

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

APSALIQ COLISTINA 3 000 000 UI/ml

Solução para administração na água de bebida/leite para suínos, bovinos, ovinos, galinhas e perus

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substância ativa:

Colistina (sob a forma de sulfato) 3 000 000 UI

Excipientes:

Álcool benzílico (E-1519) 10 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para administração na água de bebida /leite.

Solução translúcida amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Espécies-alvo

Bovinos (vitelos), ovinos (borregos), suínos, galinhas e perus

4.2. Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento e metafilaxia de infeções entéricas causadas por *Escherichia coli* não invasiva sensível à colistina.

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

4.3 Contraindicações

Não administrar a equídeos, nomeadamente a 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 à colistina ou a algum dos excipientes.

Não administrar em caso de resistência a polimixinas.

4.4. Advertências especiais para cada espécie-alvo

Animais gravemente doentes têm um padrão de consumo de água diferente e, conseqüentemente, devem ser tratados de forma parentérica.

Como adjuvante do tratamento, devem ser introduzidas boas práticas de gestão e de higiene de forma a reduzir o risco de infeção e controlar a potencial acumulação de resistência.

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 fraca absorção da substância. Estes fatores indicam que uma duração de tratamento superior à indicada na secção 4.9, causadora de exposição desnecessária, não é recomendada.

4.5. Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A utilização do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade da bactéria isolada do animal. Caso tal não seja possível, a terapia deve ser baseada em informações epidemiológicas locais (regional, ao nível da exploração) sobre a sensibilidade da bactéria-alvo.

No caso de animais recém-nascidos e de animais com doenças gastrointestinais e renais graves, a exposição sistémica à colistina pode estar aumentada. Podem ocorrer alterações neuro e nefrotóxicas.

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

A colistina é um medicamento veterinário 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 e à metafilaxia de doenças, e não deve ser utilizada para a profilaxia.

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

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a polimixinas, tais como a colistina, devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto direto com a pele e os olhos ao manusear o medicamento veterinário.

Durante a administração do medicamento veterinário deve ser utilizado equipamento de proteção individual constituído por fato-macaco, luvas e óculos de segurança.

Após a exposição, se desenvolver sintomas, como erupção cutânea, dirija-se a um médico e mostre-lhe este aviso. O edema da face, lábios ou olhos ou dificuldade respiratória são sintomas mais graves e requerem cuidado médico urgente.

Lavar as mãos após a administração.

4.6. Reações adversas (frequência e gravidade)

Desconhecidas.

4.7. Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

A segurança da colistina não foi investigada durante a gestação, a lactação e a postura de ovos nas espécies-alvo. No entanto, a absorção da colistina é fraca após a administração oral, por isso, a utilização da colistina durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos não deverá conduzir a problemas específicos. Durante estes períodos, administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

4.8. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Após a administração oral do sulfato de colistina, não pode ser excluída a interação com anestésicos e miorrelaxantes em casos individuais. A combinação com aminoglicosídeos e levamisol deve ser evitada. Os efeitos do sulfato de colistina podem ser antagonizados pelos catiões binários (ferro, cálcio, magnésio) e pelos ácidos gordos insaturados e pelos polifosfatos.

Existe resistência cruzada entre a colistina e a polimixina B.

4.9. Posologia e via de administração

Administrar por via oral.

Administração na água de bebida/leite.

Vitelos, borregos, suínos: 100 000 UI de colistina por kg de peso corporal diariamente durante 3-5 dias consecutivos na água de bebida ou no leite (de substituição) em vitelos, equivalente a 0,33 ml do medicamento veterinário por 10 kg de peso corporal por dia durante 3-5 dias.

Galinhas e perus: 75 000 UI de colistina por kg de peso corporal diariamente durante 3-5 dias consecutivos na água de bebida, equivalente a 25 ml do medicamento veterinário por tonelada de peso corporal por dia durante 3-5 dias.

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

A água ou o leite medicados que não sejam consumidos no prazo de 24 horas devem ser eliminados.

Administração por via oral direta a animais individuais

A dose diária recomendada deve ser dividida em duas tomas se o medicamento veterinário tiver de ser administrado diretamente na boca do animal.

Antes da administração por via oral direta, o medicamento veterinário deve ser diluído com um volume de água de bebida equivalente a 1,5 x o volume do medicamento veterinário a ser administrado.

