

**UPUTA O LIJEKU**  
**CEFTIOKAL 50 mg/ml suspenzija za injekciju za svinje**  
**i goveda**

**IME LIJEKA**

CEFTIOKAL 50 mg/ml suspenzija za injekciju za svinje i goveda. Ceftiofur (kao ceftiofur hidroklorid)

**KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

1 ml suspenzije sadržava

**Djelatna tvar**

Ceftiofur (kao ceftiofur hidroklorid) 50,0 mg

**Pomoćne tvari:** Aluminijev monostearat, polisorbat 80, trigliceridi srednje dugih lanaca  
Bijela do žućkasta, uljna suspenzija.

**INDIKACIJE**

Infekcije uzrokovane bakterijama osjetljivim na ceftiofur.

Lijek se ne smije koristiti u preventivne svrhe ili kao promotor rasta.

Ovaj lijek nije lijek prvog izbora i koristi se na osnovu rezultata testa osjetljivosti izoliranih mikroorganizama (antibiograma).

**Svinje**

- Liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih bakterijama *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Streptococcus suis*.

**Goveda**

- Liječenje infekcija dišnog sustava uzrokovanih bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*.
- Za liječenje akutne interdigitalne nekrobaciloze (panaricij, interdigitalna flegmona) uzrokovane s vrstama *Fusobacterium necrophorum* i *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).
- Liječenje akutnog puerperalnog metritisa unutar 10 dana nakon telenja, uzrokovanoj bakterijama *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* i *Fusobacterium necrophorum* osjetljive na ceftiofur, te u slučajevima kada liječenje s drugim antimikrobnim tvarima nije bilo uspješno.

**DJELOVANJE**

**Farmakodinamička svojstva**

Ceftiofur je cefalosporin treće generacije koji djeluje na mnoge gram-pozitivne i gram-negativne bakterije, te na sojeve koji tvore beta-laktamazu. Ceftiofur poput ostalih beta-laktamskih antibiotika djeluje baktericidno tako što sprječava sintezu bakterijske stjenke.

Sinteza stanične stjenke ovisi o enzimima koji se nazivaju „proteinima koji vežu penicilin“ (eng. *Penicillin-Binding Protein*, PBP). Bakterije mogu razviti rezistenciju na cefalosporine putem četiri osnovna mehanizma: 1) promjenom ili stjecanjem PBP-a čime postaju neosjetljive na inače učinkoviti beta-laktamski antibiotik; 2) promjenom propusnosti stanične stjenke za beta-laktamske antibiotike; 3) tvorbom beta-laktamaza koje mogu odcijepiti beta-laktamski prsten od ostatka molekule antibiotika ili 4) aktivnim istiskivanjem antibiotika iz stanice (efluks).

Utvrđeno je da su neke beta-laktamaze u gram-negativnih crijevnih bakterija odgovorne za povećane minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) u različitoj mjeri za cefalosporine treće i

četvrte generacije, kao i za peniciline, ampiciline, kombinacije navedenih antibiotika s inhibitorima beta-laktamaza te cefalosporine prve i druge generacije.

Ceftiofur je učinkovit protiv sljedećih bakterija koje uzrokuju infekcije dišnog sustava svinja: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* je prirodno neosjetljiva na ceftiofur.

Ceftiofur je također učinkovit protiv bakterija koje uzrokuju infekcije dišnog sustava goveda: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* i *Histophilus somni*; bakterija koje uzrokuju akutni dermatitis međupapčanog procijepa (interdigitalna nekrobaciloza) goveda: *Fusobacterium necrophorum* i *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); i bakterija koje uzrokuju akutni poslijeporođajni (puerperalni) metritis krava: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* i *Fusobacterium necrophorum*.

Za europske izolate ciljnih bakterija, izdvojene iz bolesnih životinja, utvrđene su sljedeće MIK:

#### SVINJE

Vrsta bakterije (broj izolata)	Raspon MIK ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\text{MIK}_{90}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (28)	$\leq 0,03^*$	$\leq 0,03$
<i>Pasteurella multocida</i> (37)	$\leq 0,03 - 0,13$	$\leq 0,03$
<i>Streptococcus suis</i> (495)	$\leq 0,03 - 0,25$	$\leq 0,03$

#### GOVEDA

Vrsta bakterije (broj izolata)	Raspon MIK ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\text{MIK}_{90}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Mannheimia</i> spp. (87)	$\leq 0,03^*$	$\leq 0,03$
<i>Pasteurella multocida</i> (42)	$\leq 0,03 - 0,12$	$\leq 0,03$
<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> (188)	$0,13 - > 32,0$	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (izolati iz goveda s dermatitisom međupapčanog procijepa)	$\leq 0,06 - 0,13$	NO
<i>Fusobacterium. necrophorum</i> (2) (izolati iz krava s akutnim metritisom)	$\leq 0,03 - 0,06$	NO

\* Nema raspona; za sve izolate utvrđena je ista vrijednost. NO: nije određeno.

