CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Interflox, 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec, kóz i świń

Interflox 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec, kóz i świń (AT, ES)

Interflox-100, 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, owiec, kóz i świń (BG, CY, CZ, EE, EL, FR, HR, HU, IT, LV, MT, PT, RO, SI i SK)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera:
Substancja czynna:
Enrofloksacyna.....100,0 mg

Substancja pomocnicza:
n-butanol.....30,0 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przejrzysty, jasnożółty roztwór, wolny od widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, owce, kozy, świnie

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Bydło
Leczenie zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica* i *Mycoplasma* spp.
Leczenie ostrego ciężkiego zapalenia gruczołu mlekowego wywołanego przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli*.
Leczenie zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli.*
Leczenie posocznicy wywołanej przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli*.
Leczenie ostrego mykoplazmowego zapalenia stawów u bydła w wieku poniżej 2 lat, wywołanego przez szczepy *Mycoplasma bovis* wrażliwe na enrofloksacynę.

Owce
Leczenie zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli.*
Leczenie posocznicy wywołanej przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli*.
Leczenie zapalenia gruczołu mlekowego wywołanego przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Kozy

Leczenie zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica.*
Leczenie zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli*.
Leczenie posocznicy wywołanej przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli*.
Leczenie zapalenia gruczołu mlekowego wywołanego przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli.*

Świnie
Leczenie zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Pasteurella multocida, Mycoplasma* spp. i *Actinobacillus pleuropneumoniae*.
Leczenie zakażeń dróg moczowych wywołanych przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli*.
Leczenie zespołu bezmleczności poporodowej, PDS (syndrom MMA) spowodowanego przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli* i *Klebsiella* spp.
Leczenie zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli*.
Leczenie posocznicy wywołanej przez wrażliwe na enrofloksacynę szczepy *Escherichia coli.*

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na enrofloksacynę lub inne fluorochinolony lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u rosnących koni ze względu na możliwe szkodliwe uszkodzenie chrząstki stawowej.

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

Podczas podawania produktu należy uwzględnić oficjalne i regionalne wytyczne dotyczące leków przeciwbakteryjnych.

Stosowanie fluorochinolonów należy ograniczyć do leczenia chorób, w których występuje słaba odpowiedź lub przypuszcza się, że wystąpi słaba odpowiedź na leki przeciwbakteryjne innych klas.

Jeżeli tylko jest to możliwe, stosowanie fluorochinolonów powinno opierać się na badaniach antybiotykowrażliwości.

Stosowanie produktu niezgodnie z zaleceniami podanymi w CHPL może prowadzić do zwiększenia występowania bakterii opornych na fluorochinolony i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi fluorochinolonami z powodu potencjalnej oporności krzyżowej.

Zmiany zwyrodnieniowe chrząstki stawowej obserwowano u cieląt leczonych doustnie 30 mg enrofloksacyny/kg masy ciała w ciągu 14 dni.

Stosowanie enrofloksacyny u rosnących jagniąt w zalecanej dawce przez 15 dni powodowało zmiany histologiczne w chrząstce stawowej, niezwiązane z objawami klinicznymi.

Enrofloksacyna jest wydalana przez nerki. Tak jak w przypadku wszystkich fluorochinolonów, można spodziewać się opóźnionego wydalania przy istniejącym uszkodzeniu nerek.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na fluorochinolony powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym.
Unikać kontaktu ze skórą i oczami. Natychmiast zmyć wodą wszelkie zanieczyszczenia ze skóry lub oczu. Po użyciu umyć ręce. Nie jeść, nie pić i nie palić podczas pracy z produktem.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowego samowstrzyknięcia. W razie przypadkowego samowstrzyknięcia należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

Inne środki ostrożności
W krajach, w których karmienie ptaków padlinożernych tuszami padłych zwierząt gospodarskich jest dozwolone w ramach działań konserwacyjnych (patrz Decyzja Komisji 2003/322/EC), przed karmieniem tuszami zwierząt gospodarskich ostatnio leczonych tym produktem, należy rozważyć potencjalne ryzyko związane z powodzeniem wylęgu.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić zaburzenia przewodu pokarmowego (np. biegunka). Te objawy są na ogół łagodne i przemijające.
W bardzo rzadkich przypadkach dożylne leczenie bydła może powodować reakcje wstrząsowe, prawdopodobnie w wyniku upośledzenia krążenia.

