

7. oktober 2016

PRODUKTRESUMÉ

for

Ceftiosan, injektionsvæske, suspension

0. D.SP.NR
27159

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Ceftiosan

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml indeholder:

Aktivt stof
Ceftiofur 50,0 mg
(som Ceftiofurhydroklorid)

Hjælpestoffer
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, suspension.
Hvid til off-white suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Svin ("med en vægt på op til 125 kg").
Kvæg.

4.2 Terapeutiske indikationer
Infektioner forårsaget af ceftiofurfølsomme bakterier:

Til svin:
Behandling af bakteriel luftvejslidelse forårsaget af *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Streptococcus suis*.

Dette produkt må ikke anvendes til svin med en legemsvægt på over 125 kg.

Til kvæg:

- Behandling af bakteriel luftvejslidelse forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Histophilus somni* (tidligere *Haemophilus somnus*).
- Behandling af akut interdigital necrobacillose (panaritium, klovspalteforrådnelse) forårsaget af *Fusobacterium necrophorum* og *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).
- Behandling af den bakterielle komponent af akut post-partum (puerperal) metritis inden for 10 dage efter kælvning forårsaget af *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* og *Fusobacterium necrophorum*, der er følsomme over for ceftiofur. Indikationen er begrænset til tilfælde, hvor behandling med et andet antimikrobielt stof ikke har virket.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke injiceres intravenøst.

Må ikke anvendes på dyr, der tidligere har vist overfølsomhed over for ceftiofur og andre β -lactamantibiotika eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke bruges til fjerkræ (herunder æg) på grund af risikoen for spredning af antimikrobiel resistens til mennesker.

4.4 Særlige advarsler

Må ikke anvendes i tilfælde af kendt resistens over for det aktive stof.

Der kan være krydsresistens over for andre lactamantibiotika. Må ikke anvendes i tilfælde, hvor sådan krydsresistens er kendt.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Ryst flasken grundigt inden brug for at bringe præparatet tilbage i suspension.

I tilfælde af allergisk reaktion skal behandlingen afbrydes.

Dette produkt fremmer ved selektion resistente stammer såsom bakterier med bredspektrede betalaktamaser (ESBL), og der kan være en risiko for menneskers sundhed, *hvis disse stammer udbredes til mennesker f.eks. gennem fødevarer*. Derfor bør Dette produkt reserveres til behandling af kliniske tilstande, som har responderet dårligt eller forventes at respondere dårligt (henviser til meget akutte tilfælde, hvor behandling skal initieres uden bakteriologisk diagnose) på førstevalgsbehandlingen. Der skal tages højde for officielle, nationale og regionale politikker vedrørende antimikrobielle stoffer ved anvendelse af lægemidlet. Øget brug af lægemidlet, herunder brug, der afviger fra instruktionerne i produktresuméet, kan øge forekomsten af en sådan resistens. Dette produkt bør så vidt muligt altid baseres på følsomhedstest.

Dette produkt er beregnet på behandling af enkeltdyr. Må ikke bruges til sygdomsforebyggelse eller som led i sundhedsprogrammer for besætninger. Behandling af grupper af dyr bør være strengt begrænset til aktuelle sygdomsudbrud i henhold til de godkendte betingelser for brug.

Må ikke bruges som profylaktisk middel i tilfælde af retineret placenta.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Penicilliner og cephalosporiner kan forårsage overfølsomhed (allergi) efter injektion, indånding, indtagelse eller kontakt med huden. Overfølsomhed over for penicilliner kan føre til krydsreaktioner over for cephalosporiner og vice versa. Allergiske reaktioner over for disse

stoffer kan undertiden være alvorlige.

Håndtér ikke præparatet, hvis du ved, at du er sensibiliseret, eller hvis du er blevet rådet til ikke at arbejde med sådanne præparater. Produktet håndteres med stor forsigtighed for at undgå eksponering, idet alle anbefalede forholdsregler iagttages.

Hvis du udvikler symptomer, såsom hududslæt, efter udsættelse for produktet, bør du søge lægehjælp og vise lægen denne advarsel. Hævelser i ansigtet, på læber eller øjne eller åndedrætsbesvær er alvorligere symptomer og kræver omgående lægebehandling.

Vask hænder efter brug.

4.6 Bivirkninger

Overfølsomhedsreaktioner kan opstå uafhængigt af doseringen. Allergiske reaktioner (f.eks. hudreaktioner, anafylaksi) kan af og til forekomme. I tilfælde af allergisk reaktion skal behandlingen afbrydes.

Hos svin er der hos nogle dyr konstateret milde reaktioner på injektionsstedet, såsom misfarvning af fascier eller fedtvæv, i op til 20 dage efter injicering.