Nacionalni institut za kliničke i laboratorijske standarde (eng. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, NCCLS) preporučuje sljedeće granične vrijednosti za bakterije koje sudjeluju u infekcijama dišnog sustava goveda i svinja, trenutno navedenih u indikacijama za Ceftiokal:

Promjer zone inhibicije rasta (mm)	MIK ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tumačenje
$\geq 21$	$\leq 2,0$	Osjetljive (S)
18 - 20	4,0	Umjereno osjetljive (I)
$\leq 17$	$\geq 8,0$	Rezistentne(R)

Dosad nisu određene granične vrijednosti za bakterije koje sudjeluju u dermatitisu međupapčanog procijepa ili akutnom puerperalnom metritisu krava.

### Farmakokinetički podaci

Ceftiofur se nakon primjene brzo metabolizira u glavni aktivni metabolit, desfuroilceftiofur. Desfuroilceftiofur je jednako učinkovit protiv bakterija koje uzrokuju infekcije dišnog sustava životinja kao i ceftiofur. Aktivni metabolit se reverzibilno veže za proteine plazme. Zbog prijenosa tim proteinima, metabolit se nakuplja na mjestu infekcije, djeluje i ostaje učinkovit u prisutnosti nekrotičnog tkiva i propalih stanica.

Nakon jednokratne primjene doze 3 mg ceftiofura/kg t.m. svinjama u mišić, vršne koncentracije desfuroilceftiofura u plazmi  $11,8 \pm 1,67 \mu\text{g/mL}$  postignute su za 1 sat. Završno vrijeme polueliminacije ( $t_{1/2}$ ) desfuroilceftiofura iznosilo je  $16,7 \pm 2,3$  sati. Nije utvrđeno nakupljanje desfuroilceftiofura u tkivima nakon primjene doze 3 mg ceftiofura/kg t.m./dan tijekom 3 dana. Desfuroilceftiofur se većinom izlučuje mokraćom (više od 70 %), dok se fecesom prosječno izluči oko 12-15 %.

Ceftiofur je nakon primjene u mišić potpuno bioraspoloživ.

Nakon jednokratne primjene doze 1 mg ceftiofura/kg t.m. govedima pod kožu, vršne koncentracije desfuroilceftiofura u plazmi  $2,85 \pm 1,11 \mu\text{g/mL}$  postignute su unutar 2 sata. Nakon jednokratne primjene zdravim kravama vršna koncentracija ( $C_{max}$ ) u endometriju  $2,25 \pm 0,79 \mu\text{g/mL}$  postignuta je unutar  $5 \pm 2$  sata. Vršne koncentracije u karunkulima i lohijama zdravih krava iznosile su  $1,11 \pm 0,24 \mu\text{g/mL}$ , odnosno  $0,98 \pm 0,25 \mu\text{g/mL}$ .

Završno vrijeme polueliminacije ( $t_{1/2}$ ) desfuroilceftiofura u goveda iznosi  $11,5 \pm 2,57$  sati. Nije utvrđeno nakupljanje u tkivima goveda nakon svakodnevne primjene tijekom više od 5 dana.

Izlučivanje je većinom bilo mokraćom (više od 55 %), a 31 % doze je pronađeno u fecesu.

Ceftiofur je nakon primjene pod kožu potpuno bioraspoloživ.

### KONTRAINDIKACIJE

Lijek se ne smije primjenjivati profilaktički ili kao dio programa zdravstvene zaštite.

Lijek se ne smije primjenjivati u slučajevima zaostajanja posteljice.

Lijek se ne smije aplicirati gravidnim i životnjama u laktaciji osim ako DVM savjetuje drugačije.

Lijek se ne smije davati peradi (uključujući nesilice konzumnih jaja) zbog opasnosti prijenosa rezistentnih bakterija na ljude.