Miejscowe reakcje w miejscu iniekcji
U świń po domięśniowym podaniu produktu mogą wystąpić reakcje zapalne, utrzymujące się do 28 dni po wstrzyknięciu.

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

Bydło:
Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego zbadano u ciężarnych krów w pierwszym kwartale ciąży. Produkt może być stosowany u ciężarnych krów w pierwszym kwartale ciąży. Stosowanie produktu u krów podczas 3 ostatnich kwartałów ciąży powinno być oparte na ocenie korzyści do ryzyka przeprowadzonej przez lekarza weterynarii.
Produkt może być stosowany u krów w okresie laktacji.

Owce i kozy:
Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego nie zostało określone podczas ciąży i laktacji. Stosować wyłącznie zgodnie z oceną korzyści do ryzyka przeprowadzoną przez lekarza weterynarii.

Świnie:
Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego nie zostało określone podczas ciąży. Stosować wyłącznie zgodnie z oceną korzyści do ryzyka przeprowadzoną przez lekarza weterynarii.
Produkt może być stosowany u loch podczas laktacji.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować enrofloksacyny jednocześnie z substancjami przeciwbakteryjnymi działającymi antagonistycznie do chinolonów (np. makrolidy, tetracykliny lub fenikole).

Nie stosować równocześnie z teofiliną, ponieważ eliminacja teofiliny może być opóźniona.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie dożylne (bydło), podskórne (bydło, owce, kozy) lub domięśniowe (świnie).
Powtórne iniekcje należy wykonywać w różnych miejscach wstrzyknięcia.
Aby zapewnić właściwe dawkowanie masa ciała zwierząt powinna być określona tak dokładnie jak to możliwe.

Bydło:
5 mg enrofloksacyny na 1 kg m.c., co odpowiada 1 ml produktu na 20 kg m.c., raz dziennie przez 3–5 kolejnych dni.

Ostre mykoplazmowe zapalenie stawów wywołane szczepami *Mycoplasma bovis* wrażliwymi na enrofloksacynę u bydła w wieku poniżej 2 lat: 5 mg enrofloksacyny na 1 kg m.c., co odpowiada 1 ml produktu na 20 kg m.c., raz dziennie przez okres do 5 kolejnych dni.

Produkt można podawać powoli dożylnie lub podskórnie.

Ostre zapalenie gruczołu mlekowego wywołane przez *Escherichia coli*: 5 mg enrofloksacyny na 1 kg m.c., co odpowiada 1 ml produktu na 20 kg m.c., przez powolne wstrzyknięcie dożylne raz dziennie przez okres do 2 kolejnych dni.
Druga dawka może być podana drogą podskórną. W takim przypadku obowiązuje okres karencji po wstrzyknięciu podskórnym.

Nie podawać więcej niż 10 ml podczas jednego wstrzyknięcia podskórnego.

Owce i kozy:
5 mg enrofloksacyny na 1 kg m.c., co odpowiada 1 ml produktu na 20 kg m.c., raz dziennie we wstrzyknięciu podskórnym przez okres do 3 kolejnych dni.
Nie podawać więcej niż 6 ml podczas jednego wstrzyknięcia podskórnego

Świnie:
2,5 mg enrofloksacyny na 1 kg m.c., co odpowiada 0,5 ml produktu na 20 kg m.c., raz dziennie we wstrzyknięciu domięśniowym przez okres do 3 kolejnych dni.

Zakażenie przewodu pokarmowego lub posocznica wywołana przez *Escherichia coli*: 5 mg enrofloksacyny na 1 kg m.c., co odpowiada 1 ml produktu na 20 kg m.c., raz dziennie we wstrzyknięciu domięśniowym przez okres do 3 kolejnych dni.
U świń wstrzyknięcie należy wykonać w szyję przy podstawie ucha.
Nie należy podawać więcej niż 3 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia domięśniowego.

Gumowy korek może być bezpiecznie przekłuty do 15 razy.

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

W razie przypadkowego przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (np. wymioty, biegunka) i zaburzenia neurologiczne.

U świń nie odnotowano żadnych działań niepożądanych po podaniu dawki 5-krotnie większej niż zalecana.

