

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Diacef 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla świń i bydła

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Ceftiofur (chlorowodorek)50 mg
(co odpowiada 53,48 mg ceftiofuru chlorowodorku)

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Homogeniczna, wolna od grudek zawiesina koloru biało-kremowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie i bydło.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Infekcje bakteriami wrażliwymi na ceftiofur:

U świń:

Leczenie chorób bakteryjnych układu oddechowego wywołanych przez *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Streptococcus suis*.

U bydła:

Leczenie chorób bakteryjnych układu oddechowego wywołanych przez *Mannheimia haemolytica* (dawniej *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida* oraz *Histophilus somni* (dawniej *Haemophilus somnus*).

Leczenie ostrego martwiczego zapalenia szpary międzyracicznej (zanokcica), wywołanego przez *Fusobacterium necrophorum* oraz *Porphyromonas asaccharolytica* (dawniej *Bacteroides melaninogenicus*).

Leczenie bakteryjnego skłádніка ostrego poporodowego (połogowego) zapalenia macicy w ciągu 10 dni po wycieleniu wywołanego przez *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* (dawniej *Arcanobacterium pyogenes*) oraz *Fusobacterium necrophorum*, wrażliwych na ceftiofur, w przypadku jeśli inne leczenie zawiodło.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną, inne antybiotyki beta-laktamowe lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Nie podawać dożylnie.

Nie stosować u drobiu (również u niosek jaj konsumpcyjnych) z powodu ryzyka rozprzestrzenienia się oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe u ludzi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego sprzyja selekcji szczepów opornych, takich jak bakterie wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) i może stwarzać zagrożenie dla zdrowia ludzkiego, jeśli te szczepy rozpowszechnią się u ludzi np. poprzez żywność. Z tego powodu ten produkt leczniczy weterynaryjny powinien być zarezerwowany do leczenia klinicznych przypadków słabo reagujących na leki z wyboru lub takich, w których spodziewana jest słaba reakcja (dotyczy to bardzo ciężkich przypadków, w których leczenie musi zostać rozpoczęte bez rozpoznania bakteriologicznego). W trakcie stosowania produktu należy uwzględniać krajowe lub regionalne przepisy dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych. Zwiększone stosowanie, w tym także stosowanie odbiegające od zaleceń zawartych w ChPL, może powodować wzrost częstości występowania oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe. Kiedy to możliwe, ten produkt leczniczy weterynaryjny powinien być stosowany w oparciu o wyniki badań wrażliwości bakterii na leki przeciwbakteryjne.

Nie stosować profilaktycznie w przypadku zatrzymania łożyska.

Ten produkt leczniczy weterynaryjny jest przeznaczony do leczenia pojedynczych zwierząt. Nie stosować zapobiegawczo ani w ramach programów ochrony zdrowia stad. Grupy zwierząt mogą być leczone zgodnie z warunkami określonymi w ChPL wyłącznie w przypadku stwierdzenia wybuchu choroby w stadzie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Penicyliny i cefalosporyny mogą wywoływać nadwrażliwość (alergie) po wstrzyknięciu, połknięciu, kontakcie przez skórę lub drogą wziewną. Nadwrażliwość na penicyliny może prowadzić do krzyżowej nadwrażliwości na cefalosporyny i odwrotnie. Reakcje alergiczne na te substancje mogą być w niektórych przypadkach poważne.

Osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość lub którym zalecano unikanie kontaktu z tego rodzaju preparatami, nie powinny mieć kontaktu z tym produktem. Z produktem należy obchodzić się ostrożnie, aby uniknąć narażenia, zachowując wszystkie zalecane środki ostrożności.

Po przypadkowej samoiniekcji lub wystąpieniu objawów po narażeniu, takich jak wysypka skórna, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Obrzęk twarzy, ust lub oczu i trudności w oddychaniu są znacznie poważniejszymi objawami i wymagają natychmiastowej interwencji lekarskiej.

Po użyciu należy umyć ręce.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości niezależne od dawki. W trakcie badań klinicznych, w bardzo rzadkich przypadkach zgłoszono reakcje alergiczne (np. reakcje skórne, anafilaksja).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać leczenie.

U świń, słabe reakcje w miejscu iniekcji, takie jak odbarwienia powięzi lub tłuszczu, obserwowano w trakcie badań klinicznych, w bardzo rzadkich przypadkach do 20 dni po iniekcji.

