

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

Cadorex, 300 mg/ml.
otopina za injekciju,
za goveda, ovce i svinje
KLASA: UP/I-322-05/23-01/171
URBROJ: 525-09/584-23-3
ES/V/0246/001/A/004

Ministarstvo poljoprivrede

ožujak 2023.
ODOBRENO

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:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

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

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Govedo, ovca, svinja.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Goveda:

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se primjenjuje za liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih sljedećim bakterijama osjetljivim na florfenikol: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni* te njeno sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženom stadu (metafilaksa). Prije primjene VMP-a bolest mora biti potvrđena u stadu.

Ovce:

VMP se primjenjuje za liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih bakterijama *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Svinje:

VMP se primjenjuje za liječenje u slučaju akutnih izbijanja infekcija dišnog sustava uzrokovanih bakterijama *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati odraslim bikovima i ovnovima namijenjenima za rasplod.

VMP se ne smije primjenjivati nerastovima namijenjenima za rasplod.

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Nema.

Cadorex, 300 mg/mL
otopina za injekciju,
za goveda, ovce i svinje
KLASA: UP/I-322-05/23-01/171
URBROJ: 525-09/584-23-3
ES/V/0246/001/A/004

2/20

Ministarstvo poljoprivrede

ožujak 2023.
ODOBRENO

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Ovaj VMP ne sadržava antimikrobni konzervans.

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

VMP se ne smije primjenjivati prasadi tjelesne mase manje od 2 kg.

Primjenu VMP-a treba temeljiti na identifikaciji i rezultatima ispitivanja osjetljivosti ciljnih bakterija.

Prilikom primjene VMP-a treba uzeti u obzir službene, nacionalne i lokalne odredbe 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 na životinjama

VMP može uzrokovati preosjetljivost (alergija).

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

Ovaj VMP sadržava N-metilpirolidon koji može biti štetan za nerođeno dijete, stoga žene u reproduktivnoj dobi tijekom primjene VMP-a moraju biti vrlo oprezne kako bi izbjegle izlaganje VMP-u prosipanjem na kožu ili slučajnim samoinjiciranjem. Trudnice, žene koje bi mogle biti trudne i žene koje pokušavaju zanijeti, ne smiju rukovati ovim VMP-om.

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.

Ostale mjere opreza:

Florfenikol je toksičan za kopnene biljke, cijanobakterije i mikroorganizme podzemnih voda.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Goveda:

Tijekom liječenja se vrlo rijetko može primijetiti smanjen unos hrane i mekši izmet. Liječene životinje se nakon prestanka primjene VMP-a brzo i potpuno oporave. Nakon primjene u mišić ili pod kožu, vrlo rijetko se na mjestu primjene mogu javiti upalne promjene koje se zadržavaju do 14 dana.

Vrlo rijetko je u goveda zabilježena pojava anfilaktičkog šoka.

Ovce:

Tijekom liječenja se vrlo rijetko može javiti smanjen unos hrane. Liječene životinje se nakon prestanka primjene VMP-a brzo i potpuno oporave. Nakon primjene u mišić, vrlo rijetko se na mjestu primjene mogu javiti upalne promjene koje se zadržavaju do 28 dana. Ove promjene uobičajeno su blage i prolazne.

Svinje:

Često se javljaju prolazni proljev i/ili perianalni i rektalni eritem/edem, a mogu se javiti u 50% liječenih životinja. Opisane pojave vidljive su do tjedan dana nakon primjene VMP-a.

U terenskim uvjetima se u približno 30% liječenih svinja tjedan dana ili više nakon primjene druge doze javila vrućica (40 °C) povezana s umjerenom depresijom ili umjereno otežanim disanjem.

Na mjestu primjene se vrlo rijetko može javiti prolazna oteklina koja se zadržava do 5 dana. Na mjestu primjene se mogu javiti upalne promjene koje se zadržavaju do 28 dana.

Cadorex, 300 mg/mL

otopina za injekciju,

za goveda, ovce i svinje

KLASA: UP/I-322-05/23-01/171

URBROJ: 525-09/584-23-3

ES/V/0246/001/A/004

Ministarstvo poljoprivrede

ožujak 2023.

ODOBRENO

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 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

Tijekom pokusa na laboratorijskim životinjama nisu zabilježeni uočljivi embriotoksični ili fetotoksični učinci florfenikola. Laboratorijskim pokusima na kunićima i štakorima dokazani su teratogeni, fetotoksični, maternotoksični i reprotoksični učinci pomoćne tvari N-metilpirolidon.

