

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

EXCENEL Flow 50 mg/ml suspensie voor injectie voor varkens en runderen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk ml bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Ceftiofur (als hydrochloride) 50 mg.

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Polysorbaat 80
Triglycerides Medium-chain
Water voor injectie

Een wit tot gebroken witte ondoorschijnende suspensie.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Varkens en runderen.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Varkens:

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

Runderen:

Behandeling van bacteriële luchtweginfecties geassocieerd met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni*.

Behandeling van acute interdigitale necrobacillose (tussenklauwpanaritium), geassocieerd met *Fusobacterium necrophorum* en *Prevotella melaninogenica*.

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*, in het geval waarin 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 of één van de hulpstoffen.

Niet intraveneus toedienen.

Niet gebruiken in gevallen waar resistentie tegen andere cefalosporinen of beta-lactam antibiotica is opgetreden.

Niet gebruiken bij pluimvee (inclusief eieren) in verband met het risico van verspreiding van antimicrobiële resistentie naar de mens.

3.4 Speciale waarschuwingen

Geen.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Indien zich een allergische reactie voordoet, dient de behandeling gestaakt te worden.

Het diergeneesmiddel selecteert voor resistente stammen, zoals bacteriën die breed spectrum bètalactamasen (ESBL) produceren welke 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 met een smaller spectrum. 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.

Niet gebruiken als profylaxe in geval van retentio placentae.

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.

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 cefalosporines en penicillines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

In geval van optreden van symptomen zoals erytheem van de huid, onmiddellijk het advies van een arts vragen en de bijsluiter of het etiket aan de arts tonen.

Zwelling in het gezicht, op de lippen of op de ogen, of moeilijkheden met ademen zijn ernstiger symptomen die onmiddellijke medische verzorging vereisen.

Handen wassen na gebruik.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Varkens:

Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Overgevoeligheidsreacties (bijv. allergische huidreactie, anafylaxie), Reactie op de injectieplaats (bv. verkleuring van de fascia of van het vet) ¹
---	---

¹ Mild, waargenomen gedurende maximaal 20 dagen.

Runderen:

Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Overgevoeligheidsreacties (bijv. allergische huidreactie, anafylaxie), Verharding op de injectieplaats, Zwelling op de injectieplaats, Ontsteking op de injectieplaats ¹
---	---

¹ Mild tot matig, waargenomen tot 42 dagen na injectie.

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

Hoewel in studies met proefdieren geen enkel bewijs voor een teratogene werking, abortus of invloed op de voortplanting werd gevonden, is de veiligheid van het diergeneesmiddel niet bewezen tijdens dracht.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling van de behandelende dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De bactericide eigenschappen van β -lactam antibiotica worden geneutraliseerd door gelijktijdig gebruik van bacteriostatische antibiotica (macroliden, sulfonamiden en tetracyclines).

Aminoglycosiden kunnen een versterkend effect op cefalosporines hebben.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Schud vóór gebruik de flacon krachtig gedurende maximaal 60 seconden, of totdat het diergeneesmiddel adequaat gesuspenseerd lijkt.

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

Varkens:

3 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 3 dagen, intramusculair, overeenkomend met 1 ml/16 kg lichaamsgewicht/dag.

Niet meer dan 4 ml toedienen per injectieplaats.

Runderen:

- Luchtweginfecties: 1 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 3 tot 5 dagen, subcutaan, overeenkomend met 1 ml/50 kg lichaamsgewicht/dag.

- Acute interdigitale necrobacillosis: 1 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 3 dagen, subcutaan, overeenkomend met 1 ml/50 kg lichaamsgewicht/dag.

- Acute post-partum metritis binnen 10 dagen na het kalven: 1 mg ceftiofur/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen, subcutaan, overeenkomend met 1 ml/50 kg lichaamsgewicht/dag.

Niet meer dan 13 ml toedienen per injectieplaats.

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

Opeenvolgende injecties op verschillende plaatsen toedienen.

50 ml en 100 ml flacons kunnen maximaal 50 keer worden aangeprikt.

250 ml flacons kunnen maximaal 33 keer worden aangeprikt.

Anders wordt het gebruik van een meervoudige doseringspuit geadviseerd.

