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

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

CEFOKEL 50 mg/ml suspensie voor injectie voor varkens en runderen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat:

Werkzaam bestanddeel:
Ceftiofur (als hydrochloride) 50,0 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Ethyloleaat

Witte tot gebroken-witte, beige suspensie.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Varkens en runderen.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Infecties geassocieerd met bacteriën gevoelig voor ceftiofur:

Bij varkens:

Voor de behandeling van bacteriële luchtweginfecties geassocieerd met *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Streptococcus suis*.

Bij runderen:

Voor de behandeling van bacteriële luchtweginfecties geassocieerd met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni* (voorheen *Haemophilus somnus*).

Voor de behandeling van acute interdigitale necrobacillose (panaritium, voetrot), geassocieerd met *Fusobacterium necrophorum* en *Prevotella melaninogenica* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

Voor de behandeling van de bacteriële component van acute post-partum (puerperale) metritis, binnen 10 dagen na kalven, geassocieerd met voor ceftiofur gevoelige *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* en *Fusobacterium necrophorum*. De indicatie dient te worden beperkt tot gevallen waar behandeling met een ander antimicrobieel middel heeft gefaald.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel en andere β-lactam-antibiotica.
Niet intraveneus toedienen.
Niet gebruiken in geval van een bekende resistentie tegen andere cefalosporines of β-lactam-antibiotica.
Niet gebruiken bij pluimvee (inclusief eieren) vanwege het risico op verspreiding van antimicrobiële resistentie naar mensen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Geen.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:
Het diergeneesmiddel bevat geen enkel antimicrobieel bewaarmiddel.
Het diergeneesmiddel selecteert voor resistente stammen, zoals bacteriën die breedspectrum-β-lactamasen (ESBL) produceren en kan mogelijk een risico vormen voor de volksgezondheid als deze stammen zich bijvoorbeeld via voedsel verspreiden naar de mens. Daarom dient het gebruik van het diergeneesmiddel te worden beperkt tot de 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 profylaxis in geval van retentio placentae.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:
Penicillines en cefalosporinen kunnen overgevoeligheid (allergie) veroorzaken na injectie, inhalatie, inslikken of na contact met de huid.
Overgevoeligheid voor penicillines kan leiden tot kruisreacties met cefalosporinen en omgekeerd. De allergische reacties veroorzaakt door deze stoffen kunnen in sommige gevallen ernstig zijn.
Personen met een bekende overgevoeligheid voor ceftiofur moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.
Hanteer dit diergeneesmiddel met grote voorzichtigheid om blootstelling te voorkomen. Handen wassen na gebruik.
Indien u symptomen zoals huiduitslag ontwikkelt na blootstelling dient u een arts te raadplegen en deze waarschuwing te tonen.
Zwelling van het gezicht, de lippen of de ogen of moeite met ademhalen zijn ernstigere symptomen en vereisen onmiddellijke medische hulp.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:
Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Varkens, runderen:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Reactie op de injectieplaats[1] Ontsteking op de injectieplaats[2]
Onbekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Overgevoeligheidsreactie[3], Allergische reactie[4] (bv. allergische huidreactie, anafylaxie)

[1] Bij varkens, mild. Verkleuring van de fascia of het vet is bij sommige dieren tot 20 dagen na injectie waargenomen.
[2] Bij runderen, mild. Weefseloedeem en verkleuring van het onderhuidse weefsel en/of het fasciale oppervlak van de spier kunnen worden waargenomen. Klinische remissie wordt bij de meeste dieren binnen 10 dagen na injectie bereikt, hoewel een lichte weefselverkleuring 28 dagen of langer kan aanhouden.
[3] kan optreden zonder verband met de dosis.
[4] In geval van het optreden van een allergische reactie dient de behandeling te worden stopgezet.

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, lactatie en vruchtbaarheid:
Uit laboratoriumonderzoek bij dieren zijn geen gegevens naar voren gekomen voor teratogenese, abortus of invloed op de voortplanting. De reproductieve veiligheid van het werkzame bestanddeel is echter niet specifiek onderzocht bij drachtige zeugen of koeien.
Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De bactericide eigenschappen van ß-lactams worden geneutraliseerd door gelijktijdig gebruik van bacteriostatische antibiotica (macrolides, sulfonamides en tetracyclines).

3.9 Toedieningswegen en dosering

Intramusculair (i.m.) en subcutaan (s.c.) gebruik

Varkens:
3 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht (LG)/dag gedurende 3 dagen via i.m. toediening, overeenkomend met 1 ml/16 kg LG per injectie.

