

BD/2015/REG NL 5901/zaak 499261

DE STAATSSECRETARIS VAN ECONOMISCHE ZAKEN,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Dopharma Research B.V. te Raamsdonksveer d.d. 28 april 1987 tot registratie van het diergeneesmiddel **COLISTINE 1200**;

Gelet op artikel 2.19 van de Wet dieren;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De registratie van het diergeneesmiddel **COLISTINE 1200**, ingeschreven onder nummer **REG NL 5901**, zoals aangevraagd d.d. 28 april 1987 is gewijzigd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **COLISTINE 1200**, ingeschreven onder nummer **REG NL 5901** 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 **COLISTINE 1200**, ingeschreven onder nummer **REG NL 5901** 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, 09 november 2015

dhr. ir. F. Verheijen  
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

**BIJLAGE I.**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

COLISTINE 1200, 1 200 000 IE/g poeder voor oraal gebruik voor runderen, varkens en kippen.

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Per gram:

**Werkzaam bestanddeel:**

Colistinesulfaat overeenkomend met colistine 1 200 000 IE.

**Hulpstoffen:**

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oraal gebruik.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Doeldierssoorten**

Rund (kalveren), varken, kip.

**4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoorten**

Behandeling en koppeltherapie van gastro-enteritiden, veroorzaakt door voor colistinesulfaat gevoelige niet-invasieve *Escherichia coli*. De aanwezigheid van deze ziekte in de groep dieren dient te worden vastgesteld voordat koppeltherapie plaatsvindt.

**4.3 Contra-indicaties**

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**

Ernstig zieke dieren hebben een veranderd eet-/drinkpatroon en dienen diensgevolge eerst parenteraal gemedicineerd te worden.

Bij veranderde drinkwateropname bij pluimvee dient de concentratie zodanig aangepast te worden dat de aanbevolen dosering wordt gerealiseerd.

Colistine vertoont concentratieafhankelijke activiteit tegen Gram-negatieve 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.

Bij individuele toepassing als topdressing dient de hoeveelheid voer waaraan de topdressing wordt toegevoegd zodanig te zijn dat met redelijke zekerheid kan worden aangenomen, dat de aanbevolen dosering wordt opgenomen.

#### **4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik**

##### **Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren**

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën voor colistine worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen.

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 koppeltherapie, en mag het diergeneesmiddel niet worden gebruikt voor profylaxe.

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

Indien het gebruik van het diergeneesmiddel 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 geneesmiddel aan de dieren toedient**

In verband met mogelijke sensibilisatie en overgevoeligheidsreacties dienen bij de be- en verwerking en/of toepassing direct huidcontact en inademing te worden vermeden.

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

Geen bekend.

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

Kan tijdens dracht en/of lactatie worden gebruikt.

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

Geen bekend.

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

Toedieningsweg: oraal, via het drinkwater of oplossen in de kunstmelk of over het voer.  
Kalveren: de dagelijkse dosering verdelen over twee giften.

125 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende minimaal 3 - 5 dagen (overeenkomend met 7,5 mg colistinesulfaat per kg lichaamsgewicht per dag).

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

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

Voor gebruik in individuele dieren op bedrijven waar slechts een klein aantal dieren het diergeneesmiddel toegediend krijgt. Dieren dienen gedurende minimaal 3 – 5 dagen behandeld te worden met 125 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 7,5 mg colistinesulfaat per kg lichaamsgewicht per dag). Dit wordt verkregen door een goede vermenging van het diergeneesmiddel met de dagelijkse portie voer of kunstmelk voor elke individueel dier.

De vereiste hoeveelheid diergeneesmiddel dient te worden toegevoegd aan de geschatte hoeveelheid van de dagelijkse portie voer of kunstmelk voor elk individueel dier in een emmer of soortgelijke bak en dient grondig te worden vermengd.

Grotere groepen dienen te worden behandeld met gemedicineerd drinkwater.

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

Er is geen informatie beschikbaar.

#### **4.11 Wachttermijn**

(Orgaan)vlees: 7 dagen.

Eieren: 7 dagen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

*Farmacotherapeutische groep:* Intestinale anti-infectiva, Antibiotica

*ATCvet-code:* QA07AA10

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Colistine (synoniem: polymyxine E, colimycine) is een polypeptide antibioticum behorend tot de groep van polymyxinen. Polymyxinen zijn basische decapeptiden met een soortelijke massa van ongeveer 1000. Deze polaire basen zijn instabiel en slecht oplosbaar in water; de sulfaten daarentegen zijn goed in water oplosbaar en zijn in deze vorm stabiel.

Bij gevoelige bacteriën werken polymyxinen bactericide door een interactie met de fosfolipiden in de buitenmembraan van de celwand (vergelijkbaar met het effect van kationische detergentia). Dit leidt tot een toename van de permeabiliteit van de celwand, het lekken van celbestanddelen en uiteindelijk tot lysis van de bacteriën. Colistine heeft tevens een anti-endoxine activiteit door een binding aan de lipid A regio van lipopolysacchariden (LPS, endotoxine).

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.

Resistentie tegen polymyxinen ontwikkelt zich langzaam en komt vooralsnog onder praktijkomstandigheden vrijwel niet voor. Tussen polymyxinen bestaat onderlinge kruisresistentie. In combinatie met  $\beta$ -lactam antibiotica, aminoglycosiden, tetracyclines en trimethoprim-sulfonamidencombinaties treedt potentiëring op.

