

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Cefokel 50 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla świń i bydła

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera:

Substancja czynna:

Ceftiofur (w postaci chlorowodoru) 50,0 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Zawiesina w kolorze białym do szarawobiałego, beżowego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie i bydło

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Infekcje wywoływane przez bakterie wrażliwe na ceftiofur:

U świń:

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

U bydła:

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

Leczenie ostrego martwicowego zapalenia szpary międzyracicznej (panaritium, zanokcica) wywołanego przez: *Fusobacterium necrophorum* i *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

Leczenie infekcji bakteryjnych w ostrych poporodowych (połogowych) zapaleniach macicy, występujących w ciągu 10 dni po wycieleniu, wywoływanych przez wrażliwe na ceftiofur *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* i *Fusobacterium necrophorum*. Wskazanie jest ograniczone do przypadków, w których leczenie innym lekiem przeciwbakteryjnym nie przyniosło poprawy.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na ceftiofur lub inne antybiotyki beta-laktamowe.

Nie podawać dożylnie.

Nie stosować w przypadku znanej oporności na inne cefalosporyny i antybiotyki beta-laktamowe.

Nie stosować u drobiu (również u niosek jaj konsumpcyjnych) z powodu ryzyka przeniesienia oporności na drobnoustroje występujące 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

Niniejszy produkt leczniczy weterynaryjny nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych środków konserwujących.

Stosowanie produktu 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 produkt powinien być zarezerwowany do leczenia klinicznych przypadków słabo reagujących na leki pierwszego rzutu 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 oficjalne lub regionalne przepisy dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych. Zwiększone stosowanie, w tym także stosowanie odbiegające od zaleceń zawartych w CHPLW, może powodować wzrost częstości występowania oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe. Jeśli to możliwe produkt powinien być stosowany wyłącznie w oparciu o wyniki badań wrażliwości.

Produkt jest przeznaczony do leczenia pojedynczych zwierząt. Nie stosować zapobiegawczo ani w ramach programów ochrony zdrowia stad. Leczenie grup zwierząt powinno być ściśle ograniczone do trwających ognisk choroby zgodnie z zatwierdzonymi warunkami stosowania.

Nie stosować profilaktycznie w przypadku zatrzymania łożyska.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Penicyliny i cefalosporyny mogą wywołać reakcję nadwrażliwości (alergie) po iniekcji, wdychaniu, połknięciu lub kontakcie ze skórą. Nadwrażliwość na penicyliny może prowadzić do krzyżowych reakcji na cefalosporyny i odwrotnie. Sporadycznie reakcje alergiczne na te substancje mogą być poważne.

Osoby o znanej nadwrażliwości oraz osoby, którym nie zalecano pracy z tego typu produktami, powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym.

By uniknąć narażenia na produkt, należy obchodzić się z nim z najwyższą ostrożnością. Po użyciu należy umyć ręce.

W przypadku pojawienia się, po narażeniu na działanie produktu, objawów takich jak wysypka skórna, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi to ostrzeżenie.

Obrzęk twarzy, ust lub oczu, czy też trudności w oddychaniu są poważniejszymi objawami i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, niezależne od podanej dawki. Sporadycznie mogą wystąpić reakcje alergiczne (np. reakcje skórne, anafilaksja). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać leczenie.

U świń obserwowano łagodne reakcje w miejscu podania, takie jak odbarwienie powięzi lub tkanki tłuszczowej, występujące do 20 dni po iniekcji.

U bydła mogą występować łagodne reakcje zapalne w miejscu iniekcji, takie jak obrzęk tkanek i odbarwienia tkanki podskórnej i/lub powierzchni powięzi mięśniowej. Ustąpienie objawów klinicznych u większości zwierząt następuje do 10 dni od iniekcji, chociaż lekkie odbarwienie tkanek może utrzymywać się przez 28 dni lub dłużej.

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

Chociaż badania na zwierzętach laboratoryjnych nie wykazały działania teratogennego, poronnego ani wpływu na rozmnażanie, nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa ceftiofuru u loch i krów w czasie 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 antagonizowane są przez równoczesne stosowanie antybiotyków bakteriostatycznych (makrolidów, sulfonamidów i tetracyklin).

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Świnie:

Produkt podaje się przez 3 dni, domięśniowo w dawce: 3 mg ceftiofuru/kg m.c./dzień.

W praktyce dawka ta wynosi: 1 ml/16 kg m.c./przy każdym podaniu.