U bydła, możliwe wystąpienie obrzęku/zapalenia w miejscu podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego weterynaryjnego. Bardzo częste łagodne do umiarkowanego lokalne przewlekłe zapalenie do 18 dni po wstrzyknięciu obserwowano w trakcie badań klinicznych.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)

- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badania laboratoryjne przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych nie wykazały żadnego działania teratogennego, toksycznego wpływu na płód, ani toksycznego wpływu na matkę. Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego nie zostało stwierdzone dla loch i krów w ciąży.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Właściwości bakteriobójcze beta-laktamów są neutralizowane przez równoczesne stosowanie antybiotyków bakteriostatycznych (makrolidy, sulfonamidy i tetracykliny).

Aminoglikozydy mogą mieć potencjalny wpływ na cefalosporyny.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Świnie:

Podanie domięśniowe.

3 mg ceftiofuru/kg m.c./ na dzień przez 3 kolejne dni, tj. 1 ml produktu leczniczego weterynaryjnego/16 kg m.c. przy każdej iniekcji.

Maksymalna objętość wstrzykiwana w jedno miejsce powinna wynosić 5,4 ml.

Bydło:

Podanie podskórne.

Choroby układu oddechowego: 1 mg ceftiofuru/kg masy ciała/dzień przez 3 do 5 kolejnych dni tj. 1 ml produktu leczniczego weterynaryjnego/50 kg masy ciała przy każdej iniekcji.

Ostre martwicze zapalenie szpary międzyracicznej: 1 mg ceftiofuru/na kg masy ciała/dzień przez 3 kolejne dni tj. 1 ml produktu leczniczego weterynaryjnego /50 kg masy ciała przy każdej iniekcji.

Ostre poporodowe zapalenie macicy w ciągu 10 dni po wycieleniu: 1 mg ceftiofuru/na kg masy ciała/dzień przez 5 kolejnych dni tj. 1 ml produktu leczniczego weterynaryjnego /50 kg masy ciała przy każdej iniekcji.

Maksymalna objętość wstrzykiwana w jedno miejsce powinna wynosić 6,8 ml.

W niektórych przypadkach ostrego poporodowego zapalenia macicy może być wymagana dodatkowa terapia wspomagająca.

Kolejne iniekcje muszą być wykonywane w różnych miejscach.

Energicznie wstrząsnąć fiolką przed użyciem w celu ponownego wytworzenia zawiesiny produktu.

Korek nie powinien być przekłuwany więcej niż 50 razy.

W celu zapewnienia odpowiedniej dawki należy określić wagę ciała, tak dokładnie, jak jest to możliwe, w celu uniknięcia podania zbyt niskiej dawki.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Niska toksyczność ceftiofuru została wykazana u świń przez podawanie domięśniowo przez 15 kolejnych dni soli sodowej ceftiofuru w dawkach przekraczających 8 razy zalecaną dzienną dawkę ceftiofuru.

U bydła brak oznak toksyczności układowej występującej w przypadku znacznego przedawkowania pozajelitowego.

4.11 Okres(-y) karencji

Świnie:

- Tkanki jadalne: 5 dni.

Bydło:

- Tkanki jadalne: 6 dni;
- Mleko: zero dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki antybakteryjne o działaniu ogólnoustrojowym. Cefalosporyny III generacji

kod ATC vet: QJ01DD90

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Ceftiofur należy do trzeciej generacji cefalosporyn działających aktywnie na liczne bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Ceftiofur działa przez hamowanie syntezy ściany komórkowej; jest to działanie bakteriobójcze.

Działanie beta-laktamów polega na blokowaniu syntezy ścian komórkowych bakterii. Synteza ścian komórkowych zależy od enzymów zwanych białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Istnieją cztery podstawowe mechanizmy dzięki którym bakterie stają się odporne na cefalosporyny: 1) zmiana białek wiążących penicyliny niewrażliwych na skuteczne w innych przypadkach beta-laktamy; 2) zmiana przenikalności ścian komórek dla beta-laktamów; 3) wytwarzanie beta-laktamaz, które hydrolizują beta-laktamowy pierścień cząsteczki lub 4) aktywne uwalnianie betalaktamaz.

Niektóre beta-laktamazy, co udokumentowano w przypadku Gram-ujemnych enterobakterii, mogą przekazywać w różnym stopniu podwyższone wartości MIC na cefalosporyny III i IV generacji, a także penicyliny, ampicyliny, kombinacje z inhibitorami β -laktamaz oraz cefalosporyny I i II generacji.

Ceftiofur działa na następujące mikroorganizmy wywołujące choroby dróg oddechowych u świń: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* jest w zasadzie niewrażliwa na ceftiofur.

Działa również na następujące bakterie wywołujące choroby dróg oddechowych u bydła: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (dawniej *Pasteurella haemolytica*), *Histophilus somni* (dawniej *Haemophilus somnus*); bakterie wywołujące zanokcice u bydła: *Fusobacterium necrophorum*, *Porphyromonas asaccharolytica* (dawniej *Bacteroides melaninogenicus*); oraz bakterie wywołujące ostre poporodowe (puerperal) zapalenie macicy u bydła: *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* (dawniej *Arcanobacterium pyogenes*) i *Fusobacterium necrophorum*.

