

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Excenel Fluid 50 mg/ml injekční suspenze pro prasata a skot
Přípravek s indikačním omezením.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje:

Léčivá látka:

Ceftiofurum (ut hydrochloridum) 50,0 mg

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze
Bílá až naředlá neprůhledná suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata a skot.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Infekce vyvolané mikroorganismy citlivými k ceftiofuru:

Prasata:

Léčba respiračních bakteriálních onemocnění vyvolaných *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Streptococcus suis*.

Skot:

Léčba respiračních bakteriálních onemocnění vyvolaných *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* a *Histophilus somni*.

Léčba akutní interdigitální nekrobacilózy (panaritium, foot rot) vyvolané *Fusobacterium necrophorum* a *Prevotella melaninogenica* (dříve *Bacteroides melaninogenicus* subsp. *asaccharolyticus*) a *Porphyromonas asaccharolytica* (dříve *Bacteroides melaninogenicus* subsp. *asaccharolyticus*).

Léčba akutní poporodní (puerperální) metritidy do 10 dnů po otelení vyvolané *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* a *Fusobacterium necrophorum*.

Indikace je omezena na případy, ve kterých léčba jinou antimikrobiální látkou selhala.

4.3 Kontraindikace

Nepodávat zvířatům, u nichž byla zjištěna přecitlivělost k ceftiofuru a jiným beta-laktamovým antibiotikům.

Nepodávat intravenózně.

Nepoužívat u drůbeže (včetně vajec) vzhledem k riziku rozšíření rezistence k antimikrobikům na člověka.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Nejsou.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Před použitím dobře protřepejte, aby došlo k obnovení suspenze.

V případě alergické reakce by měla být léčba přerušena.

Přípravek selektuje rezistentní kmeny, jako jsou bakterie produkující širokospektré beta-laktamázy (ESBL), které mohou představovat riziko pro lidské zdraví, pokud dojde k jejich rozšíření na lidskou populaci, např. prostřednictvím potravin.

Z tohoto důvodu by měl být přípravek vyhrazen pro léčbu klinických stavů, které měly slabou odezvu, nebo u nichž se očekává slabá odezva na léčbu první volby.

Při použití tohoto přípravku je nutno zohlednit oficiální, národní a místní pravidla antibiotické politiky.

Zvýšené používání přípravku včetně použití přípravku, které neodpovídá pokynům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku, může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k ceftiofuru.

Přípravek by se měl vždy, když je to možné, používat pouze na základě výsledků testů citlivosti.

Přípravek je určen pro léčbu jednotlivých zvířat. Nepoužívat pro účely prevence onemocnění nebo jako součást ozdravných programů na úrovni stáda. Léčba skupin zvířat musí být přísně omezena na případy probíhajících onemocnění v souladu se schválenými podmínkami použití.

Nepoužívejte jako profylaxi v případě zadržené placenty.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají léčivý přípravek zvířatům

Peniciliny a cefalosporiny mohou po injekci, inhalaci, požití nebo po kožním kontaktu vyvolat hypersenzitivitu (alergii). Přecitlivělost na peniciliny může vést ke zkříženým reakcím s cefalosporiny a naopak. Alergické reakce na tyto látky mohou být v některých případech vážné.

Nemanipulujte s tímto přípravkem, pokud víte, že jste přecitlivělí, nebo pokud vám bylo doporučeno s přípravky tohoto typu nepracovat.

Pokud se rozvinou postexpoziční příznaky jako kožní vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Otok obličeje, rtů a očí nebo potíže s dýcháním jsou vážné příznaky a vyžadují okamžité lékařské ošetření.

Po aplikaci si umyjte ruce.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Objevit se mohou hypersenzitivní reakce nezávislé na velikosti podané dávky. Ve velmi vzácných případech (u méně než 1 z 10 000 zvířat, včetně ojedinělých hlášení) se mohou vyskytnout alergické reakce (např. kožní reakce, anafylaxe).

U prasat byly pozorovány mírné reakce v místě injekčního podání jako diskolorace fascie nebo tuku velmi vzácně až do 20 dnů po injekčním podání.

U skotu bylo pozorováno zatvrdnutí a otok v místě subkutánního injekčního podání testovaného přípravku. U většiny zvířat byly pozorovány lehké až středně závažné lokální zánětlivé reakce až po dobu 42 dnů po injekčním podání.

Reakce v místě injekčního podání byly z terénu hlášeny velmi vzácně.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(y) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat v průběhu jednoho ošetření)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1 000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10 000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti a laktace

I když během studií na laboratorních zvířatech nebyly prokázány příznaky teratogenity, aborty nebo vliv na reprodukci, bezpečnost ceftiofuru nebyla ověřena pro březí prasnice nebo krávy.

Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Baktericidní vlastnosti beta-laktamů jsou antagonizovány souběžným použitím bakteriostatických antimikrobik (makrolidů, sulfonamidů, tetracyklinů).

Aminoglykosidy mohou mít potencující účinek na cefalosporiny.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Před použitím obsah lahvičky důkladně protřepávejte po dobu maximálně 60 sekund nebo do okamžiku, kdy se přípravek jeví dostatečně resuspendován.

Prasata:

Intramuskulární podání

3 mg ceftiofuru na kg ž. hm. jedenkrát denně po dobu 3 dnů, tj. 1 ml přípravku na 16 kg ž. hm.

Dávka by neměla překročit množství 4 ml do jednoho místa injekčního podání.

Skot:

Subkutánní podání

Respirační onemocnění: 1 mg ceftiofuru na kg ž. hm. jedenkrát denně po dobu 3 až 5 dnů, tj. 1 ml přípravku na 50 kg ž. hm.

Akutní interdigitální nekrobacilóza: 1 mg ceftiofuru na kg ž. hm. jedenkrát denně po dobu 3 dnů, tj. 1 ml přípravku na 50 kg ž. hm.

Akutní poporodní metritida do 10 dnů po otelení: 1 mg ceftiofuru na kg ž. hm. jedenkrát denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů, tj. 1 ml přípravku na 50 kg ž. hm.

Dávka by neměla překročit množství 13 ml do jednoho místa injekčního podání.

V případě akutní poporodní metritidy může být vyžadována další podpůrná léčba.

Injekce musí být aplikovány na rozdílná místa.

Zátky injekčních lahviček o objemu 50 a 100 ml mohou být propíchnuty maximálně 50krát.
Zátky injekčních lahviček o objemu 250 ml mohou být propíchnuty maximálně 33krát.
V ostatních případech je doporučeno použít injekční automat.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

U prasat, která po dobu 15 po sobě jdoucích dnů dostávala intramuskulárně ceftiofur sodný v dávkách osminásobně překračujících doporučenou denní dávku, byla prokázána nízká toxicita ceftiofuru.

U skotu nebyly pozorovány žádné příznaky systémové toxicity po významném překročení terapeutické dávky při parenterálním podávání.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata: maso: 2 dny

Skot: maso: 6 dnů

Mléko: bez ochranných lhůt.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina:

Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, Cefalosporiny 3. generace

ATCvet kód: QJ01DD90

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Ceftiofur je širokospektrý cefalosporin, který je účinný proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím. Ceftiofur inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny, a proto vykazuje baktericidní vlastnosti.

Syntéza buněčné stěny závisí na činnosti enzymů označovaných jako PBP proteiny (penicillin-binding proteins, proteiny vázající penicilin).

Rezistence bakterií vůči cefalosporinům vzniká na základě čtyř základních mechanismů:

- 1) změna citlivosti nebo vytvoření proteinů vázajících penicilin, necitlivých k účinnému beta-laktamu
- 2) změna propustnosti buněčné stěny k beta-laktamům,
- 3) produkce beta-laktamázy, která štěpí molekulu beta-laktamu,
- 4) aktivní eflux.

Některé beta-laktamázy dokumentované u gramnegativních střevních mikroorganismů mohou zvýšit v různé míře MIC u cefalosporinů třetí a čtvrté generace, stejně jako u penicilinů, ampicilinu, kombinací beta-laktamu a inhibitoru beta-laktamáz a cefalosporinů první a druhé generace.

Ceftiofur je účinný proti následujícím mikroorganismům, které patří mezi původce respiračních onemocnění prasat: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* je k ceftiofuru přirozeně rezistentní.

Ceftiofur je rovněž účinný proti následujícím původcům respiračních onemocnění skotu: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*; bakteriálním původcům akutní interdigitální nekrobacilózy skotu (hniloby paznehtů): *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella melaninogenica* (dříve *Bacteroides melaninogenicus* subsp. *asaccharolyticus*) a *Porphyromonas asaccharolytica* (dříve *Bacteroides melaninogenicus* subsp. *asaccharolyticus*) a bakteriím způsobujícím akutní poporodní (puerperální) metritidu skotu: *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* a *Fusobacterium necrophorum*.

