



Република Македонија
Агенција за храна и ветеринарство

Бр. 14-8724/2

03.04.2015 година



Агенцијата за храна и ветеринарство на барањето на ИНОКС Скопје бр. 14-8724/1 од 10.12.2014 година, а врз основа на член 8, член 14, член 17 став (1) и член 21 од Законот за ветеринарно медицински препарати (Службен Весник на Р.М. 42/10 и 136/11) и член 205 став 1 од Законот за општата управна постапка (Службен Весник на Р.М) 38/05 донесува

ОДОБРЕНИЕ

за ставање во промет

На ИНОКС Скопје се одобрува пуштање во промет на ветеринарно-медицинскиот препарат CEFTIOSAN inj.susp. (ЦЕФТИОСАН инј.сисп.) – антибиотик за парентерална примена кај свињи и говеда - ad us. vet. под следните услови:

Име CEFTIOSAN inj.susp. (ЦЕФТИОСАН инј.сисп.) – антибиотик за парентерална примена кај свињи и говеда - ad us. vet.
Состав: 1 мл суспензија содржи: 50.0 мг цефтиофур (хидрохлорид)
Облик: Суспензија за парентерална примена
Пакување: Шише 100мл
Издавање: Ветеринарно медицински препарати што се применуваат само во здравствена организација и носат ознака (З)
Производител: ALFASAN Nederland BV, Холандија
Носител на ИНОКС Скопје
одобрение:
АХВ број 1126

Ова решение важи 5 (пет) години од денот на неговото донесување. Упатството за употреба на препаратот е составен дел на Решението. Носителот на одобрението за ставање во промет е должен да ја извести Агенцијата за секоја настаната промена во производниот процес, производната локација, начинот на пакување и други промени во врска со производот, и за сознанија за појава на несакани ефекти или за било какви други информации кои сериозно би влијаеле на здравјето на животните или луѓето.

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ

Агенцијата за храна и ветеринарство на барањето на ИНОКС Скопје бр.14-8724/1 од 10.12.2014 година, а врз основа на член 8, член 14, член 17 став (1) и член 21 од Законот за ветеринарно медицински препарати (Службен Весник на Р.М. 42/10 и 136/11) и предлогот од стручната комисија за регистрација на ветеринарно медицински препарати од 174-та седница одржана на ден 03.04.2015 година, одлучи како во диспозитивот на ова решение. Такса во износ од 30.840,00 денари уплатена со уплатница во корист на Буџетот на Р.М согласно член 19 став (3) од Законот за ветеринарно медицински препарати (Службен Весник на Р.М. 42/10 и 136/11). Ова решение е конечно во управната постапка и не е дозволена жалба. Незадоволната странка против ова решение може да поведе управен спор пред Управниот суд на Р.М во рок од 30 дена од денот на добивањето на решението. Решено во Агенција за храна и ветеринарство под УП I бр.14-8724/2 од 03.04.2015 година.

Директор,
м-р Зоран Поповски



Изработил: Марина Величковска
Одобрил: Јаневски Блажо

ДОСТАВЕНО ДО:
-Носител на одобрение
-Архива

УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА
За употреба во ветеринарна медицина

Ceftiosan 50 mg/ml / Цефтиосан 50мг/мл
Инјекциска суспензија за парентерална примена кај свињи и говеда

1. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ И ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет:
ИНОКС Експорт- Импорт Дооел – Скопје, Република Македонија

Име и адреса на производителот:
ALFASAN Nederland BV, Kuipersweg 9, 3449 JA Woerden, The Netherlands

2. ИМЕ НА ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

Активни супстанции:

1ml суспензија содржи:

Цефтиофур (хидрохлорид) 50.0 mg

Помошни супстанции:

Хидрогенизиран соја лецитин

Сорбитан олеат

Масло од памук

Вода за инјекции

3. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Препаратот Ceftiosan 50 mg/ml. е цефалоспорин од трета генерација, наменет за системско лекување на инфекции, предизвикани од бактерии чувствителни на цефтиофур, и тоа:

Кај свињи:

- Третман на бактериски инфекции на дишните органи предизвикани со *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Streptococcus suis*;

Препаратот не е наменет за користење кај свињи со телесна маса поголема од 125 kg.

Кај говеда:

- Третман на бактериски инфекции на дишните органи предизвикани со *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* и *Haemophilus somnus*;
- Третман на акутна интердигитална некробацилоза (заразна кривотницакај говеда), предизвикана со *Fusobacterium necrophorum* и *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).
- Третман на акутно бактериско постпородилно воспаление на матката (акутен постпартален метритис), вклучително до 10 ден од телењето, предизвикано со *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* и *Fusobacterium necrophorum*, кои се чувствителни на цефтиофур.

