

## **BIJLAGE I**

### **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:

**Werkzame bestanddelen:**

Ceftiofur 50 mg  
(als Ceftiofurwaterstofchloride)

**Hulpstoffen:**

| Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen |
|-------------------------------------------------------------------|
| Gehydrogeneerde sojalecithine                                     |
| Sorbitanoleaat                                                    |
| Katoenzaadolie                                                    |
| Water voor injectie                                               |

Witte tot gebroken witte suspensie.

## 3. KLINISCHE GEGEVENS

### 3.1 Doeldierssoorten

Varkens.

Runderen.

### 3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldierssoort

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*.

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.

### 3.3 Contra-indicaties

Niet intraveneus injecteren.

Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere  $\beta$ -

lactamantibiotica of een van de hulpstoffen.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken bij varkens met een lichaamsgewicht van meer dan 125 kg.  
Niet gebruiken bij pluimvee (inclusief eieren) in verband met het risico van verspreiding van antimicrobiële resistentie naar de mens.

### 3.4 Speciale waarschuwingen

Niet gebruiken bij bekende resistentie tegen het werkzame bestanddeel.

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

### 3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij doeldiersoorten:

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

Het 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.

Het diergeneesmiddel dient te worden gebruikt in overeenstemming met officiële, nationale en regionale richtlijnen. 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 mag alleen worden gebruikt bij 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 de bijsluiter of het etiket aan de . 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.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

### 3.6 Bijwerkingen

Varkens:

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Zeer zelden</p> <p>(&lt;1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen)</p> | <p>Overgevoeligheidsreactie<sup>1</sup>; Allergische reactie (bijv. allergische huidreactie<sup>2</sup>, anafylactische reactie<sup>2</sup>).</p> <p>Reactie op de injectieplaats<sup>3</sup> (bijv. verkleuring van de huid op de injectieplaats<sup>4</sup>).</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Niet gerelateerd aan dosis.

<sup>2</sup> De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet.

<sup>3</sup> Mild.

<sup>4</sup> Van het bindweefsel of het vet, waargenomen tot 20 dagen na injectie.

Runderen:

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Zeer zelden</p> <p>(&lt;1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen)</p> | <p>Overgevoeligheidsreactie<sup>1</sup>; Allergische reactie (bijv. allergische huidreactie<sup>2</sup>, anafylactische reactie<sup>2</sup>).</p> <p>Ontsteking op de injectieplaats<sup>3</sup> (bijv. oedeem op de injectieplaats, verkleuring op de injectieplaats<sup>4</sup>).</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Niet gerelateerd aan dosis.

<sup>2</sup> De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet.

<sup>3</sup> Mild.

<sup>4</sup> Van het onderhuids weefsel en/of het bindweefseloppervlak van de spier. Dit kan na injectie 28 dagen of langer aanhouden.

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

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

### 3.8 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.

### 3.9 Toedieningsweg en dosering

Varkens: intramusculair gebruik.

Runderen: subcutaan gebruik.

Varkens:

Bacteriële luchtweginfecties:

3 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 3 dagen (dit komt overeen met 1 ml van het diergeneesmiddel/16 kg lichaamsgewicht/dag).

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.

Runderen:

Bacteriële luchtweginfecties:

1 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3 tot 5 dagen (dit komt overeen met 1 ml van het diergeneesmiddel /50 kg lichaamsgewicht/dag).

Acute interdigitale necrobacillose:

1 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3 dagen (dit komt overeen met 1 ml van het diergeneesmiddel/50 kg lichaamsgewicht/dag).

Acute postpartummetritis die binnen 10 dagen na het afkalven optreedt:

1 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 5 opeenvolgende dagen (dit komt overeen met 1 ml van het diergeneesmiddel/50 kg lichaamsgewicht/dag).

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.

Om een juiste dosering te waarborgen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te bepaald te worden. 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.

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

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 ceftiofur dosis.

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

### **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**

Varkens:

(Orgaan)vlees: 8 dagen.

Runderen:

(Orgaan)vlees: 8 dagen.

Melk: nul uur.

## 4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 4.1 ATCvet-code: QJ01DD90

### 4.2 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<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (220, 2014) | 0,004 - 0,06                          | 0,03                                   |
| <i>Pasteurella multocida</i> (230, 2014)           | $\leq 0,002$ - 0,015                  | 0,015                                  |
| <i>Streptococcus suis</i> (182, 2014)              | 0,03 - 0,2                            | 0,025                                  |

#### Runderen

| Organisme (aantal isolaten, jaartal) | MIC-spreiding<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|

|                                                                                                    |                     |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| <i>Mannheimia haemolytica</i> (138, 2014)                                                          | 0,002 – 0,03        | 0,0015      |
| <i>Pasteurella multocida</i> (231, 2014)                                                           | $\leq 0,002 - 0,06$ | 0,008       |
| <i>Histophilus somni</i> (24)                                                                      | $\leq 0,03^*$       | $\leq 0,03$ |
| <i>Arcanobacterium pyogenes</i> (123)                                                              | $\leq 0,03 - 0,5$   | 0,25        |
| <i>Escherichia coli</i> (2731)                                                                     | 0,125 - 2           | 0,5         |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (isolaten uit dieren met acute interdigitale necrobacillose) | $\leq 0,06 - 0,13$  | NB          |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (isolaten uit dieren met acute metritis)                      | $\leq 0,03 - 0,06$  | NB          |

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

De CLSI raadt aan de volgende breekpunten te hanteren voor luchtwegpathogenen bij runderen en varkens:

| Diameter remzone (mm) | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Interpretatie  |
|-----------------------|--------------------------|----------------|
| $\geq 21$             | $\leq 2$ ,               | Gevoelig       |
| 18 - 20               | 3 – 7                    | Matig gevoelig |
| $\leq 17$             | $\geq 8$                 | 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.

#### 4.3 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  $\mu\text{g/ml}$ ; 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  $\mu\text{g/ml}$  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.

## **5 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **5.1 Belangrijke onverenigbaarheden**

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

### **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. Beschermen tegen bevriezing.

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

Type II glazen flacon van 50 ml, 100 ml en 250 ml, verzegeld met een broombutylrubberen stop en aluminium afsluitkapje.

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 1 flacon van 50 ml, 100 ml of 250 ml.

Polysterene doos met 15 flacons van 50 ml.

Polysterene doos met 12 flacons van 100 ml.

Polysterene doos met 6 flacons 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**

Alfasan Nederland B.V.

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

BE-V397616

## **8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING**

Datum van eerste vergunningverlening: 08/08/2011

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

28/08/2026

**10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

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