

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Ceftiofur (w postaci chlorowodoru) 50,0 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Etylu oleinian

Zawiesina w kolorze białym do jasnobieżowego.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie i bydło.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Zakażenia wywołane przez bakterie wrażliwe na ceftiofur:

Świnie:

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

Bydło:

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

Leczenie ostrego międzypalcowego zapalenia skóry (zanokcica, owrzodzenie racic), wywołanego przez *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*) i *Fusobacterium necrophorum*.

Leczenie komponenty bakteryjnej ostrego poporodowego (połogowego) zapalenia macicy w ciągu 10 dni od ocielenia się, wywołanego przez *Arcanobacterium pyogenes*, *Escherichia coli* i *Fusobacterium necrophorum*, wrażliwe na ceftiofur.

Wskazanie ograniczone jest do przypadków, w których leczenie innym lekiem przeciwbakteryjnym nie przyniosło poprawy.

3.3 Przeciwwskazania

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

Nie podawać dożylnie.

Nie stosować w przypadku występowania oporności na inne cefalosporyny lub antybiotyki beta-laktamowe.

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Brak.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Ten weterynaryjny produkt leczniczy nie zawiera 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 ludzi, jeśli te szczepy rozpowszechnią się u ludzi np. poprzez żywność. Z tego powodu weterynaryjny produkt leczniczy powinien być zarezerwowany do leczenia stanów klinicznych, które słabo odpowiadały lub w przypadku których oczekuje się słabej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu (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 stosowanie niezgodne z zaleceniami podanymi w charakterystyce weterynaryjnego produktu leczniczego, może powodować wzrost oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe.

Jeśli to możliwe, weterynaryjny produkt leczniczy powinien być stosowany na podstawie wyników badań wrażliwości.

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 zatwierdzonymi warunkami stosowania wyłącznie w przypadku stwierdzenia wybuchu choroby w stadzie.

Nie stosować profilaktycznie w przypadku zatrzymania łożyska.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Penicyliny i cefalosporyny mogą powodować nadwrażliwość (alergie) po wstrzyknięciu, inhalacji, połknięciu lub rozlaniu na skórę. Nadwrażliwość na penicyliny może prowadzić do reakcji krzyżowych na cefalosporyny i na odwrót. Reakcje alergiczne na te substancje mogą być niekiedy bardzo poważne.

Osoby o znanej nadwrażliwości na ceftiofur powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym. Nie należy stosować tego weterynaryjnego produktu leczniczego w przypadku nadwrażliwości lub gdy otrzymano zalecenie, aby nie pracować z takimi preparatami.

Weterynaryjny produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem wszelkich środków ostrożności, aby uniknąć ekspozycji. Po zastosowaniu produktu należy umyć ręce.

Jeżeli po ekspozycji występują objawy takie jak wysypka skórna, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Obrzęk twarzy, warg lub oczu albo trudności z oddychaniem są poważniejszymi objawami, które wymagają niezwłocznej pomocy lekarskiej.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Świnie i bydło:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Reakcje nadwrażliwości ¹ Reakcje alergiczne (np. odczyn skórny, anafilaksja) ²
---	---

¹ Niezależne od dawki.

² Leczenie należy przerwać.

Świnie:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. odbarwienia powięzi lub tkanki tłuszczowej) ¹
---	---

¹ Łagodne reakcje, u niektórych zwierząt odbarwienia mogą się utrzymywać do 20 dni od podania produktu.

Bydło:

Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. obrzęk i odbarwienie ¹) ²
---	---

¹ Tkanki podskórnej i/lub sąsiadującej z powięzią powierzchni mięśnia.

² Łagodne reakcje zapalne, u większości zwierząt objawy kliniczne ustępują w ciągu 10 dni, zaś odbarwienie tkanek może utrzymywać się przez 28 dni lub dłużej.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela lub do właściwych organów krajowych 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:

Badania laboratoryjne nie wykazały działania teratogennego, poronnego oraz wpływu na rozrodczość, jednakże nie prowadzono badań bezpieczeństwa stosowania ceftiofuru u ciężarnych macior i krów.

