

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Cevaxel-RTU 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła i świń

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Ceftiofur (w postaci chlorowodorku) 50 mg

Odpowiada 53,45 mg ceftiofuru chlorowodorku

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sorbitanu oleinian
Glikolu propylenowego dikaprylokapronian

Olejowa, beżowa zawiesina.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło i świnia.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Infekcje wywoływane przez bakterie wrażliwe na ceftiofur.

Bydło:

Leczenie bakteryjnych chorób układu oddechowego wywołanych przez *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

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

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

Świnie:

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

3.3 Przeciwwskazania

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

Nie podawać dożylnie.

Nie stosować w przypadkach wystąpienia oporności na inne cefalosporyny i antybiotyki beta-laktamowe.

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Brak.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Nie stosować profilaktycznie w przypadku zatrzymania łóżyska.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego 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 weterynaryjny produkt leczniczy 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 weterynaryjnego produktu leczniczego należy uwzględniać krajowe lub regionalne przepisy dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych. Zwiększone stosowanie, w tym także stosowanie odbiegające od zaleceń zawartych w ChWPL, może powodować wzrost częstości występowania oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe. Jeśli to możliwe weterynaryjny produkt leczniczy powinien być stosowany w oparciu o wyniki badań wrażliwości bakterii na leki przeciwbakteryjne.

Weterynaryjny produkt leczniczy 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 ChWPL wyłącznie w przypadku stwierdzenia wybuchu choroby w stadzie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Penicyliny i cefalosporyny mogą wywołać reakcję nadwrażliwości (alergię) 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 na ceftiofur powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

Należy stosować weterynaryjny produkt leczniczy z zachowaniem wielkiej ostrożności, celem uniknięcia ekspozycji. Po użyciu należy umyć ręce.

W przypadku pojawienia się po narażeniu na działanie produktu objawów takich jak wysypka skórna, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Opuchlizna twarzy, ust lub oczu czy też trudności w oddychaniu są bardziej poważnymi objawami i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Reakcja nadwrażliwości ¹ , Reakcja alergiczna skóry ¹ , Anafilaksja ¹
Rzadko (1 do 10 zwierząt/10 000 leczonych)	Reakcja w miejscu iniekcji ² (np. stan zapalny, obrzęk, zgrubienie ³ , odbarwienie ⁴)

zwierząt):	
------------	--

¹ W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać leczenie.

² Objawy kliniczne ustępują u większości zwierząt do 10 dni po podaniu, chociaż lekkie odbarwienie tkanek może utrzymywać się przez 28 dni i dłużej.

³ Tkanki łącznej.

⁴ Tkanki podskórnej i/lub powierzchni powięzi mięśniowej.

Świnie:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Reakcja nadwrażliwości ¹ , Reakcja alergiczna skóry ¹ , Anafilaksja ¹
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):	Reakcja w miejscu iniekcji ² (np. odbarwienie ³)

¹ W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać leczenie.

² Łagodne, zaobserwowane u niektórych zwierząt, występujące do 20 dni po iniekcji.

³ Powięzi lub tłuszczu.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Badania na zwierzętach laboratoryjnych nie wykazały działania teratogennego, toksycznego dla płodu, czy szkodliwego dla samicy. Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji u loch i krów nie zostało określone.

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

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Właściwości bakteriobójcze cefalosporyn antagonizowane są przez równoczesne stosowanie antybiotyków bakteriostatycznych (makrolidów, sulfonamidów i tetracyklin).

3.9 Droga podania i dawkowanie

Bydło: Podanie podskórne

- Choroby układu oddechowego: 1 mg ceftiofuru (w postaci chlorowodorku)/kg/dzień przez 3 do 5 dni, co odpowiada 1 ml/50 kg na każde podanie.

- Ostre martwicowe zapalenie szpary międzyracicznej: 1 mg ceftiofuru (w postaci chlorowodorku)/kg/dzień przez 3 dni, co odpowiada 1 ml/50 kg na każde podanie.

- Ostre poporodowe zapalenie macicy, występujące w ciągu 10 dni po wycieleniu: 1 mg ceftiofuru (w postaci chlorowodorku)/kg/dzień przez 5 kolejnych dni, co odpowiada 1 ml/50 kg na każde podanie. W niektórych przypadkach ostrego poporodowego zapalenia macicy konieczna może być terapia wspomagająca.