Voor de binding aan het lipopolysacchariden (LPS) is er een competitie tussen colistine en calcium en magnesium.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening wordt colistine vrijwel niet geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Een deel van de oraal toegediende colistine wordt geïnactiveerd door binding aan fosfolipiden en lipopolysacchariden van de Gram-negatieve darmbacteriën, zodat uiteindelijk een zeer geringe hoeveelheid van de oraal toegediende colistine in actieve vorm in de faeces wordt teruggevonden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose.

### **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 van het gemedicineerde voer, drinkwater en kunstmelk: direct gebruiken, niet bewaren.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Beschermen tegen vorst.

Beschermen tegen licht.

In gesloten verpakking bewaren.

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

De verpakking (1 en 5 kg) bestaat uit:

- een 3-lagige zak: twee buitenlagen van papier met een binnenbekleding van polyethyleen.
- een polyethyleen zak in een kartonnen doos.

De verpakking bevat minstens de gedeclareerde hoeveelheid.

Een maatschap van circa 18 gram wordt bijgeleverd.

### **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**

Dopharma Research BV  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
[research@dopharma.com](mailto:research@dopharma.com)

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

REG NL 5901

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

Datum van eerste vergunningverlening: 15 januari 1991

Datum van laatste verlenging: 29 januari 2001

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

6 november 2015.

**KANALISATIE**

UDD



**BIJLAGE II**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Drielagige zak of polyethyleen zak in kartonnen doos.

**1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Colistine 1200, 1 200 000 IE/g, poeder voor oraal gebruik voor runderen, varkens en kippen.

**2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN**

Per gram:

**Werkzaam bestanddeel:**

Colistinesulfaat overeenkomend met colistine 1 200 000 IE

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oraal gebruik.

**4. VERPAKKINGSGROOTTE**

1 kg en 5 kg.

**5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS**

Rund (kalveren), varken, kip.

**6. INDICATIES**

Behandeling en koppeltherapie van gastro-enteritiden, veroorzaakt door voor colistinesulfaat gevoelige niet-invasieve *Escherichia coli*. De aanwezigheid van deze ziekte in de groep dieren dient te worden vastgesteld voordat koppeltherapie plaatsvindt.

**7. CONTRA-INDICATIES**

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. BIJWERKINGEN**

Geen bekend.

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiters worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

**9. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN VAN TOEDIENINGWEG, AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING**

Toedieningsweg: oraal, via het drinkwater of oplossen in de kunstmelk of over het voer.

Kalveren: de dagelijkse dosering verdelen over twee giften.

125 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende minimaal 3 - 5 dagen (overeenkomend met 7,5 mg colistinesulfaat per kg lichaamsgewicht per dag).

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

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

Voor gebruik in individuele dieren op bedrijven waar slechts een klein aantal dieren het diergeneesmiddel toegediend krijgt. Dieren dienen gedurende minimaal 3 - 5 dagen behandeld te worden met 125 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 7,5 mg colistinesulfaat per kg lichaamsgewicht per dag). Dit wordt verkregen door een goede vermenging van het diergeneesmiddel met de dagelijkse portie voer of kunstmelk voor elk individueel dier. De vereiste hoeveelheid diergeneesmiddel dient te worden toegevoegd aan de geschatte hoeveelheid van de dagelijkse portie voer voor elk individueel dier in een emmer of soortgelijke bak en dient grondig te worden vermengd.

Grotere groepen dienen te worden behandeld met gemedicineerd drinkwater.

**10. WACHTTERMIJN**

(Orgaan)vlees: 7 dagen.

Eieren: 7 dagen.

**11. SPECIALE WAARSCHUWINGEN**

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën voor colistine worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen.

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 diergeneesmiddel niet worden gebruikt voor profylaxe.

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

Indien het gebruik van het diergeneesmiddel 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.

Ernstig zieke dieren hebben een veranderd eet-/drinkpatroon en dienen dientengevolge eerst parenteraal gemedicineerd te worden.

Bij veranderde drinkwateropname bij pluimvee dient de concentratie zodanig aangepast te worden dat de aanbevolen dosering wordt gerealiseerd.

Colistine vertoont concentratieafhankelijke activiteit tegen Gram-negatieve 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 9, met onnodige blootstelling tot gevolg, af te raden is.

Bij individuele toepassing als topdressing dient de hoeveelheid voer waaraan de topdressing wordt toegevoegd zodanig te zijn dat met redelijke zekerheid kan worden aangenomen, dat de aanbevolen dosering wordt opgenomen.

In verband met mogelijke sensibilisatie en overgevoelighedsreacties dienen bij de be- en verwerking en/of toepassing direct huidcontact en inademing te worden vermeden.

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

## **12. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Houdbaarheid van de gemedicineerde kunstmelk, drinkwater, voer: direct gebruiken, niet bewaren.

## **13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN**

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Beschermen tegen vorst.

Beschermen tegen licht.

In gesloten verpakking bewaren.

## **14. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN 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.

## **15. 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

## **16. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”**

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**17. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer

Fabrikant:

Dopharma B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer

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

REG NL 5901

**19. PARTIJNUMMER FABRIKANT**

Lot:

**20. DE DATUM WAAROP DE TEKST VOOR HET LAATST IS HERZIEN**

6 november 2015.

**21. OVERIGE INFORMATIE**

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

## **II. BIJSLUITER**

(Alle informatie staat op het etiket/de buitenverpakking)