Ne davati životnjama za koje se ranije pokazalo da su preosjetljive na ceftiofur ili druge  $\beta$ -laktamske antibiotike.

Ovaj lijek se ne smije davati u slučajevima poznate rezistencije uzročnika na ceftiofur ili druge  $\beta$ -laktamske antibiotike.

Ne davati intravenski.

### NEŽELJENA DEJSTVA

Moguće su reakcije preosjetljivosti bez obzira na dozu. Katkada se mogu javiti alergijske reakcije (npr. kožne reakcije, anafilaksija). Javi li se alergijska reakcija, davanje lijeka treba obustaviti.

U svinja su, u nekim životinja, zamijećene blage reakcije na mjestu aplikacije, poput promjene boje fascije ili masnog tkiva do 20 dana nakon injekcije.

U goveda se mogu javiti blage upalne reakcije na mjestu aplikacije, poput edema tkiva i promjene boje potkožnog tkiva i/ili površine fascije mišića. U većine životinja ovi klinički vidljivi znaci prolaze unutar 10 dana nakon injekcije, premda se blaga promjena boje tkiva može zadržati i do 28 dana, pa i duže.

U slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija ili nekih drugih neželjenih reakcija koje nisu naglašene na ovom uputstvu veterinar mora biti informiran i postupiti u skladu sa odredbama člana 26. Zakona o lijekovima koji se upotrebljavaju u veterinarstvu („Službene novine Federacije BiH“ br. 15/98 i 70/80).

## CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje i goveda.

## DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE Svinje

3 mg ceftiofura/kg tjelesne mase/dan tijekom 3 dana intramuskularno, tj. 1 ml/16 kg tjelesne mase u svakoj injekciji.

### Goveda

Respiratorna bolest: 1 mg ceftiofura/kg tjelesne mase/dan tijekom 3 do 5 dana supkutanom injekcijom, tj. 1 ml/50 kg tjelesne mase.

Akutna interdigitalna nekrobacijska bolest: 1 mg/kg tjelesne mase tijekom 3 dana supkutanom injekcijom, tj. 1 ml/50 kg tjelesne mase.

Akutni poslijeporođajni metritis unutar 10 dana nakon telenja: 1 mg/kg tjelesne mase tijekom 5 uzastopnih dana supkutanom injekcijom, tj. 1 ml/50 kg tjelesne mase u svakoj injekciji.

Pri akutnom poslijeporođajnom metritisu, u nekim se slučajevima može pokazati potrebnim dodatno potporno liječenje.

Da se osigura ispravna doza, tjelesnu masu treba odrediti što je moguće točnije, da se izbjegne subdoziranje.

Pri intramuskularnoj aplikaciji na jedno se mjesto ne smije dati više od 5 ml lijeka u svinja, a pri supkutanoj aplikaciji u goveda na jedno se mjesto ne smije dati više od 7 ml.

## UPUTSTVO ZA PRAVILNU PRIMJENU LIJEKA

Prije uporabe temeljito promućkati bočicu dok se sadržaj posve ne suspendira.

### KARENCIJA

Svinje

Meso i jestive iznutrice: 6 dana

Goveda

Meso i jestive iznutrice: 6 dana

Mlijeko: 0 sati

## POSEBNE MJERE PREDOSTROŽNOSTI ZA ČUVANJE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvijete čuvanja.

## POSEBNA UPOZORENJA

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje lijek na životinjama :

Penicilini i cefalosporini mogu uzrokovati preosjetljivost (alerгију) nakon injekcije, udisanja, peroralnog unosa ili dodira s kožom. Preosjetljivost na peniciline može uzrokovati križnu preosjetljivost na cefalosporine i obratno. Reakcije preosjetljivosti na navedene tvari ponekad mogu biti ozbiljne.

S ovim VMP-om treba rukovati vrlo pažljivo, pridržavajući se svih preporučenih mjera opreza.

Osobe kojima je poznato da su preosjetljive na peniciline ili cefalosporine ne smiju raditi s ovim VMP-om, kao niti osobe kojima je savjetovano da ne rade s tim tvarima.

Oticanje lica, usana ili područja oko očiju ili otežano disanje su ozbiljniji simptomi i zahtijevaju

hitnu medicinsku pomoć.

U slučaju da se VMP nehotice samoinjicira potrebno je odmah potražiti medicinsku pomoć i pokazati uputu o VMP-u.

Nakon primjene VMP-a treba oprati ruke.

#### Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama :

Ovaj VMP ne sadrži konzervans.

