

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Cadorex vet 300 mg/ml injektioneste, liuos

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Florfenikoli 300 mg

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, vaalean keltainen tai oljenvärisen, hieman paksuhko liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Naudat, lampaat, siat

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Naudat:

Florfenikolille herkkin bakteerien aiheuttamat sairaudet: Nautojen hengitystieinfektioiden hoitaminen, kun taudinaiheuttaja on *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* tai *Histophilus somni*

Lampaat:

Lampaiden hengitystieinfektioiden hoitaminen, kun taudin aiheuttaja on florfenikolille herkkä *Mannheimia haemolytica* tai *Pasteurella multocida*

Siat:

Sikojen akuuttien hengitystiesairauksien hoitaminen, kun taudin aiheuttaja on florfenikolille herkkä *Actinobacillus pleuropneumoniae* tai *Pasteurella multocida* -kanta

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää siitokseen tarkoitetuille aikuisille sonneille ja pässeille.

Ei saa käyttää siitokseen tarkoitetuille karjuille.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Suositusannosta ja suositeltua hoidon kestoa ei saa ylittää.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Lääkevalmiste ei sisällä antimikrobista säilytysainetta.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tuotteen turvallisuutta alle 7-viikkoisilla lampailla ei ole osoitettu.

Ei saa käyttää alle 2 kiloa painaville porsaille.

Tuotteen käytön tulee perustua herkkyysmäärittämiseen ottaen huomioon viralliset ja paikalliset mikrobilääkehoitoa koskevat määräykset.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Tuote saattaa aiheuttaa yliherkkyyttä.

Henkilöiden, joilla on tunnettu yliherkkyys florfenikolille tai propyleeniglykolille, tulee välttää kosketusta tuotteen kanssa.

Vahinkoinjektiota on varottava huolellisesti. Jos vahingossa injoiit itseesi tätä eläinlääkevalmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Vältettävä tuotteen joutumista iholle tai silmiin. Jos tuotetta joutuu iholle tai silmiin, huuhtelee alue välittömästi runsaalla määrällä puhdasta vettä.

Jos altistumisen jälkeen kehittyy oireita, kuten ihottumaa, on käännyttävä lääkärin puoleen ja näytettävä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet käytön jälkeen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Naudat:

Hoidon aikana saattaa esiintyä rehun kulutuksen vähenemistä ja ohimenevää ulosteiden pehmenemistä. Hoidetut eläimet toipuvat nopeasti ja täysin hoidon loputtua.

Tuotteen anto lihakseen tai ihon alle saattaa aiheuttaa pistokohtaan tulehdusmuutoksia, jotka kestävät 14 päivää.

Erittäin harvoissa tapauksissa naudoilla on raportoitu anafylaktista shokkia.

Lampaat:

Hoidon aikana saattaa ilmetä rehun kulutuksen vähenemistä. Hoidetut eläimet toipuvat nopeasti ja täysin hoidon loputtua.

Tuotteen anto lihakseen tai ihon alle saattaa aiheuttaa pistokohtaan tulehdusmuutoksia, jotka saattavat kestää 28 päivää. Tyypillisesti ne ovat lieviä ja ohimeneviä.

Siat:

Yleisesti havaittuja haittavaikutuksia ovat ohimenevä ripuli ja/tai perianaalinen ja rektaalinen punotus/ödeema, joita voi esiintyä 50 %:lla eläimistä. Näitä vaikutuksia saatetaan havaita viikon verran.

Kenttäolosuhteissa noin 30 %:lla hoidetuista sioista havaittiin kuumetta (40 °C), johon liittyi joko kohtalaista apeutta tai kohtalaista hengenahdistusta viikon tai pidemmän ajan kuluttua toisesta annostuksesta.

Korkeintaan 5 päivää kestävä, ohimenevä turvotusta voi ilmetä injektio kohdassa. Tulehdusmuutoksia saatetaan havaita injektio kohdassa jopa 28 päivän ajan.

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Koe-eläintutkimuksissa ei ole todettu viitteitä florfenikolin alkio- tai sikiötöksisyydestä.

Nauta ja lamma

Florfenikolin vaikutusta nautojen ja lampaiden lisääntymiskykyyn ja tiineyteen ei ole arvioitu. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Sika

Tuotteen turvallisuutta emakoille tiineyden ja imetyksen aikana ei ole osoitettu. Tuotetta ei saa käyttää tiineyden ja imetyksen aikana.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

4.9 Annostus ja antotapa

Hoitoon

Naudat:

Lihakseen: 20 mg florfenikolia painokiloa kohti (vastaa 1 ml/15 kg) annetaan 16 G:n neulalla kahdesti 48 tunnin välein.

Ihon alle: 40 mg florfenikolia painokiloa kohti (vastaa 2 ml/15 kg) annetaan 16 G:n neulalla kerran. Yhteen pistokohtaan annettava määrä ei saa ylittää 10 ml:a.

Injektio tulee antaa vain kaulaan.

Lampaat:

20 mg florfenikolia painokiloa kohti (vastaa 1 ml/15 kg) annetaan injektiona lihakseen päivittäin kolmena päivänä peräkkäin. Yhteen pistokohtaan annettava määrä ei saa ylittää 4 ml:a.

Farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että plasman keskimääräiset pitoisuudet pysyivät MIC₉₀-arvon (1 µg/ml) yläpuolella jopa 18 tuntia tuotteen suositusannoksen antamisen jälkeen. Saadut esikliniset tiedot tukevat suositeltua annosväliä (24 tuntia) kohdepatogeneille, joiden MIC-arvot ovat korkeintaan 1 µg/ml.