Administração através de água de bebida

A ingestão de água medicada depende do estado clínico dos animais. Para obter a dosagem correta, a concentração de colistina tem de ser ajustada em conformidade. Calcular cuidadosamente o peso corporal médio a tratar e o consumo de água diário médio antes de cada tratamento.

A água medicada deve ser preparada todos os dias, imediatamente antes de ser fornecida.

A água medicada deve ser a única fonte de água de bebida disponibilizada aos animais durante todo o período do tratamento.

Com a fórmula seguinte, é possível calcular a dosagem exata:

$$\frac{\begin{array}{l} \dots \text{ ml do medicamento} \\ \text{veterinário por kg de peso} \\ \text{corporal e dia} \end{array} \times \text{Peso corporal médio (kg)}}{\text{Ingestão diária média de água (l/animal)}} = \begin{array}{l} \dots \text{ ml do medicamento} \\ \text{veterinário por litro de água} \\ \text{de bebida} \end{array}$$

- Administração sem bomba de dosagem:

O tratamento é distribuído num tanque ao longo de um período de 24 horas durante 3 a 5 dias consecutivos.

O medicamento veterinário é adicionado a um volume da água de bebida correspondente ao volume consumido pelos animais ao longo do período de tratamento (24 horas) para alcançar uma dose de 100 000 UI de colistina por kg de peso corporal em suínos, borregos e vitelos e 75 000 UI de colistina por kg de peso corporal para galinhas e perus.

- Administração através de bomba de dosagem:

O tratamento é distribuído ao longo de um período de 24 horas durante 3 a 5 dias consecutivos. É utilizada uma bomba de dosagem para adicionar uma solução-mãe numa concentração predeterminada à água de bebida.

4.10. Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Não existem.

4.11. Intervalo de segurança

Bovinos (vitelos) e ovinos (borregos)

Carne e vísceras: 1 dia.

Leite: Não autorizado para uso em animais produtores de leite para consumo humano.

Suínos

Carne e vísceras: 1 dia.

Galinhas e perus:

Carne e vísceras: 1 dia.

Ovo: zero dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Anti-infecciosos intestinais, antibióticos.

Código ATCvet: QA07AA10

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

A colistina é um antibiótico polipéptido pertencente à classe das polimixinas.

A colistina exerce uma ação bactericida nas estirpes bacterianas sensíveis através da rutura da membrana citoplasmática bacteriana conduzindo a uma alteração da permeabilidade celular e, em seguida, a uma fuga dos materiais intracelulares.

A colistina tem uma atividade bactericida potente contra as bactérias Gram-negativas, especialmente as enterobactérias e, mais especificamente, a *Escherichia coli*.

A colistina não possui praticamente qualquer atividade contra os fungos e as bactérias Gram-positivas.

As bactérias Gram-positivas são naturalmente resistentes à colistina, tais como algumas espécies de bactérias Gram-negativas, como *Proteus* e *Serratia*.

A resistência adquirida a bactérias entéricas Gram-negativas à colistina é rara e é explicada pela modificação do lípido A. Estas modificações estão associadas a mutações cromossómicas ou transferíveis por MCR-1 plasmídica.

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.

Para a colistina, *breakpoints* EUCAST são: suscetível $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ e resistente $> 2 \mu\text{g/ml}$. A determinação da CIM deve ser realizada usando o método de microdiluição em caldo.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A absorção da colistina a partir do trato gastrointestinal é fraca.

Em contraste com as concentrações muito baixas de colistina no soro e tecidos, estão presentes quantidades altas e persistentes nas diferentes secções do trato gastrointestinal.

Não se observa qualquer metabolismo significativo.

A colistina é quase exclusivamente eliminada através das fezes.

Impacto ambiental

A substância ativa do sulfato de colistina é muito persistente nos solos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Álcool benzílico (E-1519)

Edetato dissódico (E-386)

Água purificada

6.2. Incompatibilidades principais

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 a primeira abertura do acondicionamento primário: 3 meses.

Prazo de validade após diluição de acordo com as instruções: 24 horas.

6.4. Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar no recipiente de origem para proteger da luz.

6.5. Natureza e composição do acondicionamento primário

Frascos brancos de polietileno de alta densidade. Os frascos são fechados com uma tampa de rosca de polietileno de alta densidade azul, com discos termosselantes de alumínio/polietileno tereftalato/polietileno.

