

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA**

EXCENEL FLOW 50 mg/mL  
suspenzija za injekciju, za svinje i goveda  
KLASA: UP/I-322-05/21-01/488  
URBROJ: 525-10/0551-21-4

Ministarstvo poljoprivrede

srpanj 2021.

**ODOBRENO**

## 1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

EXCENEL FLOW, 50 mg/mL, suspenzija za injekciju, za svinje i goveda

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL suspenzije za injekciju sadržava:

### Djelatna tvar:

ceftiofur (u obliku ceftiofur hidroklorida) 50 mg

### Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Neprozirna suspenzija bijele do bjelkaste boje (uključujući nijanse žute i ružičaste).

## 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

### 4.1 Ciljne vrste životinja

Svinja, govedo.

### 4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se primjenjuje za liječenje infekcija povezanih s bakterijama osjetljivim na ceftiofur.

#### Svinja:

- za liječenje bolesti dišnog sustava povezanih s bakterijama *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Streptococcus suis*.

#### Govedo:

- za liječenje bolesti dišnog sustava povezanih s bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.

- za liječenje akutne interdigitalne nekrobaciloze (panaricij, dermatitis međupapčanog procijepa) povezane s *Fusobacterium necrophorum* i *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

- za liječenje akutnog poslijeporođajnog metritisa povezanog s bakterijama *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* i *Fusobacterium necrophorum* osjetljivim na ceftiofur, unutar 10 dana nakon telenja u slučaju kada terapija s drugim antimikrobnim lijekovima nije bila uspješna.

### 4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na ceftiofur ili druge beta-laktamske antibiotike.

VMP se ne smije primjenjivati u slučajevima gdje se pojavila rezistencija na druge cefalosporine ili beta-laktamske antibiotike.

VMP se ne smije primjenjivati u venu.

VMP se ne smije primjenjivati peradi (uključujući nesilice) zbog opasnosti od širenja antimikrobne rezistencije na ljude.

#### 4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Nema.

#### 4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

##### Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Ukoliko se jave alergijske reakcije, liječenje treba prekinuti.

Ovaj VMP može pridonijeti razvoju rezistentnih sojeva bakterija koje su nosioci beta-laktamaza proširenog spektra (engl. *Extended Spectrum Beta-Lactamase*, ESBL). Ako se takvi sojevi prošire na ljude, npr. putem hrane, mogu predstavljati opasnost za zdravlje ljudi. Stoga, ovaj VMP treba čuvati za liječenje onih kliničkih slučajeva kod kojih je terapijski odgovor na druge antibiotike bio slab ili se očekuje da će biti nedostatan na propisanu terapiju. Ovo se odnosi na perakutne slučajeve kada se liječenje mora započeti bez bakteriološke dijagnoze. Prilikom korištenja VMP-a u obzir treba uzeti službene, nacionalne i lokalne smjernice za primjenu antimikrobnih lijekova. Učestala primjena, uključujući primjenu koja nije u skladu s naputcima navedenim u SPC-u, može povećati učestalost bakterija rezistentnih na ovaj VMP.

Kada je god moguće, primjenu ovog VMP-a treba temeljiti na rezultatima testova osjetljivosti.

Ovaj VMP se ne smije primjenjivati profilaktički u slučaju zaostale posteljice.

Ovaj VMP je namijenjen pojedinačnom liječenju životinja. Ne smije se primjenjivati za profilaksu ili kao dio programa zdravstvene zaštite stada (uzgoja). Liječenje skupine životinja može se provesti samo kod akutnog izbijanja bolesti, a nakon stručne procjene.

##### Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Penicilini i cefalosporini mogu nakon injiciranja, inhalacije, gutanja ili kontakta s kožom i sluznicama uzrokovati reakcije preosjetljivosti. Preosjetljivost na peniciline može uzrokovati križnu osjetljivost na cefalosporine, i obrnuto. Reakcije preosjetljivosti na ove tvari mogu biti vrlo ozbiljne.

Osobe preosjetljive na peniciline i/ili cefalosporine trebaju izbjegavati kontakt s ovim VMP-om.