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

Bakteriobójcze właściwości cefalosporyn ulegają neutralizacji na skutek jednoczesnego stosowania antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym (makrolidy, sulfonamidy i tetracykliny).

3.9 Droga podania i dawkowanie

Świnie: podanie domięśniowe.

Weterynaryjny produkt leczniczy podaje się przez 3 dni, w dawce: 3 mg ceftiofuru/kg m.c./dobę, tj. 1 ml/16 kg m.c. w każdej iniekcji.

Bydło: podanie podskórne.

Leczenie chorób układu oddechowego: 1 mg ceftiofuru/kg m.c./dobę przez 3-5 dni, tj. 1 ml/50 kg m.c. w każdej iniekcji.

Leczenie ostrego międzypalcowego zapalenia skóry: 1 mg/kg m.c./dobę przez 3 dni, tj. 1 ml/50 kg m.c. w każdej iniekcji.

Ostre poporodowe zapalenie macicy w ciągu 10 dni od wycielenia: 1 mg/kg m.c./dobę przez 5 kolejnych dni, tj. 1 ml/50 kg m.c. w każdej iniekcji.

Przed użyciem należy energicznie potrząsać fiolką przez co najmniej 30 sekund w celu odpowiedniego wymieszania produktu, po czym sprawdzić wygląd uzyskanej zawiesiny. Aby upewnić się o braku osadu, odwrócić fiolkę i obejrzeć jej zawartość przez dno.

Maksymalna objętość zalecana do podania w jednym miejscu wstrzyknięcia wynosi 4 ml u świń i 6 ml u bydła. Każde następne wstrzyknięcie należy podawać w inne miejsce.
Nie nakłuwać fiołki więcej niż 66 razy.

W niektórych przypadkach ostrego poporodowego zapalenia macicy konieczne może być dodatkowe leczenie podtrzymujące.

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

Wykazano niską toksyczność ceftiofuru stosując u świń, przez 15 kolejnych dni, sól sodową ceftiofuru w dawkach 8-krotnie wyższych od zalecanych dawek dziennych ceftiofuru podawanego domięśniowo.

U bydła, po znacznym przedawkowaniu leku drogą pozajelitową, nie wykazano żadnych oznak toksyczności ogólnoustrojowej.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Świnie:

Tkanki jadalne: 5 dni.

Bydło:

Tkanki jadalne: 8 dni.

Mleko: zero godzin.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QJ01DD90.

4.2 Dane farmakodynamiczne

Ceftiofur jest cefalosporyną trzeciej generacji. Produkt działa bakteriobójczo na wiele rodzajów bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych, działa również na szczepy wytwarzające beta-laktamazy (z wyjątkiem szczepów wytwarzających niektóre typy beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania). Ceftiofur hamuje syntezę ściany komórki bakteryjnej, wywierając tym samym działanie bakteriobójcze. Beta-laktamy działają poprzez zakłócanie syntezę ściany komórki bakteryjnej. Synteza ściany komórki zależy od enzymów nazywanych białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Bakterie rozwijają oporność na cefalosporyny według czterech podstawowych mechanizmów: 1) zmiany struktury lub nabywanie białek wiążących penicyliny niewrażliwych na beta-laktam skutecznie oddziałujący na pozostałe białka; 2) zmiany przepuszczalności komórki dla beta-laktamów; 3) wytwarzanie beta-laktamaz

rozszerzających pierścień beta-laktamowy cząsteczki, 4) mechanizm aktywnego usuwania antybiotyków z komórki.

Niektóre beta-laktamazy, co udokumentowano w przypadku Gram-ujemnych drobnoustrojów jelitowych, mogą nadawać bakteriom podwyższone w różnym stopniu wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC), badanego z użyciem cefalosporyn trzeciej i czwartej generacji, a także penicylin, ampicylin, kombinacji z dodatkiem inhibitora beta-laktamazy oraz cefalosporyn pierwszej i drugiej generacji.