Hos kvæg kan der iagttages lette inflammatoriske reaktioner på injektionsstedet, såsom vævsødem og misfarvning af underhuden og/eller muskelfascien. Hos de fleste dyr indtræder klinisk normalisering inden for 10 dage efter injektionen, selvom let misfarvning i vævet kan vare ved i 28 dage eller længere.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Laboratorieundersøgelser har ikke afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternel toksicitet. Veterinærlægemidlets sikkerhed er ikke fastslået i de dyrearter, lægemidlet er beregnet til under drægtighed og laktation.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cephalosporinens baktericide egenskaber antagoniseres ved samtidig anvendelse af bakteriostatisk antibiotika (makrolider, sulfonamider og tetracycliner).

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Svin

Bakteriel respirationssygdom: 3 mg ceftiofur pr. kg legemsvægt pr. dag i 3 dage intramuskulært, dvs. 1 ml pr. 16 kg legemsvægt ved hver injektion.

Det maksimale injektionsvolumen må ikke overstige 4 ml pr. injektionssted. Injektionerne skal gives hver sit sted og uden overlap ved efterfølgende injektioner. Dette produkt må ikke anvendes til svin med en legemsvægt på over 125 kg.

Kvæg

Bakteriel respirationssygdom: 1 mg ceftiofur pr. kg legemsvægt pr. dag i 3 til 5 dage ved subkutan injektion, dvs. 1 ml pr. 50 kg legemsvægt ved hver injektion.

Akut interdigital necrobacillose: 1 mg pr. kg legemsvægt pr. dag i 3 dage ved subkutan injektion, dvs. 1 ml pr. 50 kg legemsvægt ved hver injektion.

Akut post-partum metritis inden for 10 dage efter kælvning: 1 mg pr. kg legemsvægt pr. dag i 5 dage i træk ved subkutan injektion, dvs. 1 ml pr. 50 kg legemsvægt ved hver injektion.

Ved akut post-partum metritis kan supplerende støttebehandling være nødvendig i nogle tilfælde.

Injektionerne skal gives hver sit sted og uden overlap ved efterfølgende injektioner.

For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering. Før brug rystes flasken i 15 sekunder, eller indtil produktet synes tilstrækkeligt resuspenderet.

Da hætteglasset ikke må brydes mere end 40 gange, bør brugeren vælge den mest passende størrelse.

4.10 Overdosering

Den lave toksicitet af ceftiofur er påvist hos svin ved anvendelse af ceftiofurnatrium i doser på over 8 gange den anbefalede daglige dosis ceftiofur givet intramuskulært i 15 dage i træk.

Hos kvæg er der ikke iagttaget nogen tegn på systemisk toksicitet efter kraftig parenteral overdosering.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin

Slagtning: 8 dage.

Kvæg

Slagtning: 8 dage.

Mælk

0 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

ATCvet-kode: QJ01DD90. Antibakterielle midler til systemisk brug, tredje generations cephalosporiner

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Ceftiofur er et cephalosporin af tredje generation, som er aktivt over for mange grampositive og gramnegative bakterier. Ceftiofur hæmmer bakteriens cellevægssyntese og har således baktericide egenskaber.

β -lactamer virker ved at forstyrre bakteriens cellevægssyntese. Cellevægssyntese er afhængig af enzymer kaldet penicillinbindende proteiner (PBP). Bakterier udvikler resistens over for cephalosporiner ved fire basismekanismer: 1) at ændre eller have penicillinbindende proteiner, som er ufølsomme over for en i øvrigt effektiv β -lactam; 2) at ændre cellernes gennemtrængelighed over for β -lactamer, 3) ved at producere β -lactamaser, som spalter β -lactamringen i molekylet, eller 4) ved aktiv efflux.

Visse β -lactamaser, der er påvist i gramnegative tarmorganismer, kan fremkalde forhøjede Mindste Hæmmende Koncentrationer (MICs) til forskellige grader af tredje- og fjerdegenerations-cephalosporiner, samt penicilliner, ampicilliner, kombinationer af β -lactamhæmmere og første og anden generations cephalosporiner.

Ceftiofur er aktivt over for følgende mikroorganismer, der er involveret i luftvejslidelser hos svin: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* er i sig selv ikke følsom over for ceftiofur.

Det er også aktivt imod bakterier, der er involveret i luftvejslidelser hos kvæg: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* (tidligere *Haemophilus somnus*); bakterier, der er involveret i akut bovin klovspalteforrådnelse (interdigital necrobacillosis) hos kvæg: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); og bakterier, der forårsager akut post-partum (puerperal) metritis hos kvæg: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* og *Fusobacterium necrophorum*.

