

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Ceftiosan, 50 mg/ml, suspensie voor injectie voor varkens en runderen

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

**Werkzaam bestanddeel:**

Ceftiofur 50,0 mg  
(als Ceftiofur waterstofchloride)

**Hulpstoffen:**

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.  
Witte tot gebroken witte suspensie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Doeldiersoorten

Varkens (“met een gewicht tot 125 kg”).  
Runderen.

#### 4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Infecties die geassocieerd zijn met voor ceftiofur gevoelige bacteriën:

Bij varkens:

- Behandeling van bacteriële luchtweginfecties die geassocieerd zijn met *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Streptococcus suis*.

Dit diergeneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij varkens met een lichaamsgewicht van meer dan 125 kg.

Bij runderen:

- Behandeling van bacteriële luchtweginfecties die geassocieerd zijn met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni* (voorheen *Haemophilus somnus*).

- Behandeling van acute interdigitale necrobacillose (panaritium, interdigitaal flegmoon) die geassocieerd is met *Fusobacterium necrophorum* en *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

- Behandeling van de bacteriële component van acute postpartummetritis (puerperale metritis) die binnen 10 dagen na het afkalven optreedt en geassocieerd is met voor ceftiofur gevoelige *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* en *Fusobacterium necrophorum*. De indicatie blijft beperkt tot gevallen waarin behandeling met een ander antimicrobieel middel heeft gefaald.

#### 4.3 Contra-indicaties

Niet intraveneus injecteren.

Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor ceftiofur en andere  $\beta$ -lactamantibiotica of een van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij pluimvee (inclusief eieren) in verband met het risico van verspreiding van

antimicrobiële resistentie naar de mens.

#### **4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is**

Niet gebruiken bij bekende resistentie tegen het werkzame bestanddeel.

Er kan kruisresistentie met andere lactamantibiotica optreden. Niet gebruiken indien bekend is dat er sprake is van een dergelijke kruisresistentie.

#### **4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik**

De fles goed schudden voor gebruik om het diergeneesmiddel weer in suspensie te brengen.

##### Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Indien er een allergische reactie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden.

Dit diergeneesmiddel selecteert voor resistente stammen, zoals bacteriën die breedspectrumβ-lactamasen (ESBL) produceren en mogelijk een risico vormen voor de volksgezondheid *als deze stammen zich bijv. via voedsel verspreiden naar de mens*. Daarom dient het gebruik van het diergeneesmiddel te worden beperkt tot behandeling van klinische aandoeningen die onvoldoende gereageerd hebben, of waarvan verwacht wordt dat ze onvoldoende zullen reageren, (dit wil zeggen zeer acute gevallen wanneer behandeling moet worden ingesteld zonder bacteriologische diagnose) op eerstelijnsbehandeling. Bij gebruik van het diergeneesmiddel dient rekening gehouden te worden met officiële, nationale en regionale richtlijnen voor het gebruik van antimicrobiële middelen. Toenemend gebruik waaronder gebruik van het diergeneesmiddel dat afwijkt van de voorschriften die in de SPC gegeven worden, kan de prevalentie van een dergelijke resistentie doen toenemen.

Waar mogelijk dient het diergeneesmiddel uitsluitend te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstesten.

Het diergeneesmiddel is bedoeld voor de behandeling van afzonderlijke dieren.

Niet gebruiken voor ziektepreventie of als onderdeel van gezondheidsprogramma's voor kuddes.

Behandeling van groepen dieren dient strikt te worden beperkt tot reeds bestaande ziekte-uitbraken overeenkomstig de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden.

Niet gebruiken als profylaxe in geval van retentie van de placenta.

##### Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Penicillinen en cefalosporinen kunnen leiden tot overgevoeligheid (allergie) na injectie, inhalatie, inslikken of contact met de huid. Overgevoeligheid voor penicillinen kan leiden tot kruisreacties met cefalosporinen en omgekeerd. Allergische reacties veroorzaakt door deze stoffen kunnen in sommige gevallen ernstig zijn.

Als u weet dat u overgevoelig bent, of als u is aangeraden om niet met dit soort preparaten te werken, moet u contact met dit diergeneesmiddel vermijden. Hanteer dit diergeneesmiddel met grote voorzichtigheid om blootstelling te voorkomen en neem alle aanbevolen voorzorgsmaatregelen in acht.

Indien u na blootstelling last krijgt van symptomen zoals huiduitslag, dient u een arts te raadplegen en deze waarschuwing te tonen. Zwelling van het gezicht, de lippen of de ogen en ademhalingsproblemen zijn ernstigere symptomen en deze vereisen onmiddellijke medische verzorging.

Na gebruik de handen wassen.

#### 4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Er kunnen dosisonafhankelijke overgevoelighedsreacties optreden. Er kunnen soms allergische reacties (bijv. huidreacties, anafylaxie) optreden. Indien er een allergische reactie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden.

Bij sommige varkens zijn tot 20 dagen na de injectie lichte reacties op de injectieplaats waargenomen, zoals verkleuring van de fascie of het vet.

