

# VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

## V/MRP/11/0055

### 1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

**EXCENEL Evo** 50 mg/ml suspensija injekcijām cūkām un liellopiem

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml suspensijas satur:

**Aktīvā viela:**

Ceftiofūrs (hidrohlorīda veidā).....50 mg

**Palīgvielas:**

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.

Necaurspīdīga balta līdz pelēki balta suspensija.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Mērķa sugas

Cūkas un liellopi.

#### 4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Infekcijām, ko izraisījušas pret ceftiofūru jutīgas baktērijas.

Cūkām: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Streptococcus suis* izraisītu bakteriālu elpceļu slimību ārstēšanai.

Liellopiem: *Mannheimia haemolytica* (iepriekš *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida* un *Histophilus somni* (iepriekš *Haemophilus somnus*) izraisītu bakteriālu elpceļu slimību ārstēšanai.

*Fusobacterium necrophorum* un *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*) izraisītas akūtas starppirkstu nekrobakteriozes (panarīcijs, nagu puve) ārstēšanai.

Pret ceftiofūru jutīgu *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* un *Fusobacterium necrophorum* izraisīta akūta pēcdzemdību (dzemdību) metrīta ārstēšanai 10 dienu laikā pēc atnešanās, ja ārstēšana ar citām pretmikrobajām zālēm ir bijusi nesekmīga.

#### 4.3. Kontrindikācijas

Nelietot dzīvniekiem, kuriem agrāk ir bijusi paaugstināta jutība pret ceftiofūru un citām β-laktāmu antibiotikām vai to palīgvielām. Neinjicēt intravenozi.

Nelietot gadījumos, ja zināma rezistence pret cefalosporīnu vai beta-laktāma antibiotikām.

Nelietot mājputniem (t.sk.dējējputniem), jo iespējams antibakteriālas rezistences izplatīšanās risks uz cilvēkiem.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu

Nav zināmi.

#### 4.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

##### Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Pirms lietošanas labi saskaliniet pudelīti, lai zāles veidotu suspensiju.  
Ja parādās alerģiska reakcija, ārstēšana jāpārtrauc.

EXCENEL Evo izraisa rezistentu celmu veidošanos, piemēram, veidojas baktērijas, kas sintezē plaša spektra beta laktamāzes (*ESBL*) un var radīt risku cilvēka veselībai, ja šie celmi nokļūst cilvēka organismā, piemēram, ar pārtiku. Šā iemesla dēļ EXCENEL Evo drīkst lietot tikai tādu klīnisko stāvokļu ārstēšanai, kad bijusi vai paredzama vāja organisma reakcija pret pirmās izvēles terapiju (attiecas uz ļoti akūtiem gadījumiem, kad ārstēšana jāsāk bez bakterioloģiskās diagnozes noteikšanas). Lietojot šīs zāles, jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi. Pastiprināta zāļu lietošana, kā arī lietošana, neievērojot zāļu aprakstā sniegtos norādījumus, var palielināt šādas rezistences sastopamību. Kad vien iespējams, EXCENEL Evo drīkst lietot, tikai pamatojoties uz jutīguma pārbaudes rezultātiem. Nelietot profilaksei placentas aiztures gadījumā.

EXCENEL Evo ir paredzēts atsevišķu dzīvnieku ārstēšanai. Nelietot slimības profilaksei vai ganāmpulka veselības programmu ietvaros. Dzīvnieku grupu ārstēšana stingri jāierobežo, to drīkst veikt tikai slimību uzliesmojumu laikā atbilstoši apstiprinātiem lietošanas nosacījumiem.

##### Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Penicilīnu un cefalosporīnu grupas zāles pēc injekcijas, inhalācijas, uzņemšanas kopā ar barību vai saskares ar ādu var izraisīt pastiprinātas jutības reakcijas (alerģiju). Pastiprināts jutīgums pret penicilīna grupas antibiotikām var izraisīt mikroorganismu krustenisko rezistenci pret cefalosporīnu grupas antibiotikām un otrādi. Dažreiz alerģiskās reakcijas pret šīm vielām mēdz būt smagas.

