

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Cadorex, 300 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, ovce i svinje [AT, BG, CY, CZ, DE, EE, EL, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LV, NL, PL, PT, RO, SI, SK, UK(NI)]

Flodoex, 300 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, ovce i svinje [BE]

Cadorex vet, 300 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, ovce i svinje [DK]

Cadorex vet, 300 mg/mL, otopina za injekciju [FI]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadržava:

Djelatna tvar:

Florfenikol 300 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
N-Metilpirolidon	250 mg
Propilenglikol	
Makrogol 300	

Bistra, svjetložuta do žuta, donekle viskozna otopina, bez stranih čestica.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Govedo, ovca, svinja.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Goveda:

Liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih sljedećim bakterijama osjetljivim na florfenikol: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* te njihovo sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženom stadu (metafilaksa). Prije primjene VMP-a bolest mora biti potvrđena u stadu.

Ovce:

Liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih bakterijama *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Svinje:

Liječenje u slučaju akutnih izbijanja infekcija dišnog sustava uzrokovanih bakterijama *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*.

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati odraslim bikovima i ovcama namijenjenima za rasplod.

Ne primjenjivati nerastovima namijenjenima za rasplod.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

3.4 Posebna upozorenja

Nema.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) ne sadržava antimikrobni konzervans.

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena u ovaca u dobi do 7 tjedana.

Ne primjenjivati prasadi tjelesne mase manje od 2 kg.

VMP se mora primjenjivati na temelju identifikacije i rezultata ispitivanja osjetljivosti ciljnih patogena.

VMP treba primjenjivati u skladu s nacionalnim i lokalnim propisima o primjeni antimikrobnih tvari.

Primjena VMP-a koja nije u skladu s onom opisanom u sažetku opisa svojstava može dovesti do povećanja učestalosti bakterija rezistentnih na florfenikol te smanjiti učinkovitost liječenja drugim amfenikolima zbog moguće križne rezistencije.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

VMP može uzrokovati preosjetljivost (alergija).

Osobe kojima je poznato da su preosjetljive na florfenikol, propilenglikol ili polietilenglikole trebaju izbjegavati kontakt s ovim VMP-om.

Laboratorijska ispitivanja pomoćne tvari *N*-Metilpirolidon na kunićima i štakorima dokazala su fetotoksične učinke. Žene u reproduktivnoj dobi, trudnice ili žene koje bi mogle biti trudne trebaju primjenjivati VMP s izuzetnim oprezom kako bi izbjegle nehotično samoinjiciranje.

Potreban je oprez kako bi se izbjeglo nehotično samoinjiciranje. U slučaju nehotičnog samoinjiciranja treba odmah potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom ili očima. U slučaju da VMP dođe u kontakt s kožom ili očima, zahvaćeno područje treba odmah isprati s puno čiste vode. Ako se nakon izlaganja VMP-u jave simptomi poput osipa na koži, treba potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu. Nakon rukovanja VMP-om treba oprati ruke.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Primjena ovog VMP-a može predstavljati rizik za kopnene biljke, cijanobakterije i organizme podzemnih voda.

3.6 Štetni događaji

Goveda:

Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve):	Smanjen unos hrane ¹ Mekša stolica ¹ Upala na mjestu primjene ² Anafilaktički šok
---	---

¹ Liječene životinje se brzo i u potpunosti oporave nakon završetka liječenja.

² Može potrajati 14 dana.

Ovce:

Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve):	Smanjen unos hrane ³ Upala na mjestu primjene ⁴
---	--

³ Liječene životinje se brzo i u potpunosti oporave nakon završetka liječenja.

⁴ Može potrajati do 28 dana. Ove reakcije su obično blage i prolazne.

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Vrućica ^{5,6} Depresija disanja ⁷ , dispneja ⁷ Proljev ⁸ , analni i rektalni poremećaj (eritem/edem) ⁸
Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve):	Oteklina na mjestu primjene ⁹ , upala na mjestu primjene ¹⁰

⁵ 40 °C

⁶ Ove su nuspojave uočene u približno 30 % liječenih svinja tjedan dana ili više nakon primjene druge doze i povezane su s umjerenom depresijom ili umjerenom dispnejom.

⁷ Umjerena

⁸ Ove se reakcije mogu javiti u 50 % životinja. Ove reakcije vidljive su do tjedan dana (prolazne su) nakon primjene VMP-a.

⁹ Može biti vidljiva do 5 dana.

¹⁰ Može potrajati do 28 dana.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije ispitana neškodljivost VMP-a za vrijeme graviditeta i laktacije u goveda, ovaca i svinja, kao niti u životinja namijenjenih za rasplod.

Graviditet i laktacija:

Tijekom pokusa na laboratorijskim životinjama nisu dokazani embriotoksični ili fetotoksični učinci florfenikola. Laboratorijska ispitivanja pomoćne tvari *N*-Metilpirolidon na kunićima i štakorima dokazala su fetotoksične učinke. Primijeniti tek nakon što veterinar procijeni omjer koristi i rizika.