Świnie: Podanie domięśniowe

3 mg ceftiofuru (w postaci chlorowodorku)/kg/dzień przez 3 dni, co odpowiada 1 ml/16 kg na każde podanie.

Przed podaniem dobrze wstrząsnąć, aby powstała zawiesina.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

Kolejne iniekcje powinny być wykonane w inne miejsca.

Należy odpowiednio dobrać wielkość opakowania, gdyż fiolka nie może być nakłuwana więcej niż 50 razy.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

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

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

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przez ciwdrobnoustrojowych i przez ciwpaś ożytnicznych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Bydło:

Tkanki jadalne: 8 dni.

Mleko: zero godzin.

Świnie:

Tkanki jadalne: 5 dni.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01DD90

4.2 Dane farmakodynamiczne

Ceftiofur należy do cefalosporyn trzeciej generacji, skutecznych wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, włączając szczepy produkujące beta-laktamazę.

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 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 u bydła wobec:

- bakterii wywołujących choroby układu oddechowego: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia* spp., *Histophilus somni*;

- bakterii wywołujących ostre martwicowe zapalenie szpary międzyracicznej (zanokcicę):

Fusobacterium necrophorum, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); oraz

- bakterii wywołujących ostre poporodowe zapalenie macicy: *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* i *Fusobacterium necrophorum*.

Następujące minimalne stężenia hamujące (MIC) zostały określone dla ceftiofuru u izolatów europejskich (Francja, Wielka Brytania, Holandia, Dania, Niemcy, Belgia, Włochy, Czechy, Irlandia, Polska i Hiszpania), pobranych w latach 2000 -2012 od chorych zwierząt.

Gatunek bakterii	Pochodzenie	Rok	Ilość szczepów	MIC dla ceftiofuru (µg/ml)		
				Zakres	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Bydło	2009 do 2012	149	≤0,002 – 0,12	0,015	0,015
	Świnie	2009 do 2012	152	≤0,002 – 0,06	0,04	0,04
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bydło	2009 do 2012	149	≤0,002 – 0,12	0,015	0,015
<i>Histophilus somni</i>	Bydło	2009 do 2012	66	0,0002 – 0,008	0,002	0,004
<i>Escherichia coli</i>	Bydło	2005 do 2006	163	0,06 - 1	0,23	0,44
<i>Trueperella pyogenes</i>	Bydło	2007 do 2008	30	0,06 – 0,25	0,09	0,12
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Bydło	2000 do 2006	27	0,015 – 16	0,1	0,2
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Świnie	2009 do 2012	157	0,008 – 2	0,015	0,03
<i>Streptococcus suis</i>	Świnie	2009 do 2012	151	- 0,06 – 16	0,12	0,5

Stosowano następujące stężenia graniczne dla ceftiofuru: ≤2 µg/ml (wrażliwe), 4 µg/ml (pośrednie) i ≥8 µg/ml (oporne).

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

4.3 Dane farmakokinetyczne

Po podaniu ceftiofuru 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 13,2 µg/ml osiągnięte było po 2 godzinach; okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) desfuryloceftiofuru wynosił 16,4 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 2,82 µg/ml osiągnięte jest w ciągu 4 godzin od podania. Według innych badań na zdrowych krowach wykazano, że C_{max} o wartości 2,25 µg/ml osiągnięte było w błonie śluzowej macicy po 5 godzinach po jednokrotnym podaniu. Maksymalne stężenia osiągnięte w brodawkach macicznych i lochiach zdrowych krów wynosiły odpowiednio 1,11 µg/ml oraz 0,98 µg/ml.

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) desfuryloceftiofuru u bydła wynosi 12,1 godziny. Nie obserwowano akumulacji po codziennym podawaniu leku przez 5 dni. Wydalanie następuje

głównie z moczem (ponad 55%) oraz kałem (30%). Po podaniu podskórnym biodostępność ceftiofuru jest całkowita.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Opakowanie bezpośrednie:

Przezroczyste wielowarstwowe plastikowe Polipropylen/alkohol etylowinyłowy/Polipropylen (PP/EVOH/PP) fiołki.

Korek z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym wieczkiem.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające jedną fiołkę o pojemności 100 ml.

Pudełko tekturowe zawierające jedną fiołkę o pojemności 250 ml.

Pudełko tekturowe zawierające jedną fiołkę o pojemności 50 ml.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o.

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

2080/11

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/06/2011

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).