

**BIJLAGE I**

**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:

### Werkzame bestanddelen:

Marbofloxacin 100 mg

### Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Dinatrium edetaat	0,10 mg
Monthioglycerol	1 mg
Metacresol	2 mg
Gluconolacton	
Water voor injecties	

Geelgroene tot geelbruine, heldere oplossing.

## 3. KLINISCHE GEGEVENS

### 3.1 Doeldiersoorten

Runderen en varkens (zeugen).

### 3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Bij runderen:

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

Bij varkens:

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

### 3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken in gevallen waarin de betrokken ziekteverwekker resistent is tegen andere fluoroquinolonen (kruisresistentie).

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

### 3.4 Speciale waarschuwingen

De gegevens over de werkzaamheid toonden aan dat het product onvoldoende werkzaam is voor de behandeling van acute vormen van mastitis veroorzaakt door grampositieve bacteriën.

### 3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

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 de persoon die het diergeneesmiddel 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.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

**3.6 Bijwerkingen**

Runderen en varkens (zeugen):

<p>Zeer zelden (&lt;1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):</p>	<p>Ontsteking op de injectieplaats<sup>1</sup>. Reactie op de injectieplaats<sup>2</sup> (bijv. pijn op de injectieplaats<sup>2</sup>, zwelling op de injectieplaats<sup>2</sup>).</p>
--	--

<sup>1</sup> Voorbijgaand en zonder klinische gevolgen bij intramusculaire of subcutane toediening. Na intramusculaire injectie kunnen ontstekingsletsels gedurende ten minste 12 dagen na injectie aanhouden.

<sup>2</sup> Bij intramusculaire toediening. Voorbijgaand.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

**3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg**Dracht en lactatie:

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 uitsluitend gebruikt te worden overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Bij gebruik bij melkkoeien, zie rubriek 3.12.

### **3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Geen bekend.

### **3.9 Toedieningswegen en dosering**

Intramusculair, subcutaan of intraveneus gebruik bij runderen.

Intramusculair gebruik bij varkens.

#### **Runderen:**

##### **Respiratoire infecties:**

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 een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden Bij runderen en varkens is de nek de voorkeursplaats voor injectie.

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

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.

### **3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)**

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.

### 3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

### 3.12 Wachttijden

#### Runderen:

Indicaties	Respiratoire infecties		Acute mastitis
Dosering	2 mg/kg gedurende 3 tot 5 dagen (i.v./i.m./s.c.)	8 mg/kg als eenmalige toediening (i.m.)	2 mg/kg gedurende 3 dagen (i.v./i.m./s.c.)
Vlees en slachtafval	6 dagen	3 dagen	6 dagen
Melk	36 uur	72 uur	36 uur

**Varkens (zeugen):** vlees en slachtafval: 4 dagen.

## 4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 4.1 ATCvet-code:

QJ01MA93

### 4.2 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 ( $\mu\text{g/ml}$ ) 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 <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	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. MIC<sub>50</sub> werd vastgesteld als 0,03 µg/ml en MIC<sub>90</sub> 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  $\geq 4$  µg/ml, middelmatige stammen een MIC van 2 µg/ml en gevoelige stammen een MIC van  $\leq 1$  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.

### 4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane of intramusculaire toediening aan runderen en intramusculaire toediening aan varkens van de aanbevolen dosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht 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 ( $t_{1/2terminal} = 15,60$  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).

## 5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

## 5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.  
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

## 5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## 5.4 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:

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 100 ml.  
Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 250 ml.  
Kartonnen doos met 6 injectieflacons van 100 ml.  
Kartonnen doos met 6 injectieflacons van 250 ml.  
Kartonnen doos met 10 injectieflacons van 100 ml.  
Kartonnen doos met 10 injectieflacons van 250 ml.  
Kartonnen doos met 12 injectieflacons van 100 ml.  
Kartonnen doos met 12 injectieflacons van 250 ml.

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

## 5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

## 6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Industrial Veterinaria, S.A.

## 7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V445706

## 8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

06/12/2013

## 9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

MM/YYYY

## **10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).