Plodnost:

Ne primjenjivati odraslim bikovima, ovnovima i nerastovima namijenjenima za rasplod (vidi odjeljak 3.3).

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nisu poznate.

3.9 Putovi primjene i doziranje

VMP se govedima primjenjuje u mišić ili pod kožu.

VMP se ovcama i svinjama primjenjuje u mišić.

Za liječenje:

Goveda:

Primjena u mišić: treba primijeniti 20 mg florfenikola/kg t.t. (što odgovara 1 mL VMP-a/15 kg t.t.) dva puta u razmaku od 48 sati, koristeći iglu promjera 16G.

Primjena pod kožu: treba primijeniti 40 mg florfenikola/kg t.t. (što odgovara 2 mL VMP-a/15 kg t.t.) jednokratno, koristeći iglu promjera 16G. Na jedno mjesto se smije primijeniti najviše 10 mL VMP-a. VMP treba primijeniti u vrat.

Ovce:

Treba primijeniti 20 mg florfenikola/kg t.t. (što odgovara 1 mL VMP-a/15 kg t.t.) u mišić svaki dan tijekom 3 uzastopna dana. Na jedno mjesto se smije primijeniti najviše 4 mL VMP-a.

Svinje:

Treba primijeniti 15 mg florfenikola/kg t.t. (što odgovara 1 mL VMP-a/20 kg t.t.) u mišić vrata, dva puta u razmaku od 48 sati, koristeći iglu promjera 16G.

Na jedno mjesto se smije primijeniti najviše 3 mL VMP-a. Životinje treba liječiti primjenom VMP-a u mišić u ranom stadiju bolesti te se preporuča obaviti procjenu učinkovitosti liječenja unutar 48 sati nakon druge primjene VMP-a. Ako se 48 sati nakon posljednje primjene VMP-a i dalje uočavaju klinički znakovi bolesti dišnog sustava, liječenje treba nastaviti pripravkom drugačije formulacije ili s drugom djelatnom tvari sve dok ne nestanu klinički znakovi bolesti.

Za metafilaksu:

Goveda:

Primjena pod kožu: treba primijeniti 40 mg florfenikola/kg t.t. (što odgovara 2 mL VMP-a/15 kg t.t.) jednokratno, koristeći iglu promjera 16G. Na jedno mjesto se smije primijeniti najviše 10 mL VMP-a. VMP treba primijeniti u vrat.

Prije izvlačenja svake doze iz bočice treba obrisati čep. Tijekom primjene treba koristiti sterilne igle i štrcaljke.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. S obzirom na to da se čep bočice smije probušiti najviše 25 puta, prije liječenja treba u skladu s preporučenom dozom i načinom primjene za svaku od ciljnih vrsta odabrati najprikladniju veličinu pakiranja. Kako bi se izbjeglo prekomjerno bušenje čepa u slučajevima kada se liječi skupina životinja, za višekratno punjenje štrcaljke treba koristiti jednu iglu zabodenu u čep.

Nakon liječenja iglu zabodenu u čep treba ukloniti.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Goveda:

Nema drugih nuspojava osim onih opisanih u odjeljku 3.6.

Ovce:

Nakon primjene doze 3 ili više puta veće od preporučene doze može se primijetiti prolazno smanjen unos hrane i vode. Uz navedeno, zabilježena je povećana učestalost letargije i iznurenosti te mekša stolica.

Nakon primjene doze 5 puta veće od preporučene doze uočeno je nagnjanje glave na stranu primjene VMP-a koje se smatra posljedicom nadražaja na mjestu primjene.

Svinje:

Nakon primjene doze 3 ili više puta veće od preporučene doze može se primijetiti smanjen unos hrane i vode te povećanje tjelesne mase.

Nakon primjene doze 5 ili više puta veće od preporučene doze zabilježeno je povraćanje.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

4.11 Karencije

Goveda:

Meso i jestive iznutrice:

Primjena u mišić:	30 dana
Primjena pod kožu:	44 dana

Mlijeko: nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu. Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu.

Ovce:

Meso i jestive iznutrice:

Primjena u mišić: 39 dana

Mlijeko: nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu. Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu.

Svinje:

Meso i jestive iznutrice:

Primjena u mišić: 18 dana

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCVet kôd:

QJ01BA90

4.2 Farmakodinamika

Florfenikol je sintetski antibiotik širokog spektra. Učinkovit je protiv većine gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija izoliranih iz domaćih životinja. Florfenikol djeluje bakteriostatski inhibiranjem sinteze proteina na razini ribosoma. Laboratorijskim studijama utvrđeno je da je florfenikol učinkovit protiv najčešće izoliranih bakterijskih uzročnika infekcija dišnog sustava ovaca i goveda, uključujući *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* (goveda).