Bydło:

Leczenie chorób układu oddechowego: 1 mg ceftiofuru/kg m.c./dzień, przez 3-5 dni, podanie podskórne – w praktyce 1 ml/50 kg m.c./przy każdym podaniu.

Leczenie ostrego martwicowego zapalenia szpary międzyracicznej: 1 mg ceftiofuru/kg m.c./dzień przez 3 dni, podanie podskórne – w praktyce 1 ml/50 kg m.c./przy każdym podaniu.

Leczenie ostrego poporodowego zapalenia macicy w ciągu 10 dni po wycieleniu: 1 mg ceftiofuru/kg m.c./dzień, przez 5 kolejnych dni, podanie podskórne – w praktyce 1 ml/50 kg m.c./przy każdym podaniu..

Przed użyciem należy energicznie wstrząsać fiolką przez co najmniej 30 sekund do momentu, gdy produkt będzie wyglądał na jednorodny. Po wstrząśnięciu, butelkę należy poddać oględzinom w celu zapewnienia, że produkt ma ponownie postać zawiesiny. Brak osadzonego materiału można potwierdzić przez odwrócenie fiolki i obejrzenie zawartości poprzez podstawę fiolki.

Zalecana objętość maksymalna, do podania w pojedynczym miejscu iniekcji, wynosi 4 ml u świń i 6 ml u bydła. Kolejne iniekcje powinny być wykonane w inne miejsca.

Fiolki nie można nakłuwać więcej niż 66 razy.

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

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

Wykazano niską toksyczność ceftiofuru u świń po podaniu domięśniowym ceftiofuru sodowego przez 15 kolejnych dni w dawkach 8-krotnie większych od zalecanej dawki dziennej.

U bydła po znacznym przedawkowaniu produktu podawanego pozajelitowo nie obserwowano żadnych objawów ogólnoustrojowej toksyczności.

4.11 Okresy karencji

Świnie:

Tkanki jadalne: 5 dni.

Bydło:

Tkanki jadalne: 8 dni.

Mleko: zero godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, cefalosporyny trzeciej generacji

Kod ATC vet: QJ01DD90

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Ceftiofur należy do cefalosporyn trzeciej generacji, skutecznych wobec wielu bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, włączając szczepy produkujące beta-laktamazę (za wyjątkiem szczepów produkujących pewien rodzaj beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum).

Ceftiofur hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii, przez co wykazuje działanie bakteriobójcze.

Beta-laktamy działają wpływając na syntezę ściany komórki bakteryjnej. Synteza ściany komórkowej zależna jest od enzymów, zwanych białkami wiążącymi penicyliny (PBP).

Istnieją cztery podstawowe mechanizmy nabywania oporności na cefalosporyny przez bakterie:

- 1) modyfikacja lub nabycie niewrażliwości przez białka wiążące penicyliny,
- 2) zmiana przepuszczalności komórki dla beta-laktamów,
- 3) wytwarzanie beta-laktamaz, które rozrywają pierścień beta-laktamowy cząsteczki antybiotyku lub
- 4) aktywne usuwanie antybiotyku z komórki (efflux).

Niektóre beta-laktamazy, stwierdzone u Gram-ujemnych organizmów jelitowych, mogą powodować podwyższenie wartości MIC, w różnym stopniu, dla cefalosporyn trzeciej i czwartej generacji, jak również penicylin, ampicylin, kombinacji inhibitorów beta-laktamów oraz cefalosporyn pierwszej i drugiej generacji.

Ceftiofur jest skuteczny wobec następujących mikroorganizmów, wywołujących choroby układu oddechowego u świń: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* jest z natury niewrażliwa na ceftiofur.

Jest on również skuteczny wobec:

- bakterii wywołujących choroby układu oddechowego u bydła: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (dawniej *Pasteurella haemolytica*), *Histophilus somni* (dawniej *Haemophilus somnus*);
- bakterii wywołujących ostre martwicowe zapalenie szpary międzyracicznej (zanokcicę) u bydła: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); oraz
- bakterii wywołujących ostre poporodowe (połogowe) zapalenie macicy u bydła: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* i *Fusobacterium necrophorum*.

Poniższe dane MIC przedstawiają zestawy danych izolatów UE dla określonego przedziału czasu. Ponieważ sytuacja może się różnić, w zależności zarówno od względów geograficznych, jak i od czasu, szczepy niektórych wymienionych bakterii mogą wykazywać rozwój w kierunku wyższych wartości MIC₉₀ i mogą produkować beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym. W

pewnych przypadkach mogłoby to mieć wpływ na odpowiedź kliniczną na leczenie. W związku z tym, należy dokładnie przestrzegać zaleceń wymienionych w punkcie 4.5.

