

$t_{1/2_{el}}$  (u): 2,44 (2,05 – 2,82: betrouwbaarheidsinterval 95 %) – snelle eliminatiefase.

$t_{1/2_{el}}$  (u): 19,41 (15,15 – 23,68: betrouwbaarheidsinterval 95 %) – langzame eliminatiefase.

$AUC_0 - \infty$  (ng.u/ml): 18537,94 (16365,8 – 20170,81: betrouwbaarheidsinterval 95 %)

De plasmaconcentratie is 0,12  $\mu$ g/ml 24 uur na injectie (ten tijde van de volgende injectie).

Accumulatie van colistine treedt vooral in de nier op.

Concentraties bereikt in het maagdarmkanaal zijn niet gekend.

### Bij varkens:

Na intramusculaire injectie van 50.000 IE colistine/kg lichaamsgewicht om de 24 uur, stelt men vast dat distributie en eliminatie van colistine door een twee-compartimenten model het best beschreven worden en de volgende waarden voor de hoofdzakelijke farmacokinetische parameters worden waargenomen:

$C_{p_{max}}$  ( $\mu$ g/ml): 2,71 (2,19 – 3,23: betrouwbaarheidsinterval 95 %)

$T_{max}$  (min): 26,25 (20,44 – 32,06: betrouwbaarheidsinterval 95 %)

$t_{1/2_{el}}$  (u): 1,7 (1,5 – 1,9: betrouwbaarheidsinterval 95 %) – snelle eliminatiefase.

$t_{1/2_{el}}$  (u): 10,74 (7,57 – 13,9: betrouwbaarheidsinterval 95 %) – langzame eliminatiefase.

$AUC_0 - \infty$  (ng.u/ml): 11798,99 (10515,02 – 13082,96: betrouwbaarheidsinterval 95 %)

De plasmaconcentratie is 0,05  $\mu$ g/ml 24 uur na injectie (ten tijde van de volgende injectie).

Accumulatie van colistine treedt vooral in de nier op.

Concentraties bereikt in het maagdarmkanaal zijn niet gekend.

## Milieukenmerken

De werkzame stof colistinesulfaat is persistent in de bodem.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Natriumchloride

Methylparahydroxybenzoaat

Propylparahydroxybenzoaat

Propyleenglycol

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 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 14 dagen na eerste afname en ter bescherming tegen licht.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Beschermen tegen licht.

**6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

Multidosisflessen uit bruin glas (type II) van 100 ml, bromobutylic elastomeer stoppen en natuurlijk aluminium caps.

**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**

Prodivet pharmaceuticals sa/nv  
Hagbenden 39C  
4731 Eynatten  
België  
Tel: 0032 (0)87 85 20 25  
Email: info@prodivet.com

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

BE-V496577

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunningverlening: 20/04/2016

Datum van laatste verlenging:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

20/09/2022

Op diergeneeskundig voorschrift