Personām ar pastiprinātu jutību pret aktīvo vielu vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Ja notikusi nejauša pašinjicēšana vai saskare ar šīm zālēm, jums veidojas izsitumi uz ādas, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, un uzrādiet lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Ja rodas tādi nopietni simptomi kā sejas, lūpu un acu pietūkums, vai apgrūtināta elpošana, nepieciešams nekavējoties meklēt neatliekamo medicīnisko palīdzību.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

#### 4.6. Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Var novērot ar zāļu devu nesaistītas pastiprinātas jutības reakcijas. Alerģiskas reakcijas (piemēram, ādas reakcija, anafilakse) var novērot ļoti retos gadījumos (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ļoti reti cūkām līdz 20 dienām pēc injekcijas tika novērotas vieglas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, fascijas vai taukaudu krāsas izmaiņas.

Liellopiem var novērot vieglas iekaisuma reakcijas injekcijas vietā, piemēram, audu tūsku un krāsas izmaiņas zemādas audos un/vai muskuļu fasciālajā virsmā. Lielai daļai dzīvnieku līdz 42.dienai pēc injekcijas novēroja vieglu līdz vidēji smagu vietēju hronisku iekaisuma reakciju. Par reakcijām injekcijas vietā ziņots ļoti retos gadījumos.

#### **4.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā**

Pētījumos ar laboratorijas dzīvniekiem netika konstatēta teratogēna, abortatīva, fetotoksiska vai maternotoksiska iedarbība. Lietošanas drošums mērķa sugām grūsnības laikā nav noteikts. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta potenciālā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

#### **4.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Vienlaikus lietojot bakteriostatiskās antibiotikas (makrolīdus, sulfonamīdus un tetraciklīnus), beta-laktāmu baktericīdās īpašības tiek neitralizētas.

Aminoglikozīdiem var piemist cefalosporīnu stimulējoša ietekme.

#### **4.9. Devas un lietošanas veids**

Pirms lietošanas, kārtīgi saskaliniet flakonu, bet ne ilgāk kā 60 sekundes vai līdz brīdim, kamēr vairs nenovēro cieto daļiņu nogulsnes.

Lai nodrošinātu pareizas devas lietošanu un izvairītos no pazeminātas devas lietošanas, pēc iespējas precīzāk jānosaka ķermeņa svars.

Cūkām:

Intramuskulāri 3 mg ceftiofūra/kg ķermeņa svara/dienā 3 dienas, t. i., 1 ml/16 kg ķermeņa svara katrā injekcijā.

Neievadīt vairāk par 4 ml vienā injekcijas vietā.

Liellopiem:

Elpceļu slimību gadījumā: subkutāni 1 mg ceftiofūra/kg ķermeņa svara/dienā 3 līdz 5 dienas, t. i., 1 ml/50 kg ķermeņa svara katrā injekcijā.

Akūta starppirkstu nekrobakterioze: subkutāni 1 mg ceftiofūra/kg ķermeņa svara/dienā 3 dienas, t. i., 1 ml/50 kg ķermeņa svara katrā injekcijā.

Akūts pēcdzemdību metritis 10 dienu laikā pēc atnešanās: subkutāni 1 mg ceftiofūra/kg ķermeņa svara/dienā 5 dienas pēc kārtas, t. i., 1 ml/50 kg ķermeņa svara katrā injekcijā.

Neievadīt vairāk par 13 ml vienā injekcijas vietā.

Atsevišķos akūta pēcdzemdību metrita gadījumos var būt nepieciešama atbilstoša papildterapija.

Turpmākās injekcijas jāievada dažādās ķermeņa vietās.

50 ml un 100 ml flakonus var caurdurt maksimāli 50 reizes. 250 ml flakonus var caurdurt maksimāli 33 reizes. Citkārt, ir ieteicams izmantot daudzdevu šļirci.

#### **4.10. Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams**

Ceftiofūra zemā toksicitāte ir pierādīta, lietojot cūkām, ceftiofūra nātrija sāli devās, kuras 8 reizes pārsniedz ceftiofūra ieteicamo dienas devu, to intramuskulāri ievadot 15 dienas pēc kārtas.

