

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

APSAMIX COLISTINA 40 mg/g pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama contém:

Substância Activa:

Colistina (sob a forma de sulfato) 40 mg (equivalente a 1 200 000 UI)

Excipientes:

Farinha de casca de amêndoa e avelã
Outros excipientes q.b.p. 1 g

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso.
Pó castanho granulado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Suínos (leitões e porcos de engorda)

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento e metafilaxia da infeções entéricas causadas por *E. coli* não invasiva suscetível à colistina.

A presença da doença na exploração deve ser estabelecida antes do tratamento metafilático.

4.3 Contra-indicações

Não administrar em equídeos, nomeadamente em potros, dado que a colistina, devido a uma mudança no equilíbrio da microflora gastrointestinal, pode levar ao desenvolvimento de colite associada aos antimicrobianos (Colite X), tipicamente associada ao *Clostridium difficile*, o que pode ser fatal.

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos antibióticos polipeptídicos ou a qualquer dos excipientes.

Não utilizar caso tenha ocorrido resistência à colistina.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

A colistina exerce atividade dependente da concentração contra bactérias Gram-negativas. Após a administração oral, são alcançadas concentrações elevadas no trato gastrointestinal, ou seja, o local-alvo, devido à absorção fraca da substância. Estes fatores indicam que uma duração de tratamento superior à indicada na secção 4.9, causadora de exposição desnecessária, não é recomendada.

A ingestão do medicamento veterinário pelos animais pode encontrar-se alterada devido à própria doença. Em caso de consumo insuficiente de alimento, os animais deverão ser tratados por via parenteral.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Não utilizar a colistina como substituto das boas práticas de gestão.

A colistina é um fármaco de último recurso na medicina humana para o tratamento de infeções causadas por determinadas bactérias multirresistentes. Para minimizar qualquer risco potencial associado à utilização generalizada da colistina, o seu uso deve ser limitado ao tratamento ou ao tratamento e à metafilaxia de doenças, e não deve ser utilizada para a profilaxia.

Sempre que possível, a colistina só deve ser utilizada com base em testes de suscetibilidade.

O uso do medicamento veterinário em não conformidade com as instruções fornecidas no RCM pode causar falhas do tratamento e aumentar a prevalência das bactérias resistentes à colistina.

A utilização do medicamento veterinário deve ter em consideração as políticas antimicrobianas oficiais e locais.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à colistina devem evitar qualquer contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto directo com os olhos, a pele e as membranas mucosas durante a incorporação do medicamento veterinário e a manipulação do alimento medicamentoso.

Tomar as seguintes precauções específicas:

- Tomar as medidas adequadas para evitar a disseminação do pó durante a incorporação do medicamento veterinário no alimento.
- Usar uma máscara de protecção contra o pó (de acordo com a norma EN140), luvas, fato-macaco de trabalho e óculos de segurança aprovados.
- Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de contacto, lavar abundantemente com água.

Não fumar, comer nem beber durante a manipulação do medicamento veterinário.

Em caso de aparecimento de sintomas, tal como erupção cutânea após a exposição, procurar cuidado médico e apresentar estas advertências. O edema da face, lábios ou olhos ou dificuldade respiratória são sinais graves e requerem cuidado médico urgente.

4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Não foram descritas quaisquer reacções adversas relacionadas com o uso de sulfato de colistina administrada por via oral e nas dosagens recomendadas para a espécie-alvo. De qualquer modo, dado tratar-se de um antibiótico que actua ao nível intestinal, podem surgir alterações digestivas, tais como disbiose intestinal, acumulação de gases ou diarreias ligeiras.

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Estudos realizados em animais de laboratório (ratos e murganhos), não demonstraram qualquer efeito embriotóxico, fetotóxico ou teratogénico. Não foram realizados estudos específicos em porcas gestantes ou lactantes. Administrar exclusivamente de acordo com a avaliação de risco/benefício realizada pelo veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A colistina é sinérgica com uma grande variedade de agentes antimicrobianos, incluindo: β -lactâmicos, eritromicina, tetraciclina, sulfamidas, trimetoprim e bacitracina. A sua acção é inibida por catiões bivalentes, tais como Ba^{2+} , Ca^{2+} e Mg^{2+} ; ácidos gordos insaturados e compostos de amónio quaternário. Não foram descritos antagonismos com outros antibióticos quando administrada por via oral.