Runderen:
Luchtweginfecties: 1 mg ceftiofur/kg LG/dag gedurende 3 tot 5 dagen via s.c. injectie, overeenkomend met 1 ml/50 kg LG per injectie.
Acute interdigitale necrobacillosis: 1 mg/kg LG/dag gedurende 3 dagen via s.c. injectie, overeenkomend met 1 ml/50 kg LG per injectie.
Acute post-partum metritis binnen 10 dagen na het kalven: 1 mg/kg LG/dag gedurende 5 dagen via s.c. injectie, overeenkomend met 1 ml/50 kg LG per injectie.

De fles goed schudden voor gebruik gedurende minstens 30 seconden totdat het diergeneesmiddel voldoende geresuspendeerd is. Na het schudden dient de fles visueel te worden geïnspecteerd om te verzekeren dat het diergeneesmiddel terug in suspensie is gebracht. De afwezigheid van neergeslagen materiaal kan worden bevestigd door de injectieflacon om te draaien en de inhoud aan de bodem van de injectieflacon te bekijken.

Het aanbevolen maximum volume dat mag worden toegediend op een enkele injectieplaats is 4 ml bij varkens en 6 ml bij runderen. Volgende injecties dienen te worden toegediend op verschillende plaatsen.
De injectieflacon mag niet meer dan 66 keer worden aangeprikt.

In geval van acute post-partum metritis kan in sommige gevallen een aanvullende ondersteunende therapie nodig zijn.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

De lage toxiciteit van ceftiofur is aangetoond bij varkens bij gebruik van ceftiofurnatrium in doses van meer dan 8 keer de aanbevolen dagelijkse dosis ceftiofur, intramusculair toegediend gedurende 15 achtereenvolgende dagen.
Bij runderen werden geen verschijnselen van systemische toxiciteit waargenomen na substantiële parenterale overdoseringen.

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

Niet van toepassing.

3.12 Wachttijden

Varkens:
Vlees en slachtafval: 5 dagen.

Runderen:
Vlees en slachtafval: 8 dagen.
Melk: nul uur.

4. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

4.1 **ATCvet-code:** QJ01DD90

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Ceftiofur is een cefalosporine van de derde generatie, welke werkzaam is tegen veel Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, inclusief β-lactam producerende stammen (met uitzondering van sommige types van breedspectrum-β-lactamasen).
Ceftiofur remt de bacteriële celwandsynthese en heeft daarbij een bactericide werking.
De werking van β-lactams berust op interferentie met de celwandsynthese. De celwandsynthese is afhankelijk van enzymen die penicilline bindende eiwitten (PBP's) worden genoemd. Bacteriën ontwikkelen resistentie voor cefalosporinen via vier basismechanismen: 1) verandering of verwerving van penicilline bindende eiwitten die ongevoelig zijn voor normaal effectieve β-lactams; 2) wijziging van de doorlaatbaarheid van de cel voor β-lactams; 3) productie van β-lactamasen die de β-lactam ring van het molecule klieven, of 4) actieve efflux.
Van sommige β-lactamasen is bekend dat ze bij Gram-negatieve darmorganismen de MICs in wisselende mate verhogen voor derde en vierde generatie cefalosporinen, alsook voor penicillines, ampicillines, β-lactam remmende combinaties en eerste en tweede generatie cefalosporinen.
Ceftiofur is werkzaam tegen de volgende micro-organismen die betrokken zijn bij luchtweginfecties bij het varken: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* is intrinsiek ongevoelig voor ceftiofur.
Het is ook werkzaam tegen bacteriën die betrokken zijn bij luchtweginfecties bij runderen: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*; bacteriën betrokken bij acute voetrot (interdigitale necrobacillose) bij runderen: *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella melaninogenica* (*Porphyromonas asaccharolytica*) en bacteriën geassocieerd met acute post-partum (puerperale) metritis bij runderen: *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* en *Fusobacterium necrophorum*.
De volgende Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) gegevens vertegenwoordigen de data van EU isolaten over een welbepaalde tijdspanne. Aangezien de situatie zowel geografisch als in tijd kan verschillen, kunnen stammen van sommige hieronder opgelijste bacteriën ontwikkeling naar een hogere MIC90-waarde toe vertonen en kunnen deze mogelijk breedspectrum-β-lactamasen produceren. Dit kan in sommige gevallen een impact op de klinische respons op de behandeling hebben. Daarom dienen de aanbevelingen in rubriek 3.5 nauwgezet gevolgd te worden.