Tamanho da embalagem:

Frasco de 1 l

Frasco de 5 l

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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 os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ANDRÉS PINTALUBA S.A.
POLÍGONO INDUSTRIAL AGRO-REUS
C/ PRUDENCI BERTRANA Nº 5
43206 - REUS (TARRAGONA)
ESPANHA

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1083/01/17DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de fevereiro de 2017.

Data da última renovação: 14 de fevereiro de 2022.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Fevereiro de 2022.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária

Administração por um médico veterinário ou sob a direta responsabilidade do mesmo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO E RÓTULO COMBINADO

Frasco FL HDPE/1 l, 5 l

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante responsável pela libertação dos lotes:
ANDRÉS PINTALUBA, S.A.
C/Prudenci Bertrana nº 5
Polígono Industrial Agro-Reus
43206-Reus
ESPANHA

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

APSALIQ COLISTINA 3 000 000 UI/ml
Solução para administração na água de bebida/leite para suínos, bovinos, ovinos, galinhas e perus
Sulfato de colistina

3. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada ml contém:

Substância ativa:

Colistina (sob a forma de sulfato) 3 000 000 UI

Excipientes:

Álcool benzílico (E-1519) 10 mg

Solução translúcida amarela.

4. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para administração na água de bebida/leite

5. APRESENTAÇÕES

<Frasco de 1 l> <Frasco de 5 l>

6. INDICAÇÕES

Tratamento e metafilaxia de infeções entéricas causadas por *Escherichia coli* não invasiva sensível à colistina.

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

7. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar a equídeos, nomeadamente a 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 à colistina ou a algum dos excipientes.
Não administrar em caso de resistência a polimixinas.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Desconhecidas. Caso detete efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o seu médico veterinário.

Alternativamente poderá notificar através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): farmacovigilancia.vet@dgav.pt.

9. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos (vitelos), ovinos (borregos), suínos, galinhas e perus

10. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Administrar por via oral.

Administração na água de bebida/leite.

Vitelos, borregos, porcos: 100 000 UI de colistina por kg de peso corporal diariamente durante 3-5 dias consecutivos na água de bebida ou no leite (de substituição) em vitelos, equivalente a 0,33 ml do medicamento veterinário por 10 kg de peso corporal por dia durante 3-5 dias.

Galinhas e perus: 75 000 UI de colistina por kg de peso corporal diariamente durante 3-5 dias consecutivos na água de bebida, equivalente a 25 ml do medicamento veterinário por tonelada de peso corporal por dia durante 3-5 dias.

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

A água ou o leite medicados que não sejam consumidos no prazo de 24 horas devem ser eliminados.

Administração por via oral direta a animais individuais

A dose diária recomendada deve ser dividida em duas tomas se o medicamento veterinário tiver de ser administrado diretamente na boca do animal.

Antes da administração por via oral direta, o medicamento veterinário deve ser diluído com um volume de água de bebida equivalente a 1,5 x o volume do medicamento veterinário a ser administrado.

Administração através de água de bebida

A ingestão de água medicada depende do estado clínico dos animais. Para obter a dosagem correta, a concentração de colistina tem de ser ajustada em conformidade. Calcular cuidadosamente o peso corporal médio a tratar e o consumo de água diário médio antes de cada tratamento.

A água medicada deve ser preparada todos os dias, imediatamente antes de ser fornecida.

A água medicada deve ser a única fonte de água de bebida disponibilizada aos animais durante todo o período do tratamento.

Com a fórmula seguinte, é possível calcular a dosagem exata:

$$\frac{\dots \text{ ml do medicamento veterinário por kg de peso corporal e dia} \times \text{Peso corporal médio (kg)}}{\text{Ingestão diária média de água (l/animal)}} = \dots \text{ ml do medicamento veterinário por litro de água de bebida}$$

- Administração sem bomba de dosagem:

O tratamento é distribuído num tanque ao longo de um período de 24 horas durante 3 a 5 dias consecutivos.

O medicamento veterinário é adicionado a um volume da água de bebida correspondente ao volume consumido pelos animais ao longo do período de tratamento (24 horas) para alcançar uma dose de 100 000 UI de colistina por kg de peso corporal em suínos, borregos e vitelos e 75 000 UI de colistina por kg de peso corporal para galinhas e perus.