4.9 Posologia e via de administração

Via oral, administração no alimento.

A dose é de 6 mg de colistina/kg de p.v./dia no alimento (equivalente a 180 000 UI/kg p.v./dia) durante 7 dias consecutivos.

A duração do tratamento deve limitar-se ao período de tempo mínimo necessário para o tratamento da doença.

Geralmente, esta dose consegue-se administrando o medicamento veterinário na concentração de 3,75 kg por tonelada de ração, o que equivale a 150 mg de colistina por kg de ração, assumindo que um porco ingere aproximadamente 4% do seu peso corporal em alimento por dia.

Dado a via de administração e o facto que o consumo de ração depender da condição clínica do animal, para garantir uma dose correcta, a quantidade adequada de medicamento veterinário a ser adicionada à ração dos animais pode ser calculada utilizando a tabela seguinte:

Ingestão diária de ração em % do peso corporal	Quantidade de APSAMIX COLISTINA 40 mg/g a incorporar por tonelada de ração (ppm)
2%	7,5 kg pré-mistura medicamentosa / T
3%	5 kg pré-mistura medicamentosa / T
4%	3,5 kg pré-mistura medicamentosa / T
5%	3 kg pré-mistura medicamentosa / T

Com base na dose recomendada e no peso corporal dos animais a tratar, a quantidade diária exacta de medicamento veterinário deve ser calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$150 \text{ mg de APSAMIX COLISTINA } 40 \text{ mg/g por kg pc} \quad \times \quad \text{Peso corporal médio do porco (kg)} \quad = \quad \text{mg de APSAMIX COLISTINA } 40 \text{ mg/g}$$

= por kg
de ração

Ingestão diária média de ração (kg/animal)

O alimento medicamentoso deve ser a única ração administrada durante o período de tratamento.

A granulação das rações medicadas com o medicamento veterinário deverá ser realizada a uma temperatura média de 65° C e, como máximo, a 75° C. Em condições normais, a duração máxima do processo deverá ser de 20 minutos.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Não foram observados sinais de toxicidade nos estudos realizados com uma dose duas vezes superior à recomendada (300 000 UI/kg p.v./dia), administrada durante o dobro do tempo (14 dias). No entanto, não podem ser excluídos episódios de amolecimento das fezes e timpanismo em caso de sobredosagem em porcos tratados com colistina, que cessam ao suspender o tratamento.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: zero dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Anti-infecciosos intestinais, antibióticos.
Código ATCvet.: QA07AA10.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A colistina exerce atividade dependente da concentração contra bactérias Gram-negativas. Após a administração oral, são alcançadas concentrações elevadas no trato gastrointestinal, ou seja, o local-alvo, devido à absorção fraca da substância.

Mecanismo de acção

A colistina penetra na membrana celular bacteriana, provocando alterações na sua permeabilidade em consequência da sua interacção com o componente fosfolipídico. Isto traduz-se numa alteração da barreira osmótica, tornando-se a bactéria susceptível ao meio químico, o que facilita a sua lise definitiva.

Espectro de acção

O espectro de acção da colistina limita-se exclusivamente às bactérias Gram-negativas: *E. coli* não invasiva..

Dentro do grupo das bactérias Gram-negativas, são resistentes à colistina a maioria das espécies dos géneros *Proteus*, *Serratia* e *Providencia*.

As bactérias Gram-positivas apresentam resistência a este antibiótico devido à dificuldade do fármaco para atravessar a sua parede celular.

Do estudo realizado *in vitro* sobre o grau de sensibilidade bacteriana à colistina de 30 estirpes de *Escherichia coli* isoladas de porcos, concluiu-se que 90% das estirpes de *Escherichia coli* e se encontravam dentro da categoria sensível.