Оваа индикација е ограничена во случаи кога претходно животните се неуспешно третирани со други антиминокробни препарати.

4. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Препаратот Ceftiosan 50 mg/ml. не се користи за третман кај животни за кои претходно е утврдена преосетливост на цефтиофур и други бета-лактамски антибиотици или доколку животните покажуваат преосетливост на некоја од помошните супстанции на препаратот.

Да не се аплицира интравенозно.

Да не се користи кај живина поради ризикот за ширење на резистентност спрема антибиотици кај луѓето.

5. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Можна е појава на реакции на преосетливост кои се независни од дозата на препаратот. Алергиска реакција (пр. реакција на кожата и анафилаксија) е поретка но, исто така можно е да се јави. Во тој случај потребно е да се прекине со третманот.

Кај свињите, можна е појава на благи воспалителни реакции на местото на инјектирање на препаратот, како и дисколорации на фасцијата или масното ткиво и истите кај некои животни можат да се забележат до 20 ден после инјектирањето.

Кај говедата, можна е појава на благи воспалителни реакции на местото на инјектирање на препаратот, како што е оток на ткивото и дисколорации на подкожјето и/или мускулната обвивка. Овие промени можат да се забележат до 10 ден после апликацијата, иако дисколорациите на тенките ткива можат да се забележат и до 28 ден или повеќе.

6. ТАРГЕТ ВИДОВИ

Свињи со тежина до 125 килограми и Говеда.

7. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА ПРИМЕНА

Свињи:

Бактериски инфекции на дишните органи: 3 mg цефтиофур / на kg т.м / дневно / 3 дена по ред со интрамускулна апликација, што е еднакво на **1ml /16 kg т.м.** на секоја инјекција

Препорака за правилна употреба:

Максимално инјектираниот волумен од препаратот не треба да надмине количина од 4ml на едно инјекциско место. Секоја инјекција треба да се аплицира на различно место, кое нема да се преклопи со предходно дадената инјекција. Овој препарат не треба да се користи кај свињи со телесна тежина поголема од 125 kg.

Говеда:

Бактериски инфекции на дишните органи: 1 mg цефтиофур / на kg т.м / дневно / 3 – 5 дена по ред со подкожна апликација, што е еднакво на **1ml /50 kg т.м.** на секоја инјекција.

Акутна интердигитална некробацилоза: 1 mg цефтиофур / на kg т.м / дневно / 3 дена по ред со подкожна апликација, што е еднакво на **1ml /50 kg т.м.** на секоја инјекција.

Акутен постпартален метритис до 10 ден после телењето: 1 mg цефтиофур / на kg т.м / дневно / 5 дена по ред со подкожна апликација, што е еднакво на **1ml /50 kg т.м.** на секоја инјекција.

Препорака за правилна употреба:

Во некои случаи на акутни постпартални метритиси, потребна е дополнителна потпорна терапија. Секоја инјекција треба да се аплицира на место, кое нема да се преклопи со предходно дадената инјекција.

Пред апликација на препаратот, потребно е да се одреди телесна маса на животните кои се предмет на третман, со цел да се избегне предозирање.

Пред употреба потребно е да се протресе шишенцето околу 15 секунди или додека суспензијата не стане хомогена.

Затворабот на шишенцето од препаратот не смее да се пробуши повеќе од 40 пати, затоа е потребно е да се одбере соодветна големина на шишенцето.

8. КАРЕНЦА

Свињи:

Месо и кланични јастиви производи: 8 дена

Говеда:

Месо и кланични јастиви производи:

8 дена

Млеко:

нема

9. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ И РОК НА УПОТРЕБА

Да не се чува во фрижидер и да се заштити од замрзнување.

Рокот на употреба е назначен на пакувањето (3 години за шишенцата од 100ml и 250ml и 18 месеци за шишенцата од 50ml).

Да се чува на места достапни за деца!

10. ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА КОРИСТЕЊЕ

Пред употреба потребно е добро да се протресе шишенцето за производот да се врати во состојба на суспензија.

Посебни мерки на претпазливост при употреба кај животните:

Да не се користи кај животни за кои е утврдена преосетливост на активната супстанца во лекот. Доколку се појави алергиска реакција веднаш да се прекине со третманот.

Препаратот Ceftiosan 50 mg/ml може да предизвика резистентност спрема соеви како што се бактерии кои во себе содржат широк спектар на беталактамази (ESBL) и може да предизвика ризик по јавното здравје, доколку овие соеви се шират на луѓето (пр. преку храната). Од овие причини, употребата на препаратот Ceftiosan 50 mg/ml треба да биде резервирано само за третман на клинички болести кои дале слаб одговор или се претпоставува дека ќе дадат слаб одговор на примарниот третман (се однесува на многу акутни состојби кога третманот мора да се започне без претходна бактериолошка дијагностика). При користење на препаратот треба да се земе во предвид, официјалната национална антимикробна политика. Зачестената употреба на овој препарат, вклучително и непочитување на препораките во упатството за употреба, може да ја зголеми превалентноста на резистентноста на препаратот. Кога е возможно, препаратот Ceftiosan 50 mg/ml треба да се употребува врз основ на предходно спроведено тестирање на осетливост спрема истиот.