U bydła, owiec i kóz przedawkowanie nie zostało udokumentowane.

W razie przypadkowego przedawkowania nie ma antidotum, a leczenie powinno być objawowe.

4.11 Okres(-y) karencji

Bydło: *Po podaniu dożylnym:*
Tkanki jadalne: 5 dni.
Mleko: 3 dni.
Po podaniu podskórnym:
Tkanki jadalne: 12 dni.
Mleko: 4 dni.

Owce: Tkanki jadalne: 4 dni.
Mleko: 3 dni.

Kozy: Tkanki jadalne: 6 dni.
Mleko: 4 dni.

Świnie: Tkanki jadalne: 13 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, fluorochinolony.
Kod ATC vet: QJ01MA90.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Sposób działania
Dwa enzymy niezbędne do replikacji i transkrypcji DNA, gyraza DNA i topoizomeraza IV zostały zidentyfikowane jako cele molekularne fluorochinolonów. Docelowe hamowanie jest spowodowane przez niekowalencyjne wiązanie cząsteczek fluorochinolonu z tymi enzymami. Widełki replikacyjne i kompleksy translacyjne nie mogą wykraczać poza takie enzymy-DNA-kompleksy fluorochinolonowe, a hamowanie syntezy DNA i mRNA wywołuje zdarzenia powodujące szybkie, zależne od stężenia leku, zabijanie bakterii chorobotwórczych. Enrofloksacyna wykazuje działanie bakteriobójcze i aktywność bakteriobójczą zależną od stężenia.

Spektrum przeciwbakteryjne
Enrofloksacyna w zalecanych dawkach terapeutycznych jest aktywna przeciwko wielu bakteriom Gram-ujemnym, takim jak *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae, Mannheimia haemolytica, Pasteurella* spp. (np. *Pasteurella multocida*) przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, takim jak *Staphylococcus* spp. (np. *Staphylococcus aureus*) i przeciwko *Mycoplasma* spp.

Typy i mechanizmy oporności
Stwierdzono, że oporność na fluorochinolony pochodzi z pięciu źródeł: (i) mutacje punktowe w genach kodujących gyrazę DNA i/lub topoizomerazę IV, prowadzące do zaburzeń w funkcjonowaniu odpowiedniego enzymu, (ii) zmiany przepuszczalności błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych dla leków, (iii) mechanizmy usuwania leków, (iv) oporność przenoszona przez plazmidy oraz (v) białka chroniące gyrazę. Wszystkie wymienione mechanizmy prowadzą do zmniejszenia wrażliwości bakterii na fluorochinolony. Często obserwuje się oporność krzyżową na antybiotyki z klasy fluorochinolonów.

Określono następujące minimalne stężenia hamujące (MIC) dla enrofloksacyny dla europejskich izolatów docelowych bakterii, izolowanych od chorych zwierząt:

Bydło							
Gatunek	**Państwo**	**Okres**	**Liczba izolatów**	**MIC_{50} (µg/ml)**	**MIC_{90} (µg/ml)**	**Oporność (%)**	**Odnośnik/źródło**
Pasteurella multocida	EU	2009 – 2012	134	0.015	0.03	3.0	(1)