- Administração através de bomba de dosagem:

O tratamento é distribuído ao longo de um período de 24 horas durante 3 a 5 dias consecutivos.

É utilizada uma bomba de dosagem para adicionar uma solução-mãe numa concentração predeterminada à água de bebida.

11. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Não aplicável.

12. INTERVALO DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:

Bovinos (vitelos) e ovinos (borregos)

Carne e vísceras: 1 dia.

Leite: Não autorizado para uso em animais produtores de leite para consumo humano.

Suínos

Carne e vísceras: 1 dia.

Galinhas e perus:
Carne e vísceras: 1 dia.
Ovo: zero dias.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Este medicamento veterinário não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar no recipiente de origem para proteger da luz. Não utilize este medicamento veterinário após a data de expiração indicada no rótulo após “VAL”. A data de expiração refere-se ao último dia do mês indicado.

14. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

Advertências especiais para cada espécie-alvo

Animais gravemente doentes têm um padrão de consumo de água diferente e, conseqüentemente, devem ser tratados de forma parentérica.

Como adjuvante do tratamento, devem ser introduzidas boas práticas de gestão e de higiene de forma a reduzir o risco de infeção e controlar a potencial acumulação de resistência.

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 fraca absorção da substância. Estes fatores indicam que uma duração de tratamento superior à indicada na secção 10, causadora de exposição desnecessária, não é recomendada.

Precauções especiais para utilização em animais

A utilização do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade da bactéria isolada do animal. Caso tal não seja possível, a terapia deve ser baseada em informações epidemiológicas locais (regional, ao nível da exploração) sobre a sensibilidade da bactéria-alvo.

No caso de animais recém-nascidos e de animais com doenças gastrointestinais e renais graves, a exposição sistémica à colistina pode estar aumentada. Podem ocorrer alterações neuro e nefrotóxicas.

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

A colistina é um medicamento veterinário 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 e à metafilaxia de doenças, e não deve ser utilizada para a profilaxia.

A administração do medicamento veterinário em não conformidade com as instruções fornecidas no folheto-rótulo combinado pode causar falhas do tratamento e aumentar a prevalência das bactérias resistentes à colistina.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a polimixinas, tais como a colistina, devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Evitar o contacto direto com a pele e os olhos ao manusear o medicamento veterinário.

Durante a administração do medicamento veterinário deve ser utilizado equipamento de proteção individual constituído por fato-macaco, luvas e óculos de segurança.

Após a exposição, se desenvolver sintomas, como erupção cutânea, dirija-se a um médico e mostre-lhe este aviso. O edema da face, lábios ou olhos ou dificuldade respiratória são sintomas mais graves e requerem cuidado médico urgente.

Lavar as mãos após a administração.

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

A segurança da colistina não foi investigada durante a gestação, a lactação e a postura de ovos nas espécies-alvo. No entanto, a absorção da colistina é fraca após a administração oral, por isso, a utilização da colistina durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos não deverá conduzir a problemas específicos. Durante estes períodos, administrar apenas em conformidade com a avaliação benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Após a administração oral do sulfato de colistina, não pode ser excluída a interação com anestésicos e miorrelaxantes em casos individuais. A combinação com aminoglicosídeos e levamisol deve ser evitada. Os efeitos do sulfato de colistina podem ser antagonizados pelos cátions binários (ferro, cálcio, magnésio) e pelos ácidos gordos insaturados e pelos polifosfatos.

Existe resistência cruzada entre a colistina e a polimixina B.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Não existem.

Incompatibilidades

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

15. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou esgotos domésticos.

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

16. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Fevereiro de 2022.

17. OUTRAS INFORMAÇÕES

APRESENTAÇÕES

<Frasco de 1 l> <Frasco de 5 l>

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

IMPACTO AMBIENTAL

A substância ativa do sulfato de colistina é muito persistente nos solos

18. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

USO VETERINÁRIO - medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.
Administração por um médico veterinário ou sob a direta responsabilidade do mesmo.

19. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

20. PRAZO DE VALIDADE

<VAL {mês/ano}>

Após a primeira abertura, administrar num período de 3 meses.

Após primeira abertura, administrar até:

Validade após primeira abertura: 3 meses.

Validade após primeira diluição de acordo com as instruções: 24 horas.

21. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1083/01/17DFVPT

22. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}