

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Boflox 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Marbofloxacin 100 mg

Hulpstoffen:

Dinatrium edetaat 0,10 mg

Monthioglycerol 1 mg

Metacresol 2 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Geelgroene tot geelbruine, heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Runderen en varkens (zeugen).

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Bij runderen:

- behandeling van respiratoire infecties veroorzaakt door marbofloxacin-gevoelige stammen van *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis* en *Pasteurella multocida*.
- behandeling gedurende de lactatieperiode van acute mastitis veroorzaakt door marbofloxacin-gevoelige stammen van *Escherichia coli*.

Bij varkens:

- behandeling van Postpartum Dysgalactiae Syndroom – PDS – (Metritis Mastitis Agalactie syndroom) veroorzaakt door marbofloxacin-gevoelige stammen.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken in geval van resistentie tegen andere fluoroquinolonen (kruisresistentie).

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere chinolonen of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De gegevens over de werkzaamheid laten zien dat het product onvoldoende werkzaamheid heeft voor de behandeling van acute vormen van mastitis veroorzaakt door gram-positieve bacterien.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Bij gebruik van het product dient rekening te worden gehouden met officieel en lokaal beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Fluorquinolonen dienen te worden gereserveerd voor de behandeling van klinische gevallen die slecht hebben gereageerd of waarvan wordt verwacht dat ze slecht reageren op andere klassen van antimicrobiële middelen.

Indien mogelijk dienen fluorquinolonen alleen te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstesten.

Gebruik van het product afwijkend van de instructies in de SKP kunnen leiden tot verhoogde prevalentie van resistentie en kunnen vermindering van werkzaamheid van de behandeling met andere quinolonen geven door mogelijke kruisresistentie.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor (fluoro)quinolonen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Voorzichtigheid moet in acht genomen worden om accidentele zelfinjectie te vermijden, daar het een lichte irritatie kan veroorzaken.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

In geval van contact met huid of ogen, grondig spoelen met water.

Handen wassen na gebruik.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In zeer zeldzame gevallen kunnen voorbijgaande inflammatoire laesies optreden op de injectieplaats, zonder klinische impact, indien toegediend via de intramusculaire of subcutane route.

In zeer zeldzame gevallen kan toediening via de intramusculaire route tijdelijke lokale reacties veroorzaken zoals pijn en zwelling op de injectieplaats en inflammatoire laesies die ten minste 12 dagen na injectie kunnen aanhouden.

Bij runderen echter werd subcutane toediening lokaal beter verdragen dan intramusculaire toediening. Daarom wordt subcutane toediening aanbevolen bij zware runderen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voor gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten.

De veiligheid van het diergeneesmiddel bij een dosering van 2 mg/kg lichaamsgewicht is bewezen bij drachtige koeien en zuigende kalveren en biggen bij gebruik bij koeien en zeugen. Kan tijdens de dracht worden gebruikt.

De veiligheid van het diergeneesmiddel bij een dosering van 8 mg/kg lichaamsgewicht is niet bewezen bij drachtige koeien en zuigende kalveren bij gebruik bij koeien. Deze dosering dient daarom alleen overeenkomstig de baten/risicobeoordeling van de behandelende dierenarts te geschieden.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen, voor zover bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Toedieningsweg:

Runderen: intramusculair, subcutaan of intraveneus

Varkens (zeugen): intramusculair

Runderen:

Respiratoire infectie:

De aanbevolen dosering is eenmalige intramusculaire injectie van 8 mg marbofloxacin / kg lichaamsgewicht (2 ml diergeneesmiddel/ 25 kg lichaamsgewicht). Als het toe te dienen volume groter is dan 20 ml dient dit over 2 of meer injectieplaatsen te worden verdeeld.

In gevallen van respiratoire infecties veroorzaakt door *Mycoplasma bovis* is de aanbevolen dosering 2 mg marbofloxacin / kg lichaamsgewicht (1 ml diergeneesmiddel / 50 kg lichaamsgewicht) in een eenmaal dagelijkse intramusculaire of subcutane injectie gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen. De eerste injectie kan intraveneus worden gegeven.

Acute mastitis:

- intramusculair of subcutaan gebruik:

De aanbevolen dosering is 2 mg marbofloxacin / kg lichaamsgewicht (1 ml diergeneesmiddel / 50 kg lichaamsgewicht) in een eenmaal dagelijkse injectie gedurende 3 opeenvolgende dagen. De eerste injectie kan ook intraveneus worden gegeven.

