

BD/2015/REG NL 7733/zaak 482669

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. 18 maart 1992 tot registratie van het diergeneesmiddel **COLISTINE 4800 WSP**;

Gelet op artikel 2.19 van de Wet dieren;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De registratie van het diergeneesmiddel **COLISTINE 4800 WSP**, ingeschreven onder nummer **REG NL 7733**, zoals aangevraagd d.d. 18 maart 1992 is gewijzigd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **COLISTINE 4800 WSP**, ingeschreven onder nummer **REG NL 7733** 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 4800 WSP**, ingeschreven onder nummer **REG NL 7733** 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, 12 augustus 2015

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

COLISTINE 4800 WSP poeder voor oraal gebruik voor varkens en kalveren

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Colistinesulfaat 4 800 000 IE

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor toediening via drinkwater of kalvermelk.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Doeldiersoorten**

Kalf, varken.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Behandeling en koppeltherapie van maagdarminfecties veroorzaakt door niet-invasieve, voor colistine gevoelige *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 drinkpatroon en dienen dientengevolge parenteraal gemedicineerd te worden.

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 rubriek 4.9, met onnodige blootstelling tot gevolg, af te raden is.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

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 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.

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

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

In verband met mogelijke resistentie en/of histaminerelease en contactdermatitis dient bij de toepassing direct huidcontact en inademing te worden vermeden. Draag daartoe handschoenen en een stofmasker.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Geen bekend.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Kan tijdens de dracht en/of lactatie worden gebruikt.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen, voor zover bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Orale toediening via het drinkwater (varken) of de kalvermelk

Kalf:

100.000 IE colistine per kg lichaamsgewicht per dag.
(overeenkomend met 2 x daags 0,5 g product per 48 kg lichaamsgewicht), gedurende 3-5 dagen.

Varken:

100.000 IE colistine per kg lichaamsgewicht per dag .
(overeenkomend met 1 g product per 48 kg lichaamsgewicht, of ca.200 g product per 1000 liter drinkwater), gedurende 3- 5 dagen.

Ten einde 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.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

De toxiciteit van oraal toegediend colistinesulfaat is gering; zelfs wanneer de aanbevolen dosering wordt overschreden is het optreden van intoxicatie niet waarschijnlijk.

4.11 Wachttermijn

(Orgaan)vlees: 1 dag.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Intestinale anti-infectiva, antibiotica

ATCvet-code: QA07AA10

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Colistine (syn. polymyxine E, colimycine) is een polypeptide antibioticum behorend tot de groep van polymyxines. Polymyxines 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.

Colistine, geproduceerd door *Bacillus colistinus*, bestaat voornamelijk uit een mengsel van polymyxine E1 en E2. Zuivere colistine bevat per mg base 30 000 IE.

Bij gevoelige bacteriën werken polymyxines bactericide door een interactie met de fosfolipiden in de buitenmembraan van de celwand waardoor de permeabiliteit wordt verstoord en leidt tot cellysis (de werking is vergelijkbaar met die van kationische detergentia).

Deze interactie (met lipide A) treedt ook op met vrijgekomen endotoxinen van Gram-negatieve bacteriën, waardoor deze hun werking verliezen.

Colistine is alleen werkzaam tegen Gram-negatieve staafvormige bacteriën. Gevoelig (MIC 0.05-2 µg/ml) zijn *E. coli*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella* en *Klebsiella* species. Minder gevoelig zijn *Pseudomonas* spp (MIC > 8 µg/ml).

Resistentie tegen polymyxines ontwikkelt zich langzaam en komt onder praktijkomstandigheden vrijwel niet voor. Het resistentiemechanisme is nog niet duidelijk. Tussen polymyxines bestaat kruisresistentie.

In combinatie met β-lactamantibiotica, aminoglycosiden, tetracyclines en trimethoprim-sulfonamidecombinaties treedt potentiëring op.

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt colistine vrijwel niet geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal. Een deel van de oraal toegediende colistine wordt geïnactiveerd door binding aan fosfolipiden en lipopolysaccharides 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

Lactosemonohydraat.
Macrogol 400

6.2 Onverenigbaarheden

Niet vermengen met andere diergeneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.
Houdbaarheid van het gemedicineerd drinkwater: 24 uur.
Houdbaarheid van de gemedicineerde kalvermelk: 24 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de koelkast of vriezer bewaren.
Beschermen tegen vorst.
Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Witte polyethyleen bus (à 1000 gram).afgesloten met een plastic seal en schroefdop.

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

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

REG NL 7733

9. DATUM VERLENGING VAN DE VERGUNNING

11 februari 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 augustus 2015

KANALISATIE
UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Polyethyleen bus****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Colistine 4800 WSP, poeder voororaal gebruik voor varkens en kalveren.
Colistinesulfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Colistinesulfaat 4.800.000 IE

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor toediening via drinkwater of kalvermelk.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1000 gram.

5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Kalf, varken.

6. INDICATIES

Behandeling en koppeltherapie van maagdarminfecties veroorzaakt door niet-invasieve, voor colistine gevoelige *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, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

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

Orale toediening via het drinkwater (varken) of de kalvermelk.

Kalf:

100.000 IE colistinesulfaat per kg lichaamsgewicht per dag
(overeenkomend met 2 x daags 0,5 g product per 48 kg lichaamsgewicht), gedurende 3 - 5 dagen.

Varken:

100.000 IE colistinesulfaat per kg lichaamsgewicht per dag
(overeenkomend met 1 g per 48 kg lichaamsgewicht, of ca. 200 g product per 1000 liter drinkwater), gedurende 3- 5 dagen.

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

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

10. WACHTTERMIJNKalf en varken:

(Orgaan)vlees: 1 dag.

11. SPECIALE WAARSCHUWINGEN**Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is**

Ernstig zieke dieren hebben een veranderd drinkpatroon en dienen dientengevolge parenteraal gemedicineerd te worden.

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 rubriek 9, met onnodige blootstelling tot gevolg, af te raden is.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

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 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.

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

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

In verband met mogelijke resistentie en/of histaminerelease en contactdermatitis dient bij de toepassing direct huidcontact en inademing te worden vermeden. Draag daartoe handschoenen en een stofmasker.

Onverenigbaarheden

Niet vermengen met andere diergeneesmiddelen.

12. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:.

Houdbaarheid van het gemedicineerd drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid van de gemedicineerde kalvermelk: 24 uur.

13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Beschermen tegen vorst.

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

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 BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het bereik en zicht 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 VERSCHILLENDERegistratiehouder:

Dopharma Research BV
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Dopharma BV
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer

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

REG NL 7733

19. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot.

20. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

11 augustus 2015

21. OVERIGE INFORMATIE

B. BIJSLUITER

(Alle informatie staat op het etiket/de buitenverpakking)