

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Cyclofin 300 mg/ml + 20 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat:

Werkzame bestanddelen:

Oxytetracycline 300 mg (equivalent aan 323,5 mg oxytetracycline dihydraat)

Flunixin 20 mg (equivalent aan 33,2 mg flunixin meglumine)

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Glycerol formal	
Polyethyleenglycol 200	
Magnesiumoxide, licht	
Natriumformaldehydesulfoxylaat	2,0 mg
Ethanolamine	
Water voor injectie	

Heldere, oranje tot roodachtig-bruine oplossing voor injectie, nagenoeg vrij van zichtbare partikels.

3. KLINISCHE GEGEVENS**3.1 Doeldiersoort(en)**

Runderen

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Voor de behandeling van acute luchtwegaandoeningen veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida* indien een ontstekingsremmend en koortswerend effect is vereist.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met hart-, lever- of nieraandoeningen, waar de kans bestaat op gastro-intestinale ulceratie of bloedingen.

Niet gebruiken bij gedehydrateerde, hypovolemische of hypotensieve dieren vanwege het mogelijke risico op sterkere niertoxiciteit.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij tekenen van bloeddyscrasie of veranderde hemostase.

3.4 Speciale waarschuwingen

Er is kruisresistentie aangetoond tussen oxytetracycline en andere tetracyclines in *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*. Het gebruik van oxytetracycline moet zorgvuldig worden

afgewogen wanneer gevoeligheidstesten resistentie hebben aangetoond tegen tetracyclines, omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

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

Gebruik bij dieren jonger dan 6 weken of oudere dieren kan een aanvullend risico inhouden door de antiprostaglandine-effecten van flunixin op de nierfunctie. Als dit gebruik niet vermeden kan worden, kan extra voorzichtigheid geboden zijn bij de behandeling van de dieren.

Flunixin is toxisch voor aasvogels. Niet toedienen aan dieren die deel kunnen uitmaken van de voedselketen in het wild. Zorg dat de behandelde dode of geofferde dieren niet beschikbaar worden voor de fauna in het wild.

Het gebruik van het diergeneesmiddel moet gebaseerd zijn op een identificatie en gevoeligheidstests van de te bestrijden pathogenen. Als dit niet mogelijk is, moet de therapie gebaseerd zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de doelpathogenen in het bedrijf, of op lokaal/regionaal niveau.

Het diergeneesmiddel moet gebruikt worden in overeenstemming met de officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleidslijnen.

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

Dit diergeneesmiddel kan schadelijk zijn na accidentele zelfinjectie. In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dit diergeneesmiddel kan irriterend zijn voor de huid en/of ogen. Vermijd contact met de huid en/of ogen. Draag latex- of nitrilhandschoenen tijdens het toedienen. In geval van accidenteel contact met de huid of de ogen, rijkelijk spoelen met water. Als de irritatie aanhoudt, een arts raadplegen.

Dit diergeneesmiddel kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken als gevolg van de aanwezigheid van oxytetracycline, flunixin, polyethyleenglycol of ethanolamine. Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclines, niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAID) of één van de hulpstoffen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Als er allergische symptomen ontstaan, zoals huiduitslag, zwelling van het gezicht, lippen of ogen of ademhalingsmoeilijkheden, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen en de bijsluiter of het etiket tonen aan de arts. Laboratoriumstudies bij ratten met het excipieënt glycerol formal hebben gewezen op teratogene en foetotoxische effecten. Zwangere vrouwen, en vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten het diergeneesmiddel met bijzondere voorzichtigheid gebruiken om accidentele zelfinjectie te vermijden.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Runderen:

Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Overgevoeligheidsreacties ^a
Onbepaalde frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Reactie op de injectieplaats ^b , lichte toename in lichaamstemperatuur ^c , tandverkleuring ^d , botverkleuring ^d

^a Kan fataal zijn.

^b Een meestal lichte reactie op de injectieplaats kan waargenomen worden na intramusculaire toediening en kan tot 30 dagen aanhouden. Studies bij runderen bij de normale dosering hebben voorbijgaande en dosisafhankelijke reacties aangetoond op de injectieplaats.