Świnie

Organizm (liczba izolatów)	Zakres MIC (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>A. pleuropneumoniae</i> (28)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (37)	≤ 0,03 - 0,13	≤ 0,03
<i>Streptococcus suis</i> (227)	0,002 - 8	0,25

Bydło

Organizm (liczba izolatów)	Zakres MIC (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Mannheimia spp.</i> (87)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>P. multocida</i> (42)	≤ 0,03 - 0,12	≤ 0,03
<i>H. somnus</i> (24)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>Arcanobacterium pyogenes</i> (123)	≤ 0,03 - 0,5	0,25
<i>Escherichia coli</i> (188)	0,13 - > 32,0	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (izolaty z przypadków zanokcicy)	≤ 0,06 - 0,13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (izolaty z przypadków ostrego zapalenia macicy)	≤ 0,03 - 0,06	ND

*Brak zakresu; wszystkie izolaty dawały tę samą wartość. ND: nie oznaczono.

CLSI zaleca następujące stężenia graniczne dla patogenów dróg oddechowych bydła i świń ujętych obecnie na etykiecie:

Średnica strefy (mm)	MIC (µg/ml)	Interpretacja
≥ 21	≤ 2,0	(S) Wrażliwy
18 - 20	4,0	(I) Pośredni
≤ 17	≥ 8,0	(R) Oporny

Dotychczas nie określono stężeń granicznych dla patogenów wywołujących zanokcicę i ostre poporodowe zapalenie macicy u krów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu ceftiofur jest szybko metabolizowany do desfuryloceftiofuru, głównego aktywnego metabolitu.

Aktywność antymikrobiologiczna desfuryloceftiofuru w stosunku do bakterii wywołujących choroby układu oddechowego u zwierząt jest równoważna z aktywnością ceftiofuru. Aktywny metabolit ulega odwracalnemu wiązaniu z białkami osocza. Transportowany z tymi białkami, gromadzi się on w miejscu infekcji, działa tam i utrzymuje aktywność w obecności tkanek martwiczych i szczątków rozpadłych tkanek.

U świń po jednokrotnym podaniu domięśniowym w dawce 3 mg/kg masy ciała (m.c.) maksymalne stężenie w osoczu wynoszące $7,20 \pm 0,52 \mu\text{g/ml}$ osiągnęte było po 2 godzinach; okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) desfuryloceftiofuru wynosił $14,1 \pm 2,8$ godziny. Nie obserwowano akumulacji desfuryloceftiofuru po podaniu ceftiofuru w dawce 3 mg /kg m.c./dzień przez 3 dni. Główną drogą wydalania jest mocz (ponad 70%). Średnia ilość pozostałości w kale wynosiła około 12-15% leku. Po podaniu domięśniowym biodostępność ceftiofuru jest całkowita. U bydła po jednokrotnym podaniu podskórnym w dawce 1 mg/kg maksymalne stężenie w osoczu wynoszące $4,29 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ osiągnęte jest w ciągu 2 godzin od podania. Według innych badań na zdrowych krowach wykazano, że C_{max} o wartości $2,25 \pm 0,79 \mu\text{g/ml}$ osiągnęte było w błonie śluzowej macicy po 5 ± 2 godzinach po jednokrotnym podaniu. Maksymalne stężenia osiągnęte w brodawkach macicznych i lochiach zdrowych krów wynosiły odpowiednio $1,11 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$ oraz $0,98 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) desfuryloceftiofuru u bydła wynosi $15,7 \pm 4,2$ godziny. Nie obserwowano akumulacji po codziennym podawaniu leku przez 5 dni. Wydalanie następuje głównie wraz z moczem (ponad 55%) oraz kałem (31%). Po podaniu podskórnym biodostępność ceftiofuru jest całkowita.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etylu oleinian

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: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Bezbarwne, szklane fiolki (typ I) o pojemności 100 ml, zamykane szarymi korkami z gumy bromobutyłowej i aluminiowymi kapslami.

Fiolki są pakowane pojedynczo w pudełko tekturowe.

Fiolki pakowane są pojedynczo w tekturowe pudełko.

Jedna, sześć, dziesięć lub dwanaście fiolek pakowane są w opakowania zbiorcze.

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

KELA N.V., Sint Lenaartseweg 48, 2320 Hoogstraten, BELGIA

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2359/14

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/05/2014.

Data przedłużenia pozwolenia:

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

XXXX

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