VMP može pridonijeti nastanku rezistentnih sojeva bakterija, kao što su sojevi koji tvore beta-laktamaze proširenog spektra (engl. Extended-Spectrum Beta-Lactamase, ESBL), što može predstavljati opasnost za zdravlje ljudi ako se ti sojevi prenesu na ljude primjerice putem hrane. Stoga ovaj VMP treba primjenjivati za liječenje kliničkih slučajeva koji su slabo reagirali ili za koje se očekuje da će slabo reagirati na antimikrobne tvari uskog spektra (odnosi se na hitne slučajeve kada liječenje treba započeti bez bakteriološke dijagnoze). Prilikom primjene VMP-a treba uzeti u obzir nacionalne i lokalne propise o primjeni antimikrobnih tvari. Ukoliko primjena VMP-a nije u skladu s uputama navedenim u sažetku opisa svojstava ili je primjena VMP-a prečesta, može se povećati učestalost bakterija rezistentnih na ceftiofur.

Kad god je moguće, VMP treba primjenjivati samo na temelju ispitivanja osjetljivosti bakterija. Ovaj VMP je namijenjen za liječenje pojedinačnih životinja. Ne smije se primjenjivati za sprječavanje infekcija ili kao dio programa zdravstvene zaštite stada. Liječenje skupine životinja može se provesti samo u slučaju širenja infekcije u skupini i u skladu s odobrenim preporukama za primjenu VMP-a.

VMP se ne smije primjenjivati profilaktički u slučaju zaostajanja posteljice.

Bočicu prije primjene treba snažno protresti tijekom 1 minute ili do potpunog resuspendiranja taloga.

#### Graviditet i laktacija:

Tijekom pokusa na laboratorijskim životinjama nisu dokazani teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinci.

Neškodljivost ovog VMP-a nije ispitana u krava i krmača tijekom graviditeta.

Ovaj VMP treba primijeniti samo nakon procjene veterinara o odnosu koristi/rizika.

#### Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Bakteriostatski antibiotici (makrolidi, sulfonamidi i tetraciklini) su antagonisti baktericidnog djelovanja cefalosporina.

#### Predoziranje

Ceftiofur je pokazao malu toksičnost u svinja nakon primjene ceftiofur natrija u mišić u dozama osam puta većim od propisane dnevne doze ceftiofura tijekom 15 uzastopnih dana.

U goveda nisu utvrđeni znakovi sustavne toksičnosti nakon parenteralne primjene značajno većih doza od propisane doze.

#### Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

### **POSEBNE MJERE PREDOSTROŽNOSTI ZA ODLAGANJE NEUPOTREBLJENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Lijekovi se ne smiju odlagati u otpadne vode ni u kućni otpad. Bilo koji neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijali dobiveni primjenom tog lijeka treba se odlagati u skladu s *Zakonom o upravljanju otpadom* („Službene novine Federacije BiH „, 33/03).

#### **ROK VALJANOSTI**

Ne koristiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na etiketi i kutiji.

Rok valjanostiproizvoda kada je zapakiran za prodaju: 2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boćice: 28 dana.

Nakon prvog otvaranja boćice, na spremniku treba naznačiti datum nakon kojeg se preostali sadržaj mora baciti, računajući od roka valjanosti navedenog u ovoj uputi o lijeku. Taj datum treba ispisati u prostor predviđen na etiketi lijeka.

#### **BROJ I DATUM RJEŠENJA**

UP-I-06-2-20/21- 4134/23 J.B; od 09. novembra 2023. godine

#### **NAČIN IZDAVANJA**

Lijek ne podliježe izdavanju.

#### **NAČIN PRIMJENE**

Lijek može primjenjivati samo doktor veterinarske medicine/diplomirani veterinar („*Ad manum veterinariani*“).

#### **PAKOVANJE**

Bezbojna staklena boćica (staklo tipa II) ili polietilen-tereftalatna (PET) boćica od 100 mL ili 250 mL, zatvorena brombutilnim gumenim čepom (tip I) i aluminijskom kapicom ili aluminijskom kapicom s plastičnim zaštitnim poklopcom („*flip-off*“), pakirana u kartonsku kutiju.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

#### **NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

Laboratorios SYVA, S.A.U.

Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57, 24010

León Španjolska

#### **NAZIV I ADRESA NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Genera d.o.o.

Trg međunarodnog prijateljstva 10, Sarajevo

Bosna i Hercegovina