^c Elke toename is van voorbijgaande aard en de kans is klein dat dit zich voordoet bij dieren die al koorts hebben.

^d Het gebruik van tetracyclines tijdens de periode van tand- en botontwikkeling kan leiden tot verkleuring.

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 ook de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie.

De veiligheid van het diergeneesmiddel werd niet bepaald tijdens de dracht en lactatie.

Studies bij proefdieren hebben gewezen op foetotoxiciteit na orale (konijn en rat) en intramusculaire (rat) toediening van flunixin bij maternotoxische doses en ook een verlenging van de dracht (rat).

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sommige NSAID kunnen zwak binden aan plasmaproteïnen en in competitie treden met andere sterk gebonden geneesmiddelen, wat kan leiden tot toxische effecten.

Dien gelijktijdig of binnen 24 uur geen andere NSAID toe.

Vermijd de gelijktijdige toediening van potentieel nefrotoxische diergeneesmiddelen, vooral aminoglycosiden. Flunixin kan de nieruitscheiding verminderen van bepaalde diergeneesmiddelen en hun toxiciteit versterken, zoals het geval is voor aminoglycosiden.

Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden moet vermeden worden.

Flunixin kan het effect verzwakken van sommige antihypertensieve geneesmiddelen, zoals diuretica en bètablokkers, door inhibitie van de prostaglandinesynthese.

Oxytetracycline kan interfereren met de werking van bactericide antimicrobiële middelen, zoals penicillines en cefalosporines, en daarom mogen deze niet gelijktijdig gebruikt worden.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Het diergeneesmiddel is geïndiceerd voor diepe intramusculaire toediening aan runderen. De aanbevolen dosering is 2 mg/kg flunixin en 30 mg/kg oxytetracycline (equivalent aan 1 ml per 10 kg lichaamsgewicht).

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

Het diergeneesmiddel is alleen aanbevolen voor eenmalige toediening. Maximaal volume per injectieplaats: 15 ml.

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

Na toediening van tweemaal de aanbevolen behandelingsdosis (4 mg/kg flunixin en 60 mg/kg oxytetracycline) is het diergeneesmiddel naar verwachting nog goed verdraagbaar. Bij deze dubbele dosis kan voorbijgaande dysenterie met of zonder apathie optreden; de symptomen verdwijnen zonder behandeling binnen 48-72 uur.

Studies bij runderen bij de normale dosering hebben voorbijgaande en dosisafhankelijke reacties aangetoond op de injectieplaats.

Bij hogere doseringen boven 3x de aanbevolen behandelingsdosis is er een hoger risico op niertoxiciteit. Dit kan zich uiten in verhoogde waarden voor ureum in het plasma en creatinine en pathologische veranderingen aan de nieren (corticale tubulaire necrose).

Een overdosering moet symptomatisch behandeld worden, waarbij gezorgd wordt voor een adequate hydratatie.

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)

Vlees en slachtafval: 28 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij runderen die melk voor humane consumptie produceren.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QJ01AA56

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Oxytetracycline en flunixin in de gecombineerde toedieningsvorm biedt al een respectievelijk antibacteriële en ontstekingsremmende activiteit na één enkele toediening.

Oxytetracycline is het 5-OH derivaat van tetracycline. De tetracyclines zijn een groep van breed spectrum bacteriostatische antibiotica die de eiwitsynthese remmen bij gevoelige micro-organismen. Oxytetracycline is actief tegen *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida* geassocieerd met acute luchtwegaandoening bij runderen.

Nadat oxytetracycline door het buitenste bacteriële celmembraan diffundeert, transporteert een actief door een carrier gemedieerd proces de geneesmiddelen door het binnenste cytoplasmamembraan. In de cel bindt oxytetracycline onomkeerbaar aan receptoren op de 30S subeenheid van het bacteriële ribosoom, waar het interfereert met de binding van aminoacyl-transfer-RNA aan de acceptorlocatie op het messenger-RNA-ribosoomcomplex. Dit voorkomt effectief de toevoeging van aminozuren aan de op te bouwen peptideketen, waardoor de eiwitsynthese gestopt wordt.