Der er bestemt følgende "Mindste Hæmmende Koncentrationer" (MIC) for ceftiofur i europæiske isolater af målbakterierne isoleret fra syge dyr:

Organisme (antal isolater, år)	MIC interval (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (220, 2014)	0,004 – 0,06	0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (230, 2014)	≤ 0,002 - 0,015	0,015
<i>Streptococcus suis</i> (182, 2014)	0,03-0,2	0,25
Kvæg		
Organisme (antal isolater, år)	MIC interval (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (138, 2014)	≤ 0,002* - 0,03	0,0015
<i>Pasteurella multocida</i> (231, 2014)	≤ 0,002 - 0,06	0,008
<i>Histophilus somni</i> (24)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>Arcanobacterium pyogenes</i> (123)	≤ 0,03-0,5	0,25
<i>Escherichia coli</i> (2731)	0,125 - 2	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (isolater fra tilfælde af klovspalteforrådnelse)	≤ 0,06-0,13	IB
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (isolater fra tilfælde af akut metritis)	≤ 0,03-0,06	IB

*Intet interval - alle isolater gav samme værdi. IB: ikke bestemt.

Følgende breakpoint anbefales af CLSI for respiratoriske patogener hos kvæg og svin:

Zonediameter (mm)	MIC (µg/ml)	Tolkning
≥ 21	≤ 2	(F) Følsom
18-20	3-7	(M) Medium
≤ 17	≥ 8	(R) Resistent

Der er til dato ikke bestemt nogen breakpoints for de patogener, som er associeret med klovspalteforrådnelse eller akut post-partum metritis hos køer.

*Intet interval - alle isolater gav samme værdi. IB: Ikke bestemt.

Der er til dato ikke bestemt nogen grænseværdier for de patogener, som er associeret med klovspalteforrådnelse eller akut post-partum metritis hos køer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter indgivelse bliver ceftiofur hurtigt metaboliseret til desfuroylceftiofur, den vigtigste aktive metabolit.

Desfuroylceftiofur har en tilsvarende antimikrobiel virkning som ceftiofur over for bakterier, der er involveret i luftvejsslidelser hos dyr. Den aktive metabolit er reversibelt bundet til plasmaproteiner. På grund af transport med disse proteiner koncentreres metabolitten på et infektionssted, er aktiv og forbliver aktiv i nærværelse af nekrotisk væv og affaldsstoffer.

Hos svin, der fik en enkelt intramuskulær dosis på 3 mg pr. kg legemsvægt, opnåedes maksimumplasmakoncentrationer på 7,34 µg/ml efter 1,33 timer. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for desfuroylceftiofur var på 10,9 timer. Der er ikke iagttaget nogen ophobning af desfuroylceftiofur efter indgivelse af en daglig dosis på 3 mg pr. kg legemsvægt i 3 dage.

Udskillelsen sker hovedsageligt med urinen og til dels i faeces. Ceftriaxon er fuldt biotilgængeligt efter intramuskulær indgivelse.

Efter en enkelt dosis på 1 mg pr. kg indgivet subkutan til kvæg opnåedes maksimumplasmaniveauer på 2,87 µg/ml 4 timer efter indgivelsen. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for desfuroylceftiofur hos kvæg er 10,0 timer. Der blev ikke observeret ophobning efter en daglig behandling i 5 dage. Udskillelsen sker hovedsageligt med urinen og til dels i faeces.

Ceftiofur er fuldt biotilgængeligt efter subkutan indgivelse.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hydrogeneret sojalecitin
Sorbitanoleat
Bomuldsfrøolie
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke er foreliggende undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 3 år.
Efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Beskyttes mod frost.

6.5 Emballage

Kartonæske med 1 glasampul type II 50 ml med en brombotylgummiprop og et aluminiumlåg.
Polystyrenæske med 15 glasampuller type II 50 ml med en brombutylgummiprop og et aluminiumlåg.

Kartonæske med 1 hætteglas type II 100 ml med en brombutylgummiprop og et aluminiumlåg.

Polystyrenæske med 12 hætteglas type II 100 ml med en brombutylgummiprop og et aluminiumlåg.

Kartonæske med 1 hætteglas type II 250 ml med en brombutylgummiprop og et aluminiumlåg.

Polystyrenæske med 6 hætteglas type II 250 ml med en brombutylgummiprop og et aluminiumlåg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinære lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Alfasan Nederland BV
Kuipersweg 9
3449 JA Woerden
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

46584

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

18. oktober 2011

- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
7. oktober 2016
- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
BP