V následující tabulce jsou uvedeny Minimální Inhibiční koncentrace (MIC) které byly stanoveny pro ceftiofur u kmenů pocházejících z Evropy izolovaných z nemocných zvířat:

<u>Prasata</u>		
Druh bakterie (počet izolátů)	Rozsah MIC (µg/ml)	MIC₉₀ (µg/ml)
<i>A. pleuropneumoniae</i> (115) ¹⁾	0,008 - 0,25	0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (167) ¹⁾	0,008 - 1	0,06
<i>Streptococcus suis</i> (113) ¹⁾	0,12 - ≥ 8	1
<u>Skot</u>		
Druh bakterie (počet izolátů)	Rozsah MIC (µg/ml)	MIC₉₀ (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (60) ¹⁾	≤ 0,002 – 0,06	0,015
<i>Pasteurella multocida</i> (146) ¹⁾	0,008 - 0,25	0,03
<i>Histophilus somni</i> (29) ¹⁾	≤ 0,002 - 0,008	≤ 0,002
<i>Trueperella pyogenes</i> (37) (izoláty z případů akutních metritid) ²⁾	0,25 - 1	0,5
<i>Escherichia coli</i> (85) (izoláty z případů akutních metritid) ²⁾	0,25 - 1	1
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (85) (izoláty z případů interdigitální nekrobacilózy) ³⁾	ND	0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (izoláty z případů akutních metritid) ⁴⁾	≤ 0,03 – 0,06	ND

¹⁾ odběr izolátů v EU, 2014-2016

²⁾ odběr izolátů v Německu, 2013-2015

³⁾ odběr izolátů ve Francii, 2003-2007

⁴⁾ odběr izolátů v USA, 1994

Pro bovinní a porcinní respirační patogeny relevantní pro indikace přípravku byly definovány CLSI 2017 (Clinical Laboratory Standards Institute) následující klinické hraniční hodnoty:

Průměr inhibiční zóny (mm)	MIC (µg/ml)	Interpretace
≥ 21	≤ 2,0	(C) Citlivý
18 - 20	4,0	(I) Intermediární
≤ 17	≥ 8,0	(R) Rezistentní

Nejsou definovány hraniční hodnoty pro patogeny vyvolávající postpartální metritidy skotu.

5.2 Farmakokinetické údaje

Po intramuskulárním podání je ceftiofur rychle metabolizován na desfuroylceftiofur, hlavní účinný metabolit.

Desfuroylceftiofur má stejnou antimikrobní účinnost jako ceftiofur proti bakteriím způsobujícím respirační onemocnění u zvířat. Aktivní metabolit se reverzibilně váže na plazmatické bílkoviny a díky tomu se metabolit koncentruje v místě infekce a zůstává účinný i v nekrotické a poškozené tkáni.

U prasat bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) $11,8 \pm 1,67 \mu\text{g/ml}$ po jednorázovém intramuskulárním podání 3 mg na kg ž. hm. po 1 hodině, konečný poločas eliminace ($t_{1/2}$) desfuroylceftiofuru byl $16,7 \pm 2,3$ hodiny. Po podávání dávky 3 mg ceftiofuru na kg ž. hm. jedenkrát denně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů nebyla pozorována akumulace desfuroylceftiofuru. Vylučuje se převážně močí (více než 70%). Prostřednictvím faeces se vyloučí přibližně 12-15% podané látky.

Ceftiofur je po intramuskulárním podání zcela biologicky dostupný.

Po jednorázové subkutánní dávce 1 mg na kg živé hmotnosti u skotu bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace $2,85 \pm 1,11 \mu\text{g/ml}$ 2 hodiny po podání. U zdravých krav byla v endometriu dosažena $C_{\max}$ $2,25 \pm 0,79 \mu\text{g/ml}$ 5 $\pm$ 2 hodiny po jednorázovém podání. Maximální plazmatické koncentrace dosažené u zdravých krav v karunkulech a lochiích byly $1,11 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$, resp. $0,98 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$. Konečný poločas eliminace ($t_{1/2}$) desfuroylceftiofuru u skotu je $11,5 \pm 2,57$ hodiny. Při podávání denně po dobu 5 dnů nebyla pozorována žádná akumulace. Eliminace probíhá převážně močí (více než 55%); 31 % dávky je vyloučeno faeces.

Po subkutánním podání je ceftiofur zcela biologicky dostupný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80

Střední nasycené triacylglyceroly

Voda na injekci

6.2 Hlavní inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Kartonová krabička s jednou skleněnou injekční lahvičkou (typ I) o velikosti 50, 100 nebo 250 ml.

Kartonová krabička s deseti skleněnými injekčními lahvičkami (typ I) o velikosti 50 nebo 100 ml.

Injekční lahvičky o velikosti 50 ml a 100 ml jsou uzavřeny chlorbutylovou zátkou a hliníkovou pertlí s plastovým „flip-off“ víčkem.

Injekční lahvičky o velikosti 250 ml jsou uzavřeny brombutylovou zátkou a hliníkovou pertlí s „pull-off“ víčkem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.
O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem.
Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

96/043/03-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 7. 2003 / 22. 10. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Říjen 2018

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.