Liellopiem nenovēroja nekādas sistēmiskas toksicitātes pazīmes pēc ievērojamas pārdozēšanas parenterāli.

#### **4.11. Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā**

Cūkām: gaļai un blakusproduktiem: 2 dienas.

Liellopiem: gaļai un blakusproduktiem: 6 dienas, pienam: nulle stundas.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikrobie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, trešās paaudzes cefalosporīni.

ATĶ vet kods: QJ01D D90.

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Ceftiofūrs ir jaunākās paaudzes cefalosporīnu grupas antibiotika, kas ir aktīvs pret daudzām grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām. Ceftiofūrs inhibē baktēriju šūnu sienīgu sintēzi, tādējādi uzrādot baktericīdas īpašības.

Beta-laktāmi darbojas, traucējot baktēriju šūnu sienīgu sintēzi. Šūnu sienīgu sintēze ir atkarīga no fermentiem, ko sauc par penicilīnus saistošiem proteīniem. Rezistence pret cefalosporīnu grupas antibiotikām baktērijām izveidojas četrus pamatmehānismu veidā: 1) izmainot vai, iegūstot penicilīnu saistošos proteīnus, nejutīgus pret citādi efektīvo β-laktāmu; 2) izmainot šūnu β-laktāmu caurlaidību; 3) producējot β-laktamāzes, kas sašķel molekulas β-laktāma gredzenu, vai 4) aktīva izplūde.

Dažu gramnegatīvo enterobaktēriju β-laktamāzes dažādā mērā var paaugstināt MIK (minimālo inhibējošo koncentrāciju) trešās un ceturtais paaudzes cefalosporīna grupas antibiotikām, kā arī penicilīniem, ampicilīnam, β-laktāmu inhibitoru kombinācijām un pirmās un otrās paaudzes cefalosporīnu grupas antibiotikām.

Ceftiofūrs darbojas pret šādiem mikroorganismiem, kas izraisa elpceļu slimības cūkām: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* ir nejutīga pret ceftiofūru.

Tas darbojas arī pret liellopu elpceļu slimību izraisošām baktērijām: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (iepriekš *Pasteurella haemolytica*), *Haemophilus somni* (iepriekš *Haemophilus somnus*), liellopu akūto nagu puvi (starpīrkstu nekrobakteriozes) izraisošām baktērijām: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*) un baktērijām, kas izraisa liellopiem akūtu pēcdzemdību (dzemdību) metritu: *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* un *Fusobacterium necrophorum*.

Mērķa baktērijām, kuras iegūtas no slimiem dzīvniekiem, ceftiofūram ir noteiktas šādas minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK):

<b><u>Cūkas</u></b>			
<b>Mikroorganismi (izolēto mikroorganismu skaits)</b>	<b>MIK diapazons (µg/ml)</b>	<b>MIK<sub>90</sub> (µg/ml)</b>	
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (157)	0,008 - 2	0,03	
<i>Pasteurella multocida</i> (152)	≤ 0,002 – 0,06	0,004	
<i>Streptococcus suis</i> (151)	0,06 – ≤ 16	0,5	
<b><u>Liellopi</u></b>			
<b>Mikroorganismi (izolēto mikroorganismu skaits)</b>	<b>MIK diapazons (µg/ml)</b>	<b>MIK<sub>90</sub> (µg/ml)</b>	
<i>Mannheimia haemolytica</i> (149)	≤ 0,002 – 0,12	0,015	
<i>Pasteurella multocida</i> (134)	≤ 0,002 – 0,015	0,004	
<i>Histophilussomni</i> (66)	≤ 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) (izolēto mikroorganismu skaits nagu puves gadījumos)	≤ 0,06 - 0,13	NN
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (izolēto mikroorganismu skaits akūta metrīta gadījumos)	≤ 0,03 – 0,06	NN

NN - nav noteikts.