Varkens (zeugen):

- intramusculair gebruik:

De aanbevolen dosering is 2 mg marbofloxacin / kg lichaamsgewicht (1 ml diergeneesmiddel / 50 kg lichaamsgewicht) in een eenmaal dagelijkse injectie gedurende 3 opeenvolgende dagen.

Om toediening van een correcte dosis te verzekeren, moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald worden, om onderdosering te voorkomen.

Bij runderen en varkens is de nek de voorkeursplaats voor injectie.

De stop kan tot 30 keer veilig worden doorboord. De gebruiker dient de meest geschikte flacongrootte te kiezen in overeenstemming met de te behandelen diersoort.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Er zijn geen symptomen van overdosering waargenomen bij toediening van 3 keer de aanbevolen dosering.

Symptomen van acute neurologische aandoening kunnen optreden wanneer de dosis overschreden wordt. Deze symptomen dienen symptomatisch te worden behandeld. De aanbevolen dosis niet overschrijden.

4.11 Wachttijden

Runderen:

Indicaties	Respiratoire infecties		Acute mastitis
Dosering	2 mg/kg gedurende 3 tot 5 dagen (IV/SC/IM)	8 mg/kg als eenmalige toediening (IM)	2 mg/kg gedurende 3 dagen (IV/SC/IM)
Vlees en slachtafval	6 dagen	3 dagen	6 dagen

Melk	36 uur	72 uur	36 uur
------	--------	--------	--------

Varkens (zeugen): vlees en slachtafval: 4 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antimicrobieel voor systemisch gebruik

ATCvet-code: QJ01MA93

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Marbofloxacin is een synthetisch, bactericide antimicrobieel middel, dat tot de fluoroquinolonengroep behoort die DNA gyrase en topoïsomerase IV remt. Het heeft een breed activiteitsspectrum *in vitro* tegen gramnegatieve bacteriën (*E. coli*, *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*) en tegen genus *Mycoplasma* (*Mycoplasma bovis*). Opgemerkt moet worden dat sommige stammen *Streptococci*, *Pseudomonas* en *Mycoplasma* niet gevoelig kunnen zijn voor marbofloxacin.

Bij een in 2012 in Europa uitgevoerd monitoringprogramma door Kroemer, S et al werd de gevoeligheid vastgesteld van bacteriestammen die werden geïsoleerd uit zieke runderen voor een antibioticakuur tussen 2002 en 2008. Daarbij werden 1509 bacteriestammen van gevallen van respiratoire aandoeningen bij het rund (Bovine Respiratory Disease ofwel BRD) en 2342 bacteriestammen van mastitismelkmonsters verzameld. Deze 3851 isolaten werden genomen in de acht Europese landen waarop het onderzoek was gericht: 2161 kwamen uit Frankrijk, 413 uit het VK, 16 uit Ierland, 68 uit België, 92 uit Nederland, 815 uit Duitsland, 183 uit Italië en 103 uit Spanje.

De MIC-waarden van marbofloxacin (µg/ml) berekend voor de bacteriesoorten die tussen 2002 en 2008 werden geïsoleerd en het percentage van gevoelige isolaten, worden in de onderstaande tabel weergegeven

Bacteriesoorten	Onderzochte stammen	% gevoelig	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC-bereik
<i>Pasteurella multocida</i>	751	99,73	0,015	0,120	0,004- 1
<i>Mannheimia haemolytica</i>	514	98,25	0,030	0,250	0,008- 1
<i>Mycoplasma bovis</i> *	171	-	1,000	2,000	0,500-1
<i>Histophilus somni</i>	73	100%	0,030	0,060	0,008-0,06
<i>Escherichia coli</i>	617	98,22	0,030	0,030	0,008-1

*Er zijn geen gevalideerde klinische breekpunten om het percentage gevoelige isolaten te berekenen

Een ander monitoringprogramma werd uitgevoerd door El Garch et al., in 2017 om de gevoeligheid van varkensbacterie-isolaten in Europa (Frankrijk, Nederland, België, het VK, Ierland, Duitsland, Italië en Spanje) te evalueren, geïsoleerd van vijf pathologieën, inclusief metritis. Tussen 2005 en 2013 was van de metritis veroorzakende *E. coli* (369 isolaten) 92,7% van de gecombineerde verzamelde *E. coli* stammen gevoelig met een MIC-bereik van 0,008 tot 1 µg/ml, terwijl 0,3% van de isolaten middelmatig gevoelig was met een MIC van 2 en 7% resistent was met een MIC >4. MIC₅₀ werd vastgesteld als 0,03 µg/ml en MIC₉₀ was 0,5 µg/ml.