Препаратот Ceftiosan 50 mg/ml е наменет за индивидуален третман кај животните и не е препорачлив за користење за превенција на болести како дел од здравствен програм кој се спроведува кај стадата. Третманот врз групи од животни треба да се применува исклучиво кај избивање на одредена болест за која е индициран третман со овој препарат.

Да не се користи за профилакса и во случаи на задржување на постелката (retentio secundina).

Посебни мерки на претпазливост кои мора да ги превземе лицето кое го администрира ветеринарно-медицинскиот препарат на животни:

Пеницилините и цефалоспорините можат да предизвикаат преосетливост (алергија) по инјектирање, инхалација, ингестија или контакт преку кожата. Преосетливоста на пеницилини, може да доведе до вкрстена реакција на цефалоспорините и обратно. Алергиската реакција на овие супстанции понекогаш може да биде значително сериозна.

Не се препорачува на лицата кои знаат дека се алергични на препаратот, да ракуваат со истиот. Со вакви препарати се препорачува внимателно ракување и почитување на сите препораки за употреба, со цел да се избегне директна изложеност на препаратот.

Доколку се развијат симптоми на преосетливост како што се: осип и чешање на кожата, треба да се побара лекарски совет и да му се покаже на лекарот ова предупредување.

Појавата на оток на лицето, усните, очите или потешкотии во дишењето, се сериозни симптоми за кои е потребна итна медицинска помош.

После користење на препаратот, да се измијат рацете.

Гравидитет, лактација и несење:

Досегашните лабораториски студии, досега не дале никакви докази за тератоген, фетотоксичен или матернатоксичен ефект. Препаратот треба да се користи во согласност со препораките на одговорниот ветеринар, кој ќе го примени препаратот по принципот *benefit/risik*.

Интеракција со други ветеринарно медицински препарати и други форми на интеракција
Бактерицидните карактеристики на цефалоспорините се антагонистички за истовремена употреба со бактериостатски антибиотици, како: макролиди, сулфонамиди и тетрациклини.

Предозирање:

Ниската токсичност на цефтиофурот е докажана кај свињи кај кои интрамускулно е аплициран цефтиофур натриум, во дози кои за 8 пати ја надминуваат препорачаната дневна доза на цефтиофур, за време од 15 последователни дена.

Исто така не е забележан токсичен ефект кај говедата, при значително системско предозирање на препаратот.

Инкомпатибилност:

Поради недостаток на соодветни студии, не е препорачливо мешање на овој ветеринарно медицински препарат со други.

11. ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА НЕУПОТРЕБЕНИОТ ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРЕПАРАТ ИЛИ ОТПАДНИОТ МАТЕРИЈАЛ ОД ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

Секој неискористен ветеринарно медицински препарат или отпаден материјал добиен од таков ветеринарно медицински препарат, треба да биде отстранет согласно важечките прописи.

12. ОСТАНАТИ ИНФОРМАЦИИ

Фармакодинамика

Цефтиофурот е последна генерација на цефалоспорини, кои покажуваат активност спрема голем број на Грам- негативни бактерии. Цефтиофурот ја инхибира синтезата на сидот од бактериската клетка, и на тој начин ја манифестира својата бактерицидна активност.

Бета- лактамите ја изразуваат својата активност во текот на синтезата на сидот на бактериската клетка. Синтезата на бактерискиот сид е зависна од ензимите наречени пеницилин-врзувачки протеини (PBP's). Бактериите развиваат резистентност спрема цефалоспорини преку четири основни механизми: 1) промена или стекнување на неосетливост спрема пеницилин-врзувачките протеини кои вообичаено се ефикасни спрема β -лактамите; 2) промена на пропустливоста на клетките спрема β -лактамите; 3) производство на β -лактамази кои го разложуваат β -лактаамскиот прстен на молекулот; 4) активен ефлукс.

Некои β -лактамази, содржани во Грам-негативни ентеро организми, може да предизвика покачување на Минимум Инхибиторни Концентрации (MIC), на различни степени на третата и четвртата генерација на цефалоспорини, како и, пеницилини, ампицилини, β -лактаамски инхибиторни комбинации и прва и втора генерација цефалоспорини.