Goveda i ovce:

Učinak florfenikola na reproduktivne sposobnosti i graviditet u goveda i ovaca nije utvđen. VMP se ne smije primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije.

Svinje:

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije u krmača. VMP se ne smije primjenjivati tijekom graviditeta i laktacije.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

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.m. (što odgovara 1 mL VMP-a/15 kg t.m.) dva puta u razmaku od 48 sati, koristeći iglu promjera 16G.

Primjena pod kožu: treba primijeniti 40 mg florfenikola/kg t.m. (što odgovara 2 mL VMP-a/15 kg t.m.) 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.m. (što odgovara 1 mL VMP-a/15 kg t.m.) 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.m. (što odgovara 1 mL VMP-a/20 kg t.m.) 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 pripremkom drugačije formulacije ili s drugim djelatnom tvari sve dok ne nestanu klinički znakovi bolesti.

Za metafilaksu:

Goveda:

Primjena pod kožu: treba primijeniti 40 mg florfenikola/kg t.m. (što odgovara 2 mL VMP-a/15 kg t.m.) 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.

Da bi se osiguralo ispravno doziranje te izbjegla primjena premale doze, tjelesnu masu treba utvrditi što točnije. 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 pakovanja. 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.

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

Goveda:

Nema drugih nuspojava osim onih opisanih u odjeljku 4.6.

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 mekši izmet.

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.

4.11 Karencija(e)

Goveda:

Meso i jestive iznutrice:

Primjena u mišić: 30 dana

Primjena pod kožu: 44 dana

Mlijeko: nije odobrena primjena VMP-a životinjama u laktaciji čije će se mlijeko koristiti za hranu, kao niti gravidnim životinjama namijenjenim za proizvodnju mlijeka za hranu.

Ovce:

Meso i jestive iznutrice:

Primjena u mišić: 39 dana

Mlijeko: nije odobrena primjena VMP-a životinjama u laktaciji čije će se mlijeko koristiti za hranu, kao niti gravidnim životinjama namijenjenim za proizvodnju mlijeka za hranu.

Svinje:

Meso i jestive iznutrice:

Primjena u mišić: 18 dana

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lijekovi za sustavne infekcije (amfenikoli)

ATCVet šifra: QJ01BA90

5.1 Farmakodinamička svojstva

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 svinja uzrokovanih bakterijom *Pasteurella multocida* su:

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

5.2 Farmakokinetički podatci

Goveda:

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

Nakon primjene doze 40 mg/kg t.m. 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 $\mu\text{g/mL}$, zabilježen je 5,3 sata ($T_{\max}$) nakon primjene VMP-a. Srednja koncentracija u serumu 24 sata nakon primjene VMP-a je približno 2 $\mu\text{g/mL}$.

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

Ovce:

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

Cadorex, 300 mg/mL

otopina za injekciju.

za goveda, ovce i svinje

KLASA: UP/I-322-05/23-01/171

URBROJ: 525-09/584-23-3

ES/V/0246/001/A/004

6/20

Ministarstvo poljoprivrede

ožujak 2023.

ODOBRENO

Svinje:

C_{max} u serumu, 3,8 - 13,6 $\mu\text{g/mL}$, 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 $\mu\text{g/mL}$) se postiže za 1,8 sati. Koncentracije u serumu padaju ispod 1 $\mu\text{g/mL}$ (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.

Svojstva koja se tiču zaštite okoliša

Florfenikol je toksičan za kopnene biljke, cijanobakterije i mikroorganizme podzemnih voda.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

N-metilpirolidon

Propilenglikol

Makrogol 300

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: 2 godine.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

VMP treba čuvati na temperaturi do 30 °C.

VMP treba čuvati od zamrzavanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

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

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

Veličine pakovanja:

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

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

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

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

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod je opasan za vodene organizme (kao što su cijanobakterije). Površinske vode i bare ne smiju se kontaminirati s veterinarsko-medicinskim proizvodom ili s iskorištenim pakovanjem.

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

LIVISTO Int'l, S.L.
Av. Universitat Autònoma, 29
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. ožujka 2018. godine

Datum posljednjeg produljenja odobrenja: 08. travnja 2022. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. ožujka 2023. godine

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Cadorex, 300 mg/mL
otopina za injekciju
za goveda, ovce i svinje
KLASA: UP/I-322-05/23-01/171
URBROJ: 525-09/584-23-3
ES/V/0246/001/A/004

8/20

Ministarstvo poljoprivrede
ožujak 2023.
ODOBRENO