De bovenstaande pan-Europese onderzoeken uitgevoerd door Kroemer, S et al in 2012 en door El Garch, F., et al in 2017 stelden klinische breekpunten vast voor marbofloxacin dat werd gebruikt bij Bovine Respiratory Disease in verband met *P. multocida* en *M. haemolytica* en *E. coli* bij varkensmastitis en varkensmetritis. Resistente stammen bleken een MIC te hebben van ≥ 4 µg/ml, middelmatige stammen een MIC van 2 µg/ml en gevoelige stammen een MIC van ≤ 1 µg/ml. Er werden geen klinische

breekpunten vastgesteld voor *Mycoplasma*-soorten.

Resistentie tegen fluoroquinolonen ontstaat door chromosomale mutaties met de volgende mechanismen: verlaging van de permeabiliteit van de bacteriecelwand, verandering van de expressie van gencodering voor uitstroompompen of mutaties van coderingsenzymen in genen die voor de molecuulbinding verantwoordelijk zijn. Plasmide gemedieerde resistentie tegen fluoroquinolonen gaat alleen gepaard met verlaagde gevoeligheid voor bacteriën, hoewel het de ontwikkeling van mutaties van genen in doelenzymen kan bevorderen en horizontaal kan worden overgedragen. Afhankelijk van het onderliggende resistentiemechanisme kan kruisresistentie tegen andere (fluoro)quinolonen en gecombineerde resistentie tegen andere antimicrobiële klassen ontstaan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane of intramusculaire toediening aan runderen en intramusculaire toediening aan varkens van de aanbevolen dosis (2 mg/kg) wordt marbofloxacin snel geabsorbeerd en bereikt het maximale plasmaconcentraties van 1,5 µg/ml in minder dan 1 uur. De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 100%.

Het is zwak gebonden aan plasmaproteïnen (< 10 % bij varkens, < 30 % bij runderen), wordt op ruime schaal verspreid en bereikt in de meeste weefsels (lever, nieren, huid, longen, blaas, uterus, spijsverteringskanaal) hogere concentraties dan in plasma.

Marbofloxacin wordt bij runderen langzaam uitgescheiden bij niet-herkauwende kalveren ($t_{1/2\beta}$ = 5 - 9 uur), maar sneller bij herkauwende runderen ($t_{1/2\beta}$ = 4 - 7 uur), hoofdzakelijk in de actieve vorm via de urine (3/4 bij niet-herkauwende kalveren, 1/2 bij herkauwende runderen) en de faeces (1/4 bij niet-herkauwende kalveren, 1/2 bij herkauwende runderen).

Na een eenmalige intramusculaire toediening in runderen in de aanbevolen dosis van 8 mg/kg lichaamsgewicht, wordt de maximale plasmaconcentratie van marbofloxacin (C_{max}) van 7,3 µg/ml bereikt na 0,78 uur (T_{max}). Marbofloxacin wordt langzaam uitgescheiden ($T_{1/2}$ terminal = 15,60 uur).

Na intramusculaire toediening in lacterende koeien wordt een maximale melkconcentratie van marbofloxacin van 1,02 µg /ml (C_{max} na eerste toediening) bereikt na 2,5 uur (T_{max} na eerste toediening).

Bij varkens wordt marbofloxacin langzaam uitgescheiden ($t_{1/2\beta}$ = 8 - 10 uur), hoofdzakelijk in de actieve vorm via urine (2/3) en faeces (1/3).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gluconolacton
Dinatrium edetaat
Metacresol
Monothioglycerool
Water voor injecties

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de onverenigbaarheid, moet het middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Amberkleurige type II glazen injectieflacon, afgesloten met een bromobutyl rubberen stop en een afneembare kap aluminium sluiting of aluminium/plastic flip-off kapje.

Verpakkingsgrootten:

Doosje met 1 injectieflacon van 100 ml

Doosje met 1 injectieflacon van 250 ml

Doosje met 6 injectieflacons van 100 ml

Doosje met 6 injectieflacons van 250 ml

Doosje met 10 injectieflacons van 100 ml

Doosje met 10 injectieflacons van 250 ml

Doosje met 12 injectieflacons van 100 ml

Doosje met 12 injectieflacons van 250 ml

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spanje

Tel. : +34 934 706 270

Fax : +34 933 727 556

e-mail : invesa@invesa.eu

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V445706

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 06/12/2013

Datum van laatste verlenging: 09/02/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15/06/2021

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK / KANALISATIE

Op diergeneeskundig voorschrift