Pašreiz EXCENEL Evo marķējumam NCCLS (Klīnisko laboratorijas standartu nacionālā komiteja/*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) iesaka šādas robežvērtības liellopu un cūku elpceļu patogēniem:

Zonas diametrs (mm)	MIK (µg/ml)	Interpretācija
≥21	≤ 2,0	(J) Jūtīgs
18 – 20	4,0	(V) Vidēji jutīgs
≤17	≥ 8,0	(R) Rezistents

Līdz šim govīm nav noteiktas nekādas ar nagu puvi, vai akūtu pēcdzemdību metritu saistītu patogēnu robežvērtības.

## 5.2. Farmakokinētiskie dati

Pēc ievadīšanas ceftiofūrs tiek ātri metabolizēts par defuroilceftiofūru - galveno aktīvo metabolītu. Defuroilceftiofūram ir ceftiofūram līdzīga pretmikrobā aktivitāte pret baktērijām, kuras dzīvniekiem izraisa elpceļu slimības. Aktīvais metabolīts atgriezeniski piesaistās plazmas proteīniem. Ar šiem proteīniem metabolīts tiek transportēts un koncentrējas infekcijas vietā, ir aktīvs un tāds paliek arī nekrotisko audu klātbūtnē.

Cūkām pēc vienas intramuskulāri ievadītas devas 3 mg/kg ķermeņa svara maksimālā koncentrācija plazmā  $11,8 \pm 1,67$  µg/ml tika sasniegta pēc 1 stundas; defuroilceftiofūra beigu eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) bija  $16,7 \pm 2,3$  stundas. Pēc ceftiofūra devas 3 mg/kg ķermeņa svara/dienā, ko ievadīja 3 dienas, nenovēroja nekādu defuroilceftiofūra uzkrāšanos organismā. Izdalījās galvenokārt ar urīnu (vairāk nekā 70%). Vidējais zāļu daudzums, kas tika reģenerēts no izkārnījumiem, bija apmēram 12-15%.

Pēc intramuskulāras ievadīšanas ceftiofūra biopieejamība ir pilnīga.

Liellopiem pēc vienas subkutāni ievadītas devas 1 mg/kg ķermeņa svara maksimālā koncentrācija plazmā  $12,85 \pm 1,11$  µg/ml tika sasniegta 2 stundu laikā pēc injekcijas. Veselām govīm maksimālā koncentrācija  $C_{max}$  of  $2,25 \pm 0,79$  µg/ml endometrijā pēc vienas ievadīšanas tika sasniegta  $5 \pm 2$  stundu laikā. Maksimālā koncentrācija, kas tika sasniegta veselas govus karunkulos un placentas lohijās, bija attiecīgi  $0,98 \pm 0,25$  µg/ml.

Defuroilceftiofūra beigu eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) liellopiem ir  $11,5 \pm 2,57$  stundas. Pēc ārstēšanas katru dienu, kas ilga vairāk nekā 5 dienas, nenovēroja nekādu uzkrāšanos organismā. Eliminācija notiek galvenokārt ar urīnu (vairāk nekā 55 %), 31% devas, tiek izvadīts ar izkārnījumiem.

Pēc subkutānas ievadīšanas ceftiofūra biopieejamība ir pilnīga.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 80  
Vidējās ķēdes triglicerīdi  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

### **6.3. Derīguma termiņš**

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 2 gadi.  
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 28 dienas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### **6.5. Tiešā iepakojuma veids un saturs**

Kartona kārba ar vienu 50, 100 vai 250 ml stikla flakonu (I.tipa).  
Kartona kārba ar desmit 50 vai 100 ml stikla flakoniem (I.tipa).

50 un 100 ml flakoniem ir hlorbutila aizbāznis un alumīnija aizslēgs ar plastmasas vāciņu.  
250 ml flakonam ir bromobutila aizbāznis un alumīnija aizslēgs ar noņemamu vāciņu.  
Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

### **6.6 Īpaši norādījumi neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai**

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Zoetis Belgium SA  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-La-Neuve  
Beļģija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

V/MRP/11/0055

## **9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 07/10/2011

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 30/09/2016

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

11/2017

## **RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZniecības, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS**

Recepšu veterinārās zāles.