Iako se florfenikol smatra antibiotikom bakteriostatskog djelovanja, *in vitro* ispitivanjima je dokazano baktericidno djelovanje florfenikola protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

Mehanizmi rezistencije na florfenikol uključuju specifične i nespecifične prijenosne sustave lijekova i RNK metiltransferaze. Općenito gledano, prisutnost proteina prijenosnog sustava koji su specifični za određene tvari izaziva jaču rezistenciju nego prisutnost nespecifičnih proteina prijenosnih pumpi. Niz gena (uključujući i *floR* gen) je uključeno u kombiniranu rezistenciju na florfenikol. Geni za rezistenciju na florfenikol i druge antimikrobne tvari prvo su otkriveni na plazmidu *Photobacterium damsela* subsp. *piscida*, a zatim kao dio genskog klastera odgovornog za multirezistenciju na kromosomima *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* i serovar *Agona*, i na multirezistentnim plazmidima *E. coli*. Korezistencija na cefalosporine treće generacije primjećena je u *E. coli* izoliranoj iz dišnog i probavnog sustava.

Prema podacima Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) (CLSI-2018) granične vrijednosti za florfenikol kod dišnih infekcija goveda uzrokovanih bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* su:

- osjetljivo $\leq 2 \mu\text{g/mL}$
- srednje osjetljivo $4 \mu\text{g/mL}$
- otporno $\geq 8 \mu\text{g/mL}$

Prema podacima CLSI (CLSI-2018) granične vrijednosti za florfenikol kod dišnih infekcija svinja uzrokovanih bakterijom *Pasteurella multocida* su:

- osjetljivo $\leq 2 \mu\text{g/mL}$
- srednje osjetljivo $4 \mu\text{g/mL}$
- otporno $\geq 8 \mu\text{g/mL}$

4.3 Farmakokinetika

Goveda:

Nakon primjene doze 20 mg/kg t.t. u mišić, učinkovita razina u krvi zadržava se tijekom 48 sati. Maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}), 3,37 µg/mL, zabilježena je 3,3 sata (T_{max}) nakon primjene VMP-a. Srednja koncentracija u serumu 24 sata nakon primjene VMP-a je 0,77 µg/mL.

Nakon primjene doze 40 mg/kg t.t. pod kožu učinkovita razina u krvi (tj. razina veća od vrijednosti MIK_{90} za glavne uzročnike dišnih infekcija) zadržava se tijekom 63 sata. C_{max} , približno 5 µg/mL, zabilježen je 5,3 sata (T_{max}) nakon primjene VMP-a. Srednja koncentracija u serumu 24 sata nakon primjene VMP-a je približno 2 µg/mL.

Srednje poluvrijeme eliminacije je ujednačeno i iznosi 18,3 sata.

Ovce:

Srednja maksimalna koncentracija u serumu, 10,0 µg/mL, postiže se 1 sat nakon prve primjene florfenikola (20 mg/kg t.t.) u mišić. Nakon treće primjene u mišić, C_{max} (11,3 µg/mL) postiže se za 1,5 sat. Srednje poluvrijeme eliminacije se procjenjuje na $13,76 \pm 6,42$ sata. Bioraspoloživost je približno 90%.

Svinje:

C_{max} u serumu, 3,8 - 13,6 µg/mL, postiže se 1,4 sata nakon prve primjene florfenikola u mišić, a srednje poluvrijeme eliminacije je 3,6 sati. Nakon druge primjene u mišić, C_{max} (3,7 i 3,8 µg/mL) se postiže za 1,8 sati. Koncentracije u serumu padaju ispod 1 µg/mL (MIK_{90} za ciljne uzročnike) 12 do 24 sata nakon primjene u mišić. Koncentracije florfenikola postignute u plućnom tkivu vrlo su slične onima u plazmi, pri čemu omjer koncentracija pluća : plazma iznosi oko 1.

Nakon primjene u mišić svinjama florfenikol se brzo izlučuje, primarno mokraćom. Florfenikol se opsežno metabolizira.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj VMP se ne smije miješati s drugim VMP-ima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati od zamrzavanja.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Bočica od polipropilena, koja sadržava 100 mL VMP-a, a zatvorena je čepom od bromobutilne gume i zapečaćena aluminijskom „tear-off“ kapticom ili aluminiij/plastika „flip-off“ kapticom.

Bočica od polipropilena koja sadržava 250 mL VMP-a, a zatvorena je čepom od bromobutilne gume i zapečaćena aluminiij/plastika „flip-off“ kapticom.

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija s 1 bočicom koja sadržava 100 mL VMP-a.

Kartonska kutija s 1 bočicom koja sadržava 250 mL VMP-a.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

VMP ne smije dospjeti u vodene tokove jer florfenikol može biti opasan za ribe i druge vodene organizme.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

LIVISTO Int'l, S.L.

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/22-01/270

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. ožujka 2018. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom VMP-u dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).