Varkens

Organisme (aantal isolaten)	MIC range (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
A. pleuropneumoniae (28)	≤ 0,03*	≤ 0,03
Pasteurella multocida (37)	≤ 0,03 – 0,13	≤ 0,03
Streptococcus suis (227)	0,002 - 8	0,25

Runderen

Organisme (aantal isolaten)	MIC range (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Mannheimia spp. (87)	≤ 0,03*	≤ 0,03
P. multocida (42)	≤ 0,03 – 0,12	≤ 0,03
H. somni (24)	≤ 0,03*	≤ 0,03
Trueperella pyogenes (123)	≤ 0,03 – 0,5	0,25
Escherichia coli (188)	0,13 - > 32,0	0,5
Fusobacterium necrophorum (67) *(isolaten uit gevallen van voetrot)*	≤ 0,06 – 0,13	ND
Fusobacterium necrophorum (2) *(isolaten uit gevallen van acute metritis)*	≤ 0,03 – 0,06	ND

*Geen range; alle isolaten hadden dezelfde waarde. ND: niet bepaald.

De volgende breekpunten worden aanbevolen door de NCCLS voor luchtwegpathogenen bij rundvee en varkens die momenteel op het etiket vermeld staan.

Diameter zone (mm)	MIC (µg/ml)	Interpretatie
≥ 21	≤ 2,0	(S) Gevoelig
18 - 20	4,0	(I) Intermediair
≤ 17	≥ 8,0	(R) Resistent

Er zijn geen breekpunten bepaald voor pathogenen die geassocieerd worden met voetrot of acute post-partum metritis bij koeien.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening wordt ceftiofur snel gemetaboliseerd tot desfuroylceftiofur, de voornaamste actieve metaboliet.
Desfuroylceftiofur heeft een antimicrobiële activiteit tegen bacteriën geassocieerd met luchtweginfecties bij dieren, die gelijkwaardig is aan die van ceftiofur. De actieve metaboliet wordt reversibel gebonden aan plasma-eiwitten. Door transport met deze eiwitten, concentreert de metaboliet zich op de infectieplaats, is werkzaam en blijft werkzaam in de aanwezigheid van necrotisch weefsel en débris.

Bij varkens die een éénmalige intramusculaire dosering van 3 mg/kg lichaamsgewicht (LG) kregen, werden maximumplasmaconcentraties van 7,20 ± 0,52 µg/ml bereikt na 2 uur; de uiteindelijke eliminatie halfwaarde tijd (t½) van desfuroylceftiofur was 14,1 ± 2,8 uur. Na dagelijkse toediening van een dosering van 3 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 3 dagen werd geen accumulatie van desfuroylceftiofur waargenomen. De uitscheiding gebeurt voornamelijk via de urine (meer dan 70 %). In de faeces werd gemiddeld 12-15 % van de dosis teruggevonden. Ceftiofur is volledig biologisch beschikbaar na intramusculaire toediening. Na een eenmalige dosering van 1 mg/kg subcutaan bij het rund, werden maximum plasmaspiegels van 4,29 ± 0,73 µg/ml bereikt binnen 2 uur na toediening. Bij gezonde koeien werd een Cmax in het endometrium van 2,25 ± 0,79 µg/ml bereikt na 5 ± 2 uur na een éénmalige toediening. Maximum concentraties die in de karunkels en lochiën van gezonde koeien werden bereikt, waren respectievelijk 1,11 ± 0,24 µg/ml en 0,98 ± 0,25 µg/ml. De uiteindelijke halfwaardetijd (t½) van desfuroylceftiofur bij rundvee is 15,7 ± 4,2 uur. Na dagelijkse behandeling gedurende 5 dagen werd geen accumulatie waargenomen. De uitscheiding gebeurt voornamelijk via de urine (meer dan 55%); 31% van de dosering werd teruggevonden in de faeces. Ceftiofur is volledig biologisch beschikbaar na subcutane toediening.

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 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kleurloze glazen type I injectieflacon van 100 ml, afgesloten met een grijze gecoate broombutylrubberen stop en aluminium felscapsule.
Injectieflacons zijn individueel verpakt in een kartonnen doos.
Een, zes, tien of twaalf injectieflacons worden gegroepeerd als een klinische verpakking.
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

Kela nv

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

BE-V439704

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 01/07/2013.

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

16/10/2025

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).