U slučaju da se nakon kontakta pripravka s kožom jave simptomi kao što je crvenilo kože, treba zatražiti savjet/pomoć liječnika i pokazati mu uputu.

Edem lica, usnica ili okoline očiju te otežano disanje znatno su teži simptomi i zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

#### 4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Ponekad se neovisno o primijenjenoj dozi mogu javiti reakcije preosjetljivosti. Alergijske reakcije, kao što su kožne reakcije i anafilaksija, zabilježene su vrlo rijetko.

U vrlo rijetkim slučajevima u svinja su utvrđene blage reakcije na mjestu primjene kao što su promjena boje fascije ili potkožne masti, a te promjene mogu biti vidljive do 20 dana nakon injekcije.

U goveda je nakon injekcije pod kožu na mjestu primjene zabilježeno otvrdnuće i otečenje. U većine životinja primijećena je blaga do umjerena lokalna kronična upala do 42 dana nakon injekcije. U terenskim uvjetima su vrlo rijetko zabilježene reakcije na mjestu primjene VMP-a.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja kojima je primijenjen VMP pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 životinja kojima je primijenjen VMP)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10000 tretiranih životinja kojima je primijenjen VMP)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP, uključujući izolirane slučajeve).

#### 4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Pokusima na laboratorijskim životinjama nisu dokazani teratogeni učinci, pobačaji, kao ni utjecaj na rasplodivanje. Sigurnost primjene ceftiofura nije posebno istraživana u gravidnih krava i krmača. VMP se smije primijeniti samo nakon procjene veterinaru o odnosu koristi/rizika.

#### 4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Baktericidna svojstva beta-laktamskih antibiotika neutraliziraju se istovremenom primjenom bakteriostatskih antibiotika (makrolidi, sulfonamidi i tetraciklini). Aminoglikozidi mogu pojačavati učinak cefalosporina.

#### 4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Prije primjene bočicu s VMP-om treba snažno protresti, ne duže od 60 sekundi ili dok proizvod ne bude odgovarajuće resuspendiran.

Da bi se osigurala točna doza, tjelesnu masu treba odrediti što je moguće točnije kako bi se izbjeglo nedovoljno doziranje.

##### Svinja

VMP se primjenjuje u mišić iza baze uha u dozi 3 mg ceftiofura/kg t.m./dan (1 mL pripravka/16 kg t.m./dan) tijekom 3 uzastopna dana.

##### Govedo

Bolesti dišnog sustava: 1 mg ceftiofura/kg t.m./dan (1 mL pripravka/50 kg t.m./dan) primjenjuje se pod kožu tijekom 3 do 5 uzastopnih dana.

Akutna interdigitalna nekrobaciloza: 1 mg ceftiofura/kg t.m./dan (1 mL pripravka/50 kg t.m./dan) primjenjuje se pod kožu tijekom 3 uzastopna dana.

Akutni poslijeporođajni metritis unutar 10 dana nakon telenja: 1 mg ceftiofura/kg t.m./dan (1 mL pripravka/50 kg t.m./dan) primjenjuje se pod kožu tijekom 5 uzastopnih dana.

Na isto mjesto smije se primijeniti najviše 13 mL pripravka.

U slučaju akutnog poslijeporođajnog metritisa u pojedinim je slučajevima potrebno provoditi dodatno potporno liječenje.

Svaka sljedeća injekcija mora se primijeniti na drugo mjesto. Čep bočice s 50 mL i 100 mL može se probosti najviše 50 puta. Čep bočice s 250 mL može se probosti najviše 33 puta. Preporučuje se primjena višedozne štrcaljke.

#### 4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Mala toksičnost ceftiofura dokazana je u svinja primjenom ceftiofur natrija u mišić u dozama 8 x većim od preporučene dnevne doze tijekom 15 uzastopnih dana.

U goveda nisu utvrđeni znakovi sustavne toksičnosti nakon parenteralne primjene znatno većih doza od preporučene.

#### 4.11 Karencija(e)

**Svinja:**

Meso i jestive iznutrice: 2 dana.

**Govedo:**

Meso i jestive iznutrice: 6 dana.