Bij runderen kunnen lichte ontstekingsreacties op de injectieplaats worden waargenomen, zoals weefseloedeem en verkleuring van het onderhuids weefsel en/of de spierfascie. Bij de meeste dieren is 10 dagen na de injectie klinisch herstel opgetreden; lichte verkleuring van het weefsel kan echter 28 dagen of langer aanhouden.

#### 4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. De veiligheid van het diergeneesmiddel is bij de doeldiersoorten niet bewezen tijdens dracht en lactatie.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

#### 4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van bacteriostatische antibiotica (macroliden, sulfonamiden en tetracyclinen) heeft een antagonistisch effect op de bactericide eigenschappen van cefalosporinen.

#### 4.9 Dosering en toedieningsweg

Varkens:

Bacteriële luchtweginfecties: 3 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 3 dagen, intramusculair toe te dienen; dit komt overeen met 1 ml/16 kg lichaamsgewicht per injectie.

Het maximale injectievolume per injectieplaats bedraagt 4 ml. Elke injectie moet op een aparte plaats worden toegediend; bij opeenvolgende injecties mag geen sprake zijn van overlap van de injectieplaatsen. Dit diergeneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij varkens met een lichaamsgewicht van meer dan 125 kg.

Runderen:

Bacteriële luchtweginfecties: 1 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3 tot 5 dagen, via subcutane injectie; dit komt overeen met 1 ml/50 kg lichaamsgewicht per injectie.

Acute interdigitale necrobacillose: 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3 dagen, via subcutane injectie; dit komt overeen met 1 ml/50 kg lichaamsgewicht per injectie.

Acute postpartummetritis die binnen 10 dagen na het afkalven optreedt: 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 5 opeenvolgende dagen, via subcutane injectie; dit komt overeen met 1 ml/50 kg lichaamsgewicht per injectie.

In sommige gevallen van acute postpartummetritis kan aanvullende ondersteunende behandeling nodig zijn.

Elke injectie moet op een aparte plaats worden toegediend; bij opeenvolgende injecties mag geen sprake zijn van overlap van de injectieplaatsen.

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. De fles voor gebruik goed schudden gedurende 15 seconden of tot het diergeneesmiddel zichtbaar voldoende geresuspendeerd is. Aangezien de injectieflacon niet vaker dan 40 keer mag worden aangeprikt, dient de gebruiker de meest geschikte injectieflacongrootte te kiezen.

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

Bij varkens is de lage toxiciteit van ceftiofur aangetoond door ceftiofurnatrium gedurende 15 opeenvolgende dagen intramusculair toe te dienen in doseringen van meer dan 8 keer de aanbevolen dagelijkse dosis ceftiofur.

Bij runderen zijn na aanzienlijke parenterale overdoseringen geen tekenen van systemische toxiciteit waargenomen.

#### **4.11 Wachttermijn(en)**

Varkens:

(Orgaan)vlees: 8 dagen.

Runderen:

(Orgaan)vlees: 8 dagen.

Melk: nul uur.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, derde generatie cefalosporinen

ATCvet-code: QJ01DD90

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Ceftiofur behoort tot de derde generaties cefalosporinen en is werkzaam tegen vele Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën. De bactericide werking van ceftiofur berust op remming van de celwandsynthese bij bacteriën.

$\beta$ -lactamen verstoren de synthese van de bacteriële celwand. Voor celwandsynthese zijn enzymen nodig die penicillinebindende eiwitten worden genoemd. Bacteriën kunnen via vier primaire processen resistentie tegen cefalosporinen ontwikkelen: 1) door ontwikkeling of verwerving van penicillinebindende eiwitten die ongevoelig zijn voor een normaal gesproken goed werkzaam  $\beta$ -lactam; 2) door verandering van de permeabiliteit van de cel voor  $\beta$ -lactams; 3) door aanmaak van  $\beta$ -lactamasen, die de  $\beta$ -lactamring van het molecuul verbreken, of 4) door actieve efflux.

Bij Gram-negatieve darmbacteriën is waargenomen dat bepaalde  $\beta$ -lactamasen kunnen leiden tot verhoging van de minimale remmende concentraties (MIC's) van derde- en vierdegeneratiecefalosporinen en van penicillinen, ampicillinen, combinaties van  $\beta$ -lactamremmers, en eerste- en tweedegeneratie cefalosporinen.

Ceftiofur is werkzaam tegen de volgende micro-organismen die een rol spelen bij luchtweginfecties bij varkens: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* beschikt over een intrinsieke ongevoeligheid voor ceftiofur.

Ceftiofur is tevens werkzaam tegen bacteriën die een rol spelen bij luchtweginfecties bij runderen: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* (voorheen *Haemophilus somnus*); bacteriën die een rol spelen bij acuut interdigitaal flegmoon (acute interdigitale necrobacillose) bij runderen: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); en bacteriën die een rol spelen bij acute postpartummetritis (puerperale metritis) bij runderen: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* en *Fusobacterium necrophorum*.