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

Lek działa także na następujące bakterie wywołujące choroby układu oddechowego u bydła: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, (dawniej *Pasteurella haemolytica*), *Histophilus somni* (dawniej *Haemophilus somnus*); bakterie wywołujące owrzodzenie racic u bydła (międzypalcowe zapalenie skóry): *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); oraz bakterie związane z ostrym poporodowym (połogowym) zapaleniem macicy u bydła: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* i *Fusobacterium necrophorum*.

Dla izolatów europejskich bakterii docelowych pochodzących od chorych zwierząt określono następujące minimalne stężenia hamujące (MIC). Ponieważ sytuacja może się zmieniać w zależności od czynników geograficznych i czasowych, szczepy niektórych bakterii wymienionych w tabeli mogą wykazywać rozwój w kierunku wyższych wartości MIC₉₀ i produkować beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum, co w niektórych przypadkach może mieć wpływ na odpowiedź kliniczną na leczenie. Z tego powodu należy dokładnie przestrzegać zaleceń wymienionych w punkcie 3.5.

Świnie

Drobnoustrój (liczba izolatów)	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

Drobnoustrój (liczba izolatów)	MIC (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Mannheimia</i> spp. (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 owrzodzenia racic)	≤ 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 dały ten sam wynik. ND: nie określono

CLSI zaleca następujące stężenia graniczne dla patogenów układu oddechowego bydła i świń wymienionych w charakterystyce:

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

Do chwili obecnej nie określono stężeń granicznych dla patogenów towarzyszących owrzodzeniu rąbca i ostremu poporodowemu zapaleniu macicy u krów.

4.3 Dane farmakokinetyczne

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

Desfuroylceftiofur wykazuje takie samo jak ceftiofur działanie przeciwbakteryjne przeciwko drobnoustrojom wywołującym choroby układu oddechowego u zwierząt. Aktywny metabolit jest odwracalnie wiązany z białkami osocza. Dzięki transportowi przez te białka, metabolit dociera do miejsc infekcji, gdzie jest aktywny i zachowuje aktywność nawet w obecności obumarłych tkanek oraz resztek rozpadłych komórek.

U świń po podaniu domięśniowym jednokrotnej dawki 3 mg/kg m.c, maksymalne stężenie w osoczu wynoszące $7,20 \pm 0,52$ µg/ml osiągnięte było po 2 godzinach. Średni półokres eliminacji końcowej ($t_{1/2}$) desfuroylceftiofuru wynosił $14,1 \pm 2,8$ godziny. Nie obserwowano zjawiska kumulacji desfuroylceftiofuru po codziennym podawaniu dawki 3 mg/kg m.c. przez 3 dni. Główną drogą eliminacji jest mocz (ponad 70%). Około 12-15% wydalone jest z kałem.

Ceftiofur wykazuje całkowitą biodostępność po podaniu domięśniowym.

U bydła po podaniu podskórnym dawki 1 mg/kg m.c, maksymalne stężenie w osoczu wynoszące $4,29 \pm 0,73$ µg/ml osiągnięte było po 2 godzinach od momentu podania. U zdrowych krów, po jednokrotnym podaniu, C_{max} wynoszące $2,25 \pm 0,79$ µg/ml osiągnięte było w błonie śluzowej macicy (endometrium) po 5 ± 2 godzinach. Maksymalne stężenia osiągnięte w brodawkach macicznych i odchodach połogowych u zdrowych krów wynosiły odpowiednio $1,11 \pm 0,24$ µg/ml i $0,98 \pm 0,25$ µg/ml. Średni półokres eliminacji końcowej ($t_{1/2}$) desfuroylceftiofuru wynosił u bydła $15,7 \pm 4,2$ godziny. Nie obserwowano zjawiska kumulacji desfuroylceftiofuru po codziennym podawaniu przez 5 dni. Główną drogą eliminacji jest mocz (ponad 55%); 31% dawki wydalone jest z kałem. Ceftiofur wykazuje całkowitą biodostępność po podaniu podskórnym.

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

Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

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

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe z 1 fiolką 100 ml.

Opakowania zbiorcze zawierają jedną, sześć, dziesięć lub dwanaście fiolek.

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

S.P. VETERINARIA, S.A.

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

2360/14

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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>).