Entre os mecanismos de resistência à colistina (e a outros antibióticos peptídicos relacionados, como a polimixina B), um dos mais habituais consiste em impedir o acesso do antibiótico à membrana bacteriana.

Foi descrita uma resistência cruzada entre as diferentes polimixinas, sendo completa com a polimixina B. Não foi descrita qualquer resistência cruzada entre a colistina e antibióticos de outros grupos utilizados em medicina veterinária.

Concentrações críticas (pontos de corte ou *breakpoints*) de resistência:

Método analítico NCCLS M2-A7 (2002).

De acordo com a normativa NCCLS, consideram-se:

Sensíveis	CMI \leq 6,246 $\mu\text{g/ml}$
Sensibilidade intermédia	CMI \geq 6,246 $\mu\text{g/ml}$ e \leq 16 $\mu\text{g/ml}$
Resistentes	CMI \geq 16 $\mu\text{g/ml}$

Determinou-se a sensibilidade *in vitro* à colistina de 30 estirpes porcinas de *Escherichia coli*, sendo os valores de CMI₉₀ obtidos de 7,040 $\mu\text{g/ml}$.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O sulfato de colistina é muito pouco absorvido quando administrado por via oral e, conseqüentemente, as concentrações plasmáticas máximas são praticamente indetectáveis. Permanece no lúmen do tracto gastrointestinal e a sua distribuição pelo resto de órgãos e tecidos é reduzida. Não se conhece a existência de metabolitos activos. Por via oral, é eliminada integralmente através das fezes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Parafina líquida leve
Ricinoleato de macroglicerol (E-484)
Farinha de casca de amêndoa e avelã

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.
Prazo de validade após reconstituição em ração tipo farinha e granulado: 3 meses.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 1 mês.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem original.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Sacos de 25 kg formados por duas folhas de papel *kraft*, uma camada externa de papel *kraft* branco acetinado e um saco interno de polietileno de baixa densidade de 100 micras de espessura. Os sacos são primeiro termo-selados, e depois cosidos e atados pela parte superior.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ANDRÉS PINTALUBA S.A.
Polígono industrial Agro-reus
C/ Prudenci Bertrana nº 5
43206- Reus (Tarragona)

8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

51654

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

21-09-2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Janeiro 2018

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.
Deve ter-se em consideração as orientações oficiais relativas à incorporação de pré-misturas medicamentosas para alimento medicamentoso na alimentação final.
Só pode ser vendido a fabricantes autorizados de alimentos medicamentosos para animais

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

APSAMIX COLISTINA 40 mg/g

Sulfato de colistina

PRÉ-MISTURA MEDICAMENTOSA PARA ALIMENTO MEDICAMENTOSO PARA SUÍNOS
USO VETERINÁRIO

COMPOSIÇÃO

Cada grama contém:

Substância Activa:

Colistina (sob a forma de sulfato) 40 mg (equivalente a 1 200 000 UI)

Excipientes:

Farinha de casca de amêndoa e avelã
Outros excipientes q.b.p. 1 g

ESPÉCIES-ALVO

Suínos: Leitões e Porcos de engorda.

INDICAÇÕES

Tratamento e metafilaxia da infeções entéricas causadas por *E. coli* não invasiva suscetível à colistina.

A presença da doença na exploração deve ser estabelecida antes do tratamento metafilático.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E INFORMAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

Grupo farmacoterapêutico: Anti-infecciosos intestinais, antibióticos.

Código ATCvet.: QA07AA10.

A colistina exerce atividade dependente da concentração contra bactérias Gram-negativas. Após a administração oral, são alcançadas concentrações elevadas no trato gastrointestinal, ou seja, o local-alvo, devido à absorção fraca da substância.

A colistina penetra na membrana celular bacteriana, provocando alterações na sua permeabilidade em consequência da sua interacção com o componente fosfolipídico. Isto traduz-se numa alteração da barreira osmótica, tornando-se a bactéria susceptível ao meio químico, o que facilita a sua lise definitiva.

O espectro de acção da colistina limita-se exclusivamente às bactérias Gram-negativas: *E. coli* não invasiva.