Poniższe Minimalne Stężenie Hamujące (MIC) zostało opracowane dla ceftiofuru w europejskich izolatach docelowych bakterii (2009-2012), izolowanych z zakażonych zwierząt:

Świnie		
Organizmy (liczba izolatów)	zakres MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC90 ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (157)	0,008 - 2	0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (152)	$\leq 0,002$ - 0,06	0,004
<i>Streptococcus suis</i> (151)	0,06 - ≥ 16	0,5
Bydło		
Organizmy (liczba izolatów)	zakres MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC90 ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (149)	$\leq 0,002$ - 0,12	0,015
<i>Pasteurella multocida</i> (134)	$\leq 0,002$ - 0,015	0,004
<i>Histophilus somni</i> (66)	$\leq 0,002$ - 0,008	0,004

<i>Trueperella pyogenes</i> (35)	0,25 - 4	2
<i>Escherichia coli</i> (209)	0,13 - 2	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (izolaty z przypadków zanokcicy)	$\leq 0,06 - 0,13$	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (izolaty z przypadków ostrego zapalenia macicy)	$\leq 0,03 - 0,06$	ND

ND: nie określono

Dla ceftiofuru, poniższe kliniczne wartości graniczne są zalecane przez CLSI (2013) dla patogenów wywołujących choroby dróg oddechowych u bydła i świń:

Średnica strefy (mm)	MIC (µg/ml)	Interpretacja
≥ 21	$\leq 2,0$	(S) Wrażliwy
18 - 20	4,0	(I) Średnio wrażliwy
≤ 17	$\geq 8,0$	(R) Oporny

Nie określono wartości granicznych dla patogenów wywołujących zanokcicę i ostre zapalenie macicy po porodzie u bydła.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu ceftiofuru jest szybko metabolizowany do desfuroylceftiofuru, głównego czynnego metabolitu. Desfuroylceftiofur wykazuje analogiczną do ceftiofuru aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii wywołujących choroby układu oddechowego zwierząt. Aktywny metabolit w sposób odwracalny wiąże się z białkami osocza. Metabolit przetransportowany za pomocą tych białek koncentruje się w miejscu iniekcji, jest aktywny i pozostaje aktywny w obecności tkanki martwiczej i resztek komórkowych.

U świń, którym podano domięśniowo pojedynczą dawkę 3 mg/kg masy ciała (m.c.), maksymalne stężenie w osoczu równe $11,8 \pm 1,67$ µg/ml zostało osiągnięte po 1 godzinie; okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) desfuroylceftiofuru wynosił $16,7 \pm 2,3$ godzin. Po dawce 3 mg ceftiofuru/kg m.c./dzień podawanej codziennie przez ponad 3 dni nie obserwowano akumulacji desfuroylceftiofuru.

Eliminacja następowała przede wszystkim z moczem (ponad 70%). Średni odzysk z odchodów stanowił około 12-15% leku.

Ceftiofur jest całkowicie biodostępny po podaniu domięśniowym.

Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 1 mg/kg u bydła, maksymalny poziom w osoczu w około 2 godziny po podaniu powinien wynosić $2,85 \pm 1,11$ µg/ml. U zdrowego bydła, wynik C_{max} of $2,25 \pm 0,79$ µg/ml został osiągnięty w endometrium 5 ± 2 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Maksymalne stężenie w brodawkach macicznych oraz odchodach połogowych u zdrowych krów wynoszą odpowiednio $1,11 \pm 0,24$ µg/ml oraz $0,98 \pm 0,25$ µg/ml.

Eliminacja okresu półtrwania ($t_{1/2}$) desfuroylceftiofuru u bydła wynosi $11,5 \pm 2,57$ godziny. Nie zaobserwowano akumulacji po codziennej kuracji trwającej 5 dni. Eliminacja następuje głównie z moczem (ponad 55%); 31% dawki zostało wykryte w odchodach.

Ceftiofur jest całkowicie biodostępny po podaniu podskórnym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glinu stearynian

Olej rycynowy uwodorniony

Triglicerydy o średniej długości łańcucha

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 30 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Bezbarwna szklana fiolka typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej i kapslem aluminiowym.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę szklaną o pojemności 100 ml

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę szklaną o pojemności 250 ml

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUPER'S DIANA, S.L.

Ctra. C-17, km 17

08150 Parets del Vallès (Barcelona)

Hiszpania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2313/13

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 17/10/2013

Data przedłużenia pozwolenia

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Wydawany z przepisu lekarza - Rp.