Mlijeko: nula sati.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lijekovi za sistavne infekcije, drugi beta-laktamski antibiotici, cefalosporini treće generacije, ceftiofur

ATCvet kod: QJ01DD90

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Ceftiofur je cefalosporinski antibiotik treće generacije, učinkovit protiv mnogih vrsta gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, uključujući sojeve koji proizvode beta-laktamaze. Kao i drugi beta-laktamski antibiotici, ceftiofur koči sintezu bakterijske stijenke djelujući baktericidno.

Beta-laktamski antibiotici se upliću u sintezu bakterijske stijenke. Sintaza stanične stijenke ovisi o enzimima tj. proteinima koji vežu peniciline (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP). Bakterije mogu razviti otpornost prema cefalosporinima temeljem 4 mehanizma: 1) promjenom građe proteina što vežu peniciline ili stjecanjem gena koji kodiraju njihovu sintezu, čime postanu neosjetljive na inače učinkovite beta-laktame; 2) promjenom propusnosti bakterijske stijenke za beta-laktame; 3) proizvodnjom beta-laktamaza koje cijepaju beta-laktamski prsten u molekuli antibiotika, ili 4) aktivnim 'ispumpavanjem' antibiotika (efluks).

Neke beta-laktamaze, utvrđene u gram-negativnim enteralnim bakterijama, mogu pridonijeti povišenoj vrijednosti minimalnih inhibicijskih koncentracija (MIK) prema cefalosporinima treće i četvrte generacije, a također prema penicilinima, aminopenicilinima, njihovim kombinacijama s inhibitorima beta-laktamaza, te cefalosporinima prve i druge generacije.

Ceftiofur je učinkovit protiv sljedećih bakterija povezanih s bolestima dišnog sustava svinja: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Streptococcus suis*. Bakterija *Bordetella bronchiseptica* prirodno je neosjetljiva na ceftiofur.

Ceftiofur je također djelotvoran protiv bakterija povezanih s bolestima dišnog sustava goveda - *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* i *Histophilus somni*; bakterija koje sudjeluju kod pojave akutne interdigitalne nekrobaciloze goveda (panaricij tzv. interdigitalna flegmona) - *Fusobacterium necrophorum* i *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); bakterija koje sudjeluju kod akutnog poslijeporođajnog (puerperijskog) metritisa - *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* i *Fusobacterium necrophorum*.

Sljedeće MIK vrijednosti određene su za ceftiofur kod europskih izolata ciljnih bakterija, izdvojenih iz bolesnih životinja:

Svinje		
Vrsta bakterije (broj izolata)	MIK raspon ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIK <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (157)	0,008 - 2	0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (152)	$\leq 0,002 - 0,06$	0,004
<i>Streptococcus suis</i> (151)	0,06 - $\geq 16$	0,05

Goveda		
Vrsta bakterije (broj izolata)	MIK raspon ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIK <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Mannheimia haemolytica</i> (149)	$\leq 0,002 - 0,12$	0,015
<i>Pasteurella multocida</i> (134)	$\leq 0,002 - 0,015$	0,004
<i>Histophilus somni</i> (66)	$\leq 0,002 - 0,008$	0,004
<i>Truuperella pyogenes</i> (35)	0,25 - 4	2
<i>Escherichia coli</i> (209)	0,13 - 2	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) - izolati iz slučajeva interdigitalne nekrobaciloze	$\leq 0,06 - 0,13$	NU
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) - izolati iz slučajeva akutnog metritisa	$\leq 0,03 - 0,06$	NU

NU= nije utvrđeno.

Sljedeće granične vrijednosti preporučuje Nacionalni odbor za kliničke laboratorijske standarde (engl. *National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS*) za bakterijske uzročnike bolesti dišnog sustava goveda i svinja koji su u uputi za ovaj VMP:

Promjer zone inhibicije rasta (mm)	MIK ( $\mu\text{g/mL}$ )	Interpretacija (tumačenje)
$\geq 21$	$\leq 2,0$	Osjetljivi (S)
18 - 20	4,0	Umjereno osjetljivi (I)
$\leq 17$	$\geq 8,0$	Otporni (R)

Do danas nisu određene granične vrijednosti za bakterije koje sudjeluju u etiologiji interdigitalne nekrobaciloze (panaricij) ili u akutnom poslijeporođajnom metritisu krava.