Dentro do grupo das bactérias Gram-negativas, são resistentes à colistina a maioria das espécies dos géneros *Proteus*, *Serratia* e *Providencia*.

As bactérias Gram-positivas apresentam resistência a este antibiótico devido à dificuldade do fármaco para atravessar a sua parede celular.

Foi descrita uma resistência cruzada entre as diferentes polimixinas, sendo completa com a polimixina B. Não foi descrita qualquer resistência cruzada entre a colistina e antibióticos de outros grupos utilizados em medicina veterinária.

A colistina sulfato é muito pouco absorvida quando administrada por via oral e, conseqüentemente, as concentrações plasmáticas máximas são praticamente indetectáveis. Permanece no lúmen do tracto gastrointestinal e a sua distribuição pelo resto de órgãos e tecidos é reduzida. Não se conhece a existência de metabolitos activos. Não se conhece a existência de metabolitos activos. Por via oral, é eliminada integralmente através das fezes.

DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral, administração no alimento.

A dose é de 6 mg de colistina/kg de p.v./dia no alimento (equivalente a 180 000 UI/kg p.v./dia) durante 7 dias consecutivos.

Geralmente, esta dose consegue-se administrando do medicamento veterinário na concentração de 3,75 kg por tonelada de ração, o que equivale a 150 mg de colistina por kg de ração, assumindo que um porco ingere aproximadamente 4% do seu peso corporal em alimento por dia.

Dada a via de administração e o facto que o consumo de ração depende da condição clínica do animal, para garantir uma dosagem correcta, a quantidade adequada de medicamento veterinário a ser adicionada à ração dos animais pode ser calculada utilizando a tabela seguinte:

Ingestão diária de ração em % do peso corporal	Quantidade de APSAMIX COLISTINA 40 mg/g a incorporar por tonelada de ração (ppm)
2%	7,5 kg pré-mistura medicamentosa / T
3%	5 kg pré-mistura medicamentosa / T
4%	3,5 kg pré-mistura medicamentosa / T
5%	3 kg pré-mistura medicamentosa / T

Com base na dose recomendada e no peso corporal dos animais a tratar, a quantidade diária exacta de medicamento veterinário deve ser calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{150 \text{ mg de APSAMIX COLISTINA } 40 \text{ mg/g por kg pc}}{\text{Ingestão diária média de ração (kg/animal)}} \times \text{Peso corporal médio do porco (kg)} = \text{mg de APSAMIX COLISTINA 40 mg/g por kg de ração}$$

O alimento medicamentoso deve ser a única ração administrada durante o período de tratamento.

A granulação das rações medicadas com o medicamento veterinário deverá ser realizada a uma temperatura média de 65° C e, como máximo, a 75° C. Em condições normais, a duração máxima do processo deverá ser de 20 minutos.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em equídeos, nomeadamente em potros, dado que a colistina, devido a uma mudança no equilíbrio da microflora gastrointestinal, pode levar ao desenvolvimento de colite associada aos antimicrobianos (Colite X), tipicamente associada ao *Clostridium difficile*, o que pode ser fatal.

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos antibióticos polipeptídicos ou a qualquer dos excipientes.

Não utilizar caso tenha ocorrido resistência à colistina.

REACÇÕES ADVERSAS

Não foram descritas quaisquer reacções adversas relacionadas com o uso de sulfato de colistina administrada por via oral e nas dosagens recomendadas para a espécie-alvo. De qualquer modo, dado tratar-se de um antibiótico que actua ao nível intestinal, podem surgir alterações digestivas, tais como disbiose intestinal, acumulação de gases ou diarreias ligeiras.

UTILIZAÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO, A LACTAÇÃO E A POSTURA DE OVOS:

Estudos realizados em animais de laboratório (ratos e murganhos), não demonstraram qualquer efeito embriotóxico, fetotóxico ou teratogénico. Não foram realizados estudos específicos em porcas gestantes ou lactantes. Administrar exclusivamente de acordo com a avaliação de risco/benefício realizada pelo veterinário responsável.

INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO

A colistina é sinérgica com uma grande variedade de agentes antimicrobianos, incluindo: β -lactâmicos, eritromicina, tetraciclina, sulfamidas, trimetoprim e bacitracina. A sua acção é inibida por catiões bivalentes, tais como Ba^{2+} , Ca^{2+} e Mg^{2+} ; ácidos gordos insaturados e compostos de amónio quaternário. Não foram descritos antagonismos com outros antibióticos quando administrada por via oral.

SOBREDOSAGEM (SINTOMAS, MEDIDAS DE EMERGÊNCIA, ANTÍDOTOS), SE NECESSÁRIO

Não foram observados sinais de toxicidade nos estudos realizados com uma dose duas vezes superior à recomendada (300 000 UI/kg p.v./dia), administrada durante o dobro do tempo (14 dias). No entanto, não são descartáveis episódios de amolecimento das fezes e timpanismo em caso de sobredosagem em porcos tratados com colistina, que cessam ao suspender o tratamento.

INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: zero dias.

ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada uma das espécies-alvo:

A ingestão do medicamento veterinário pelos animais pode encontrar-se alterada devido à própria doença. Em caso de consumo insuficiente de alimento, os animais deverão ser tratados por via parenteral.

Precauções especiais para utilização em animais

Não utilizar a colistina como substituto das boas práticas de gestão.

A colistina é um fármaco de último recurso na medicina humana para o tratamento de infeções causadas por determinadas bactérias multirresistentes. Para minimizar qualquer risco potencial associado à utilização generalizada da colistina, o seu uso deve ser limitado ao tratamento ou ao tratamento e à metafilaxia de doenças, e não deve ser utilizada para a profilaxia.

Sempre que possível, a colistina só deve ser utilizada com base em testes de suscetibilidade.

O uso do medicamento veterinário em não conformidade com as instruções fornecidas no RCM pode causar falhas do tratamento e aumentar a prevalência das bactérias resistentes à colistina.

A utilização do medicamento veterinário deve ter em consideração as políticas antimicrobianas oficiais e locais.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à colistina devem evitar qualquer contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto directo com os olhos, a pele e as membranas mucosas durante a incorporação do medicamento veterinário e a manipulação do alimento medicamentoso.

Tomar as seguintes precauções específicas:

- Tomar as medidas adequadas para evitar a disseminação do pó durante a incorporação do medicamento no alimento.
- Usar uma máscara de protecção contra o pó (de acordo com a norma EN140), luvas, fato-macaco de trabalho e óculos de segurança aprovados.
- Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de contacto, lavar abundantemente com água.

Não fumar, comer nem beber durante a manipulação do medicamento veterinário.

Em caso de aparecimento de sintomas, tal como erupção cutânea após a exposição, procurar cuidado médico e apresentar estas advertências. O edema da face, lábios ou olhos ou dificuldade respiratória são sinais graves e requerem cuidado médico urgente.

INCOMPATIBILIDADES

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.
Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Conservar na embalagem original.

Prazo de validade após reconstituição em ração tipo farinha e granulado: 3 meses.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 1 mês.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA A ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS NÃO UTILIZADOS OU DE DESPERDÍCIOS DE DEPERDÍCIOS DERIVADOS DA UTILIZAÇÃO DESSES MEDICAMENTOS

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou esgotos domésticos.
Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a protecção do ambiente.

DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Janeiro 2018

APRESENTAÇÃO: Sacos de 25 kg

NÚMERO DE LOTE:

DATA DE VALIDADE:

Depois da primeira abertura da embalagem, administrar no prazo de:

Nº DA AIM: 51654

Só pode ser vendido mediante receita médico-veterinária.
Só pode ser administrado sob controlo do médico veterinário.
Só pode ser vendido a unidades de fabrico de alimentos medicamentosos para animais.

Devem ser consideradas as orientações oficiais relativas à incorporação de pré-misturas para alimento medicamentoso no alimento final

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E FABRICANTE

ANDRÉS PINTALUBA S.A.
Pol. Ind. Agro-Reus
C/ Prudenci Bertrana, nº5.
43206 REUS (Tarragona)
ESPANHA

USO VETERINÁRIO