	Rep. Czeska	2017	41	≤ 0.06	0.25	2.4	(2)
Mannheimia haemolytica	EU	2009 – 2012	149	0.03	0.25	0.7	(1)
	Rep. Czeska	2017	26	≤ 0.06	1	7.7	(2)
Mycoplasma bovis (oddechowe)	EU	2010 – 2012	156	0.25	4	nd	(3)
Mycoplasma bovis (różne infekcje)	Francja	2010 – 2012	143 (136 oddechowe, 3 zapalenie stawów, 3 zapalenie ucha 1 mastitis)	0.5	0.5	nd	(4)
Escherichia coli (mastitis)	EU	2009 – 2012	207	0.03	0.06	nd	(5)
	Rep. Czeska	2017	57	≤ 0.03	0.06	nd	(6)
Escherichia coli	Rep. Czeska	2017	73	≤ 0.03	> 4	nd	(6)
Świnie							
Gatunek	**Państwo**	**Okres**	**Liczba izolatów**	**MIC_{50} (µg/ml)**	**MIC_{90} (µg/ml)**	**Oporność (%)**	**Odnośnik/Źródło**
Pasteurella multocida	EU	2009 – 2012	152	0.008	0.03	0.0	(1)
	Rep. Czeska	2017	31	≤ 0.06	0.125	0.0	(2)
Actinobacillus pleuropneumoniae	EU	2009 – 2012	158	0.03	0.06	1.3	(1)
	Rep. Czeska	2017	27	≤ 0.06	0.25	0.0	(2)
Mycoplasma hyopneumoniae	EU	2010 – 2012	50	0.03	0.5	nd	(3)
Escherichia coli	Rep. Czeska	2017	108	≤ 0.03	0.5	nd	(6)
Owce							
Gatunek	**Państwo**	**Okres**	**Liczba izolatów**	**MIC_{50} (µg/ml)**	**MIC_{90} (µg/ml)**	**Oporność (%)**	**Odnośnik/Źródło**
Staphylococcus aureus (mastitis)	Spain	nw	12	0.25	0.5	nd	(7)
Kozy							
Gatunek	**Państwo**	**Okres**	**Liczba izolatów**	**MIC_{50} (µg/ml)**	**MIC_{90} (µg/ml)**	**Oporność (%)**	**Odnośnik/Źródło**
Staphylococcus aureus (mastitis)	Spain	nw	12	0.125	0.18	nd	(7)

nd – nie dotyczy; nw – nie wykryto; (1) Veterinary Microbiology 2016, 194:11-22; (2) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2017 část I; (3) Veterinary Microbiology 2017, 204:188-193; (4) PLOS One, 2014, 9:e87672; (5) Veterinary Microbiology 2018, 213:73-81; (6) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2017 část II; (7) Veterinary Record 2017, 180:376.

Stężenia graniczne dla enrofloksacyny (R) są dostępne dla *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida* izolowanych od bydła (R ≥ 2 µg / ml, dokument CLSI VET08, wydanie 4, 2018) oraz dla *Pasteurella multocida* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolowane od świń (R ≥ 1 µg / ml, dokument CLSI VET08, wydanie 4, 2018).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Enrofloksacyna jest szybko wchłaniana po iniekcji parenteralnej. Biodostępność jest wysoka (około 100% u świń i bydła) z niskim do umiarkowanego wiązaniem z białkami osocza (około 20 do 50%). Enrofloksacyna jest metabolizowana do substancji czynnej cyprofloksacyny w ilości około 40% u przeżuwaczy i poniżej 10% u świń.
Enrofloksacyna i cyprofloksacyna są dobrze rozprowadzane we wszystkich tkankach docelowych, np. płuc, nerek, skóry i wątroby, osiągając 2- do 3-krotnie wyższe stężenia niż w osoczu. Substancja macierzysta i aktywny metabolit są usuwane z organizmu z moczem i kałem.

Akumulacja w osoczu nie następuje po 24-godzinnych odstępach leczenia.
W mleku na większość aktywności leku składa się cyprofloksacyna. Całkowite stężenie leku osiąga szczyt w 2 godziny po podaniu i wykazuje około 3-krotnie wyższą całkowitą ekspozycję w ciągu 24-godzinnego odstępu w dawkowaniu w porównaniu z osoczem.

	Świnie	Świnie	Bydło	Bydło
Dawka (mg/kg mc)	2,5	5	5	5
Droga podania	im	im	iv	sc
T_{max} (h)	2	2	/	3,5
C_{max} (µg/ml)	0,7	1,6	/	0,733
AUC (µg·h/ml)	6,6	15,9	9,8	5,9
Końcowy okres półtrwania (godz)	13,12	8,10	/	7,8
Okres półtrwania w fazie eliminacji (godz)	7,73	7,73	2,3	
F (%)	95,6	/	/	88,2

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

n-butanol
Potasu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano 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

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelka z oranżowego szkła typu I, o pojemności 100 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym kapslem lub kapslem typu flip-off z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym wieczkiem, umieszczona w pudełku tekturowym.

Wielkość opakowania:
Pudełko tekturowe z 1 butelką szklaną 100 ml.

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

Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS
Vanapere tee 14, Püünsi, Viimsi
Harju County 74013
Estonia
Tel.: +372 6 005 005
Faks: +372 6 005 006

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

2886/19

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

04/07/2019

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

12/2020

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