Цефтиофурот е активен спрема следниве микроорганизми, причинители на болести на дишните органи кај свињи: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Streptococcus suis*, *Bordetella bronchiseptica* е не-осетлива спрема цефтиофур.

Исто така е активен спрема бактерии причинители на болести на дишните органи кај говедата: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*; бактерии предизвикувачи на акутна интердигитална некробацилоза (заразна кривотница кај говеда): *Fusobacterium necrophorum* и *Bacteroides melaninogenicus (Porphyromonas asaccharolytica)*; бактерии предизвикувачи на акутен пост-партален метритис кај говеда: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* и *Fusobacterium necrophorum*.

Следниве Минимум Инхибиторни Концентрации (MIC) се детерминирани за цефтиофур, за таргет бактерии изолирани од болни животни:

Свињи:

Организми (број на изолати)	МИС вредност ($\mu\text{g/mL}$)	МИС ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>A. pleuropneumoniae</i> (28)	$\leq 0.03^*$	≤ 0.03
<i>Pasteurella multocida</i> (37)	$\leq 0.03 - 0.13$	≤ 0.03
<i>Streptococcus suis</i> (495)	$\leq 0.03 - 0.25$	≤ 0.03

Говеда:

Организам (број на изолати)	МИС вредност ($\mu\text{g/mL}$)	МИС ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (87)	$\leq 0.03^*$	≤ 0.03
<i>Pasteurella multocida</i> (42)	$\leq 0.03 - 0.12$	≤ 0.03
<i>Haemophilus somnus</i> (24)	$\leq 0.03^*$	≤ 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)	$\leq 0.06 - 0.13$	ND
изолати од случаи на заразна кривотница <i>Fusobacterium necrophorum</i> (2)	$\leq 0.03 - 0.06$	ND
изолати од случаи на акутен метритис		

*Не е рангирано; сите изолати се прикажани во исти вредности. ND: не е детерминирано.

Препорачани концентрации на антибиотици на кои патогените предизвикувачи на болести на дишните органи кај говедата и свињите се осетливи за успешен третман се:

Зона на дијаметар (mm)	МИС вредност ($\mu\text{g/mL}$)	Читање
≥ 21	≤ 2.0	(S) сензитивни
18-20	4.0	(I) делумно сензитивни
≤ 17	≥ 8.0	(R) резистентни

Нема податоци за препорачани концентрации на антибиотици на кои патогените предизвикувачи на акутна интердигитална некробацилоза (заразна кривотница) и акутен пост-партален метритис кај крави се осетливи за успешен третман.

Фармакокинетика

После апликацијата, цефтиофурот брзо се метаболизира во десфурилоцефтиофур, кој е негов активен метаболит. Десфурилоцефтиофурот, има еквивалентна анти-микробна активност со цефтиофурот, и активен е спрема бактерии кои предизвикуваат болести на дишните органи кај животните. Овој активен метаболит реверзибилно се врзува за плазмените протеини. Поради вакиот начин на неговиот транспорт, метаболитот се концентрира на местото на инфекцијата, активен е и останува активен во постоечките некротични ткива и остатоци.

Кај свињите, после еднакратната интрамускулна доза од 3 mg/kg т.м., максимална концентрација во плазмата од 7.34 $\mu\text{g/mL}$, препаратот достигнува после 1.33 часа од администрацијата; Полуживот ($t_{1/2}$) на десфурилоцефтиофурот е 10.9 часа. Десфурилоцефтиофурот не се акумулира после доза од 3 mg цефтиофур/ kg / т.м / дневно, во текот на 3 дена. Елиминацијата е главно преку урината и делумно преку фецесот. Цефтиофурот е целосно расположлив после интрамускулна администрација.

Кај говедата, после еднакратната подкожна доза од 1 mg/kg т.м., максимална концентрација во плазмата од 2.87 $\mu\text{g/mL}$, препаратот достигнува после 4 часа од администрацијата; Полуживот ($t_{1/2}$) на десфурилоцефтиофурот кај говедата е 10.0 часа.

Десфурилоцефтиофурот не се акумулира после третман подолг од 5 дена. Елиминацијата е главно преку урината и делумно преку фецесот. Цефтиофурот е целосно расположлив после подкожна администрација.

13. ПАКУВАЊЕ

Стиропорна кутија со 15 стаклени шишенца со по 50ml инјекциска суспензија.

Стиропорна кутија со 12 стаклени шишенца со по 100ml инјекциска суспензија.

Стиропорна кутија со 6 стаклени шишенца со по 250ml инјекциска суспензија.

14. Начин на издавање

Ветеринарно медицински препарат што се применува само во здравствена организација.

15. АТЦ вет шифра

QJ01DD90

16. АХВ број

17. Број на одобрието за ставање во промет

18. Датум на последна ревизија на упатството за употреба