## 5.2 Farmakokinetički podaci

Nakon primjene ceftiofur se brzo metabolizira na osnovni aktivni metabolit desfuroilceftiofur. Antimikrobna aktivnost desfuroilceftiofura prema bakterijama uzročnicima respiratornih infekcija u životinja usporediva je s ceftiofurom. Aktivni metabolit reverzibilno se veže za plazmine proteine. Zbog prijenosa tim bjelančevinama ovaj se metabolit nakuplja na mjestima infekcije, te ostaje djelotvoran u prisutnosti nekrotičnog tkiva i ostataka propalih stanica.

U svinja se nakon jednokratne primjene ceftiofura u mišić u dozi 3 mg/kg t.m. vršna koncentracija u plazmi od  $11,8 \pm 1,67 \mu\text{g/mL}$  postigla nakon jednog sata. Završno vrijeme polueliminacije ( $t_{1/2\beta}$ ) desfuroilceftiofura iznosilo je  $16,7 \pm 2,3$  sata. Utvrđeno je da se desfuroilceftiofur ne nakuplja nakon primjene doze od 3 mg ceftiofura/kg t.m./dan tijekom 3 uzastopna dana. Eliminacija se obavlja najvećim dijelom mokraćom (više od 70%). U prosjeku se izmetom izluči od 12 - 15% lijeka.

Ceftiofur je u cijelosti biodostupan nakon primjene u mišić.

Nakon jednokratne primjene ceftiofura govedima pod kožu u dozi 1 mg/kg t.m., vršna koncentracija u plazmi od  $2,85 \pm 1,11$  µg/mL bude postignuta unutar dva sata po aplikaciji. U zdravih krava se maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) od  $2,25 \pm 0,79$  µg/mL u endometriju postigne unutar  $5 \pm 2$  sata nakon jednokratne primjene. Vršna koncentracija u karunkulima zdravih krava bila je  $1,11 \pm 0,24$  µg/mL, a u lohijama  $0,98 \pm 0,25$  µg/mL. Završno vrijeme polueliminacije ( $t_{1/2\beta}$ ) za desfuroilceftiofur u goveda je  $11,5 \pm 2,57$  sati. Utvrđeno je da se antibiotik ne nakuplja ako se govedima primjenjuje svakodnevno tijekom 5 uzastopnih dana. U goveda se ceftiofur izlučuje najvećim dijelom mokraćom (više od 55%), a 31% doze izluči se izmetom.

Ceftiofur je u cijelosti biodostupan nakon primjene pod kožu.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Polisorbat 80  
Trigliceridi, srednje dužine lanca  
Voda za injekcije

### 6.2 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

### 6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 24 mjeseca.  
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju

VMP treba čuvati pri temperaturi do 25 °C.

### 6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Kartonska kutija sa staklenom bočicom (tip I) s 50 mL, 100 mL ili 250 mL suspenzije.

Bočice s 50 mL i 100 mL zatvorene su gumenim čepom od klorbutil izoprena i aluminijskom kapicom s plastičnim „flip-off“ poklopcem.

Bočice s 250 mL suspenzije zatvorene su gumenim čepom od brombutila i aluminijskom kapicom s plastičnim „pull-off“ poklopcem.

### 6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

Zoetis B.V.  
Podružnica Zagreb za promidžbu  
Petra Hektorovića 2  
10000 Zagreb  
Republika Hrvatska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

UP/I-322-05/19-01/83

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA**

08. srpnja 2014. godine / 29. travnja 2021. godine

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. srpnja 2021. godine

**ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE**

Nije primjenjivo.

EXCENEL FLOW 50 mg/mL  
suspenzija za injekciju, za svinje i goveda  
KLASA: UP/I-322-05/21-01/488  
URBROJ: 525-10/0551-21-4

Ministarstvo poljoprivrede

srpanj 2021.

ODOBRENO