Bij Europese isolaten van doelbacteriën uit zieke dieren zijn de volgende MIC-waarden voor ceftiofur bepaald:

#### Varkens

Organisme (aantal isolaten, jaartal)	MIC-spreiding (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (220, 2014)	0,004 - 0,06	0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (230, 2014)	≤ 0,002 - 0,015	0,015
<i>Streptococcus suis</i> (182, 2014)	0,03 - 0,2	0,025

#### Runderen

Organisme (aantal isolaten, jaartal)	MIC-spreiding (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (138, 2014)	0,002 – 0,03	0,0015
<i>Pasteurella multocida</i> (231, 2014)	≤ 0,002 - 0,06	0,008
<i>Histophilus somni</i> (24)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>Arcanobacterium pyogenes</i> (123)	≤ 0,03 - 0,5	0,25
<i>Escherichia coli</i> (2731)	0,125 - 2	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (isolaten uit dieren met acute interdigitale necrobacillose)	≤ 0,06 - 0,13	NB
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (isolaten uit dieren met acute metritis)	≤ 0,03 - 0,06	NB

\* Geen spreiding; de waarde van alle isolaten was gelijk. NB: niet bepaald.

De National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI) raadt aan de volgende breekpunten te hanteren voor luchtwegpathogenen bij runderen en varkens:

Diameter remzone	MIC (µg/ml)	Interpretatie
------------------	-------------	---------------

<b>(mm)</b>		
≥ 21	≤ 2,	Gevoelig
18 - 20	3 – 7	Matig gevoelig
≤ 17	≥ 8	Resistent

Er zijn tot nu toe nog geen breekpunten bepaald voor de pathogenen die geassocieerd zijn met interdigitale necrobacillose of acute postpartum metritis bij runderen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ceftiofur wordt na toediening snel gemetaboliseerd tot desfuroylceftiofur, de voornaamste werkzame metaboliet.

De antimicrobiële werkzaamheid van desfuroylceftiofur tegen de bacteriën die een rol spelen bij luchtweginfecties bij dieren is gelijkwaardig aan die van ceftiofur. De werkzame metaboliet bindt zich reversibel aan plasma-eiwitten. Doordat de metaboliet met de plasma-eiwitten wordt meegevoerd, zal deze zich concentreren op de plaats van de infectie, werkzaam zijn en werkzaam blijven bij aanwezigheid van necrotisch weefsel en weefselresten.

Bij varkens werd 1,33 uur na intramusculaire toediening van een eenmalige dosis van 3 mg/kg lichaamsgewicht een maximale plasmaconcentratie bereikt van 7,34 µg/ml; de terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van desfuroylceftiofur bedroeg 10,9 uur. Er werd geen accumulatie van desfuroylceftiofur waargenomen na gebruik van een dagelijkse dosis van 3 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 3 dagen.

De eliminatie verloopt voornamelijk via de urine en gedeeltelijk via de feces. Ceftiofur is volledig biologisch beschikbaar na intramusculaire toediening.

Bij runderen wordt 4 uur na subcutane toediening van een eenmalige dosis van 1 mg/kg een maximale plasmaconcentratie van 2,87 µg/ml bereikt. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van desfuroylceftiofur bij runderen bedraagt 10,0 uur. Er werd geen accumulatie waargenomen na een dagelijkse behandeling gedurende 5 dagen. De eliminatie verloopt voornamelijk via de urine en gedeeltelijk via de feces.

Ceftiofur is volledig biologisch beschikbaar na subcutane toediening.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydrogeneerde sojalecithine  
Sorbitanoleaat  
Katoenzaadolie  
Water voor injecties

### 6.2 Onverenigbaarheden

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

### 6.3 Houdbaarheidstermijn

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

#### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Beschermen tegen bevroering.

#### **6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

Kartonnen doos met daarin 1 glazen injectieflacon van 50 ml van type II, afgesloten met een bromobutylrubber stop en een aluminium felscapsule.

Polystyreen doos met daarin 15 glazen injectieflacons van 50 ml van type II, afgesloten met een bromobutylrubber stop en een aluminium felscapsule.

Kartonnen doos met daarin 1 glazen injectieflacon van 100 ml van type II, afgesloten met een bromobutylrubber stop en een aluminium felscapsule.

Polystyreen doos met daarin 12 glazen injectieflacons van 100 ml van type II, afgesloten met een bromobutylrubber stop en een aluminium felscapsule.

Kartonnen doos met daarin 1 glazen injectieflacon van 250 ml van type II, afgesloten met een bromobutylrubber stop en een aluminium felscapsule.

Polystyreen doos met daarin 6 glazen injectieflacons van 250 ml van type II, afgesloten met een bromobutylrubber stop en een aluminium felscapsule.

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 nationale vereisten te worden verwijderd.

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

Alfasan Nederland BV  
Kuipersweg 9  
3449 JA Woerden  
Nederland  
Tel.: 0031 (0)348-416945  
Fax: 0031 (0)348-483676

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

BE-V397616

### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunningverlening: 08/08/2011

Datum van laatste verlenging: 13/02/2016

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

09/03/2018

**KANALISATIE**

Op diergeneeskundig voorschrift.