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

De veiligheid van ceftiofur bij varkens werd aangetoond in studies, waarbij intramusculaire toedieningen van doseringen van meer dan 8 maal de aanbevolen dagdosis gedurende vijftien dagen goed werden verdragen.

Bij runderen werden geen verschijnselen van systemische toxiciteit waargenomen na aanzienlijke 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 Wachtijd(en)

Varkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen.

Runderen

Vlees en slachtafval: 6 dagen.

Melk: Nul uur.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code:

QJ01DD90

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Ceftiofur is een cefalosporine van de nieuwe generatie, dat actief is tegen veel Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën. 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 proteïnen (PBP's) worden genoemd. Bacteriën ontwikkelen resistentie voor cefalosporinen via vier basismechanismen: 1) Verandering of verwerving van penicilline bindende proteïnen 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 molecuule 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 actief 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.

Ceftiofur is ook actief tegen bacteriën die betrokken zijn bij luchtweginfecties bij runderen: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (voorheen *Pasteurella haemolytica*), *Histophilus somni* (voorheen *Haemophilus somnus*); bacteriën betrokken bij tussenklauwpanaritium (interdigitale necrobacillose) bij rundvee: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*), en bacteriën geassocieerd met acute post-partum (puerperale) metritis bij rundvee: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* en *Fusobacterium necrophorum*.

De volgende Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) werden bepaald voor ceftiofur bij Europese isolaten van bacteriën uit de doelgroep, geïsoleerd uit zieke dieren:

Varkens

Organisme (aantal isolaten)	MIC variatie ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (157)	0,008 - 2	0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (152)	$\leq 0,002$ - 0,06	0,004
<i>Streptococcus suis</i> (151)	0,06 - ≥ 16	0,5

Rundvee

Organisme (aantal isolaten)	MIC variatie ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (149)	0,002 - 0,12	0,015
<i>Pasteurella multocida</i> (134)	$\leq 0,002$ - 0,015	0,004
<i>Histophilus somnus</i> (66)	$\leq 0,002$ - 0,008	0,004

<i>Truperella pyogenes</i> (35)	0,25 - 4	2
<i>Escherichia coli</i> (209)	0,13 - 2	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (isolaten uit gevallen van tussenklauwpanaritium)	≤ 0,06 - 0,13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (isolaten uit gevallen van acute metritis)	≤ 0,03 - 0,06	ND

ND: niet bepaald.

Voor de luchtwegpathogenen bij rundvee en varkens die momenteel op het etiket van Excenel Flow staan worden door de NCCLS de volgende breekpunten aanbevolen:

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

Tot op heden zijn geen breekpunten bepaald voor pathogenen die geassocieerd worden met tussenklauwpanaritium of acte 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. Vanwege dit transport met de eiwitten, zijn en blijven de concentraties van de metaboliet op de plaats van infectie actief in de aanwezigheid van necrotisch weefsel en débris.

Bij varkens die een eenmalige intramusculaire dosering van 3 mg/kg lichaamsgewicht (LG) kregen, werden plasmaconcentraties van $11,8 \pm 1,67$ mcg/ml bereikt na 1 uur; de eind eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van desfuroylceftiofur was $16,7 \pm 2,3$ 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 ongeveer 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 $2,85 \pm 1,11$ mcg/ml bereikt binnen 2 uur na toediening. Bij gezonde koeien werd een C_{max} in het endometrium van $2,25 \pm 0,79$ mcg/ml bereikt na 5 ± 2 uur na een eenmalige toediening. Maximum concentraties die in de karunkels en lochiën van gezonde koeien werden bereikt, waren $1,11 \pm 0,24$ mcg/ml en $0,98 \pm 0,25$ mcg/ml respectievelijk. De eind halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van desfuroylceftiofur in rundvee is $11,5 \pm 2,57$ 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 onverenigbaarheid mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Type I glazen injectieflacon met een chloorbutyl stop en een aluminium dopje met plastic flip-off cap (50 en 100 ml injectieflacons) of een broombutyl stop en een aluminium dopje met pull-off cap (250 ml injectieflacon).

Verpakkingsgrootte:

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 50 ml.

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 100 ml.

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 250 ml.

Kartonnen doos met 10 injectieflacons van 50 ml.

Kartonnen doos met 10 injectieflacons van 100 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 inzamelingsystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zoetis Belgium

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

BE-V188754

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 30/09/1997

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

28/02/2025

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>).