Er werd een verworven resistentie tegen oxytetracycline waargenomen. Deze resistentie wordt gewoonlijk gedragen op een plasmide. Kruisresistentie voor andere tetracyclines komt voor. Doorlopende behandeling met lage doses oxytetracycline kan ook leiden tot een toegenomen resistentie tegen andere antibiotica.

Resistentie tegen tetracyclines werd in sommige EU landen gemeld bij bovine (kalveren) respiratoire pathogenen. De specifieke diergeneeskundige breekpunten voor tetracycline CLSI in *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida* isolaten uit runderen zijn: S ≤ 2 µg/ml, I=4 µg/ml, R ≥ 8 µg/ml (CLSI, 2023).

Flunixinemeglumine is een vrij krachtig niet-narcotisch, niet-steroïdaal analgeticum met ontstekingsremmende, anti-endotoxische en antipyretische eigenschappen.

Flunixinemeglumine werkt als een omkeerbare remmer van cyclo-oxygenase, een belangrijk enzym in de arachidonzuurcascade die verantwoordelijk is voor de omzetting van arachidonzuur in cyclische endoperoxiden. Bijgevolg wordt de synthese geremd van eicosanoiden, dit zijn belangrijke mediators van het inflammatoire proces betrokken bij centrale koorts, pijnperceptie en weefselontsteking. Door de effecten op de arachidonzuurcascade, remt flunixin ook de productie van tromboxaan, een krachtige pro-aggregator van bloedplaatjes en vasoconstrictor die vrijkomen tijdens de bloedstolling. Flunixin oefent het antipyretische effect ook uit door de remming van de synthese van prostaglandine E2 in de hypothalamus. Door de remming van de arachidonzuurcascade, zorgt flunixin ook voor een anti-endotoxisch effect door de onderdrukking van de vorming van eicosanoiden. Zo voorkomt het hun betrokkenheid bij aandoeningen als gevolg van endotoxinen.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Na absorptie worden de tetracyclines goed door het lichaam verdeeld, waarbij de hoogste concentraties gevonden worden in de lever, milt, nieren en longen. Tetracyclines worden traag uitgescheiden in de urine, wat verklaart dat ze lang aanwezig blijven in het bloed.

Flunixin is gekenmerkt door een zeer hoge bindingsgraad aan plasma-eiwitten en bijgevolg zijn de distributievolumes over het algemeen laag. De niet gebonden fractie wordt verspreid in het lichaamsvocht, tot in het CZS. Het vertoont de neiging om zich op te hopen in ontstoken weefsel. Uitscheiding door de nieren draagt in grote mate bij aan de eliminatie van flunixin uit het lichaam.

Na intramusculaire toediening van de aanbevolen dosis van het diergeneesmiddel aan runderen (2 mg flunixin en 30 mg oxytetracycline per kg lichaamsgewicht) werden de volgende parameters waargenomen:

Oxytetracycline: $C_{\max}$ 11,11 µg/ml; AUC 376,5 µg/ml/uur; $T_{\max}$ 5,1 uur, $T_{1/2}$ eliminatie 36,54 uur.
Flunixin: $C_{\max}$ 2,4 µg/ml; AUC 11,22 µg/ml/uur; $T_{\max}$ 1,0 uur, $T_{1/2}$ eliminatie 4,51 uur.

Milieukeurmerken

Flunixin is toxisch voor aasvogels, hoewel de voorziene lage blootstelling leidt tot een laag risico.

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: 2 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Geleverd in type II, heldere glazen injectieflacons van 100 ml, met een 20 mm bromobutyl rubber stop, en aluminium dop. Verpakt als één glazen injectieflacon per kartonnen doos.

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

Dechra Regulatory BV

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
BE-V661556

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 13/06/2023

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

12/08/2025

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>).