Siat:

15 mg florfenikolia painokiloa kohti (vastaa 1 ml/20 kg) annetaan injektiona niskalihakseen 16 G neulaa käyttäen kahdesti 48 tunnin välein.

Yhteen pistokohtaan annettava määrä ei saa ylittää 3 ml:a.

Lihasinjektiota käytettäessä on suositeltavaa hoitaa eläimet taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoitovaste 48 tunnin kuluessa toisesta injektioista. Jos hengitystiesairauden kliinisiä oireita havaitaan vielä 48 tunnin kuluttua viimeisestä injektioista, on siirryttävä toisen valmistemuodon tai toisen antibiootin käyttöön ja jatkettava hoitoa, kunnes kliiniset oireet ovat hävinneet.

Pyyhi kumitulppa ennen jokaisen annoksen ottamista. Käytä kuivaa, steriiliä neulaa ja ruiskua.

Eläimen paino on arvioitava mahdollisimman tarkasti, jotta varmistetaan oikea annostus ja vältetään aliannostus.

Koska pullon kumitulpan saa lävistää korkeintaan 25 kertaa, käyttäjän pitää valita sopiva pullokoko hoidettavan eläinlajin mukaan. Eläinryhmiä hoidettaessa käytä lääkkeenottokanyyliä, joka on pistetty pullon kumitulppaan, jotta vältät liialliset kumitulpan lävistämiset. Lääkkeenottokanyyli pitää poistaa hoidon antamisen jälkeen.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Naudoilla saattaa hoidon aikana ilmetä rehunkulutuksen vähenemistä ja ohimenevää ulosteiden pehmenemistä. Hoidetut eläimet toipuvat nopeasti ja täysin hoidon loputtua.

Kun lampaille annettiin valmistetta suositukseen nähden vähintään kolminkertainen annos, havaittiin ohimenevä rehun ja veden kulutuksen vähentyminen. Muita havaittuja toissijaisia oireita olivat mm. lisääntynyt uneliaisuus ja laihtuminen sekä löysät ulosteet.

Pään kallistumista on havaittu suositukseen nähden viisinkertaisen annoksen antamisen jälkeen, minkä arvellaan olevan injektiokohdan ärsyyntymisen aiheuttamaa.

Kun sioille annettiin valmistetta suositukseen nähden vähintään kolminkertainen annos, havaittiin ruokahalun vähentymistä, nestevajausta ja painonnousun hidastumista.

Kun valmistetta annettiin suositukseen nähden vähintään viisinkertainen annos, havaittiin myös oksentelua.

4.11 Varo aika

Naudat:

Teurastus:	Lihakseen annettuna (20 mg/kg kahdesti):	30 päivää
	Ihon alle annettuna (40 mg/kg kerta-annos):	44 päivää

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää tiineille eläimille, joiden maitoa aiotaan käyttää elintarvikkeeksi.

Lampaat:

Teurastus:	Lihakseen annettuna:	39 päivää
------------	----------------------	-----------

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää tiineille eläimille, joiden maitoa aiotaan käyttää elintarvikkeeksi.

Siat:

Teurastus:	Lihakseen annettuna:	18 päivää
------------	----------------------	-----------

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset bakteerilääkkeet (amfenikolit)

ATCvet-koodi: QJ01BA90

5.1 Farmakodynamiikka

Florfenikoli on synteettinen laajakirjainen antibiootti, joka tehoaa useimpiin kotieläimistä eristettyihin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin. Florfenikoli inhiboi proteiinisynteesiä ribosomitasolla, ja se on bakteriostaattinen. Laboratoriokokeissa on osoitettu, että florfenikoli tehoaa lampaiden ja nautojen hengitystiesairauksissa yleisimmin eristettyihin bakteereihin, kuten *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja naudoilla *Histophilus somni*.

Florfenikolia on pidetty bakteriostaattisena, mutta florfenikolilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että sillä on bakterisidistä vaikutusta *Mannheimia haemolytica*-, *Pasteurella multocida*- ja *Histophilus somni*-bakteereihin.

Florfenikoliresistenssin mekanismeissa on mukana spesifisiä ja epäspesifisiä lääkeaineiden kuljettajia sekä RNA-metyylitransferaaseja. Yleisesti spesifiset effluksiproteiinit antavat korkeammat resistenssitason kuin moneen lääkkeeseen vaikuttavat effluksiproteiinit. Florfenikoliresistenssi välittyy useiden geenien (myös floR-geenin) kautta. Resistenssi florfenikolille ja muille mikrobilääkkeille on ensiksi havaittu bakteerin *Photobacterium damsela* subsp. *Piscida* plasmidissa, sitten osana moniresistenssiä välittävää kromosomaalista geeniklusteria bakteereissa *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* ja serovar *Agona*, mutta myös *E. coli* moniresistenssiplasmideissa. Samanaikaista resistenssiä kolmannen polven kefalosporiineille on havaittu hengitysteiden ja ruuansulatuskanavan *E. coli*lla.

Nauoilla 99 % *P. multocida* -isolaateista (n=156) ja 98 % *M. haemolytica* -isolaateista (n=109) oli herkkä florfenikolille (kannat eristettiin Ranskassa 2012).

Lampailla 99 % *M. haemolytica* -isolaateista (n=71) oli herkkä florfenikolille (kannat eristettiin Ranskassa 2012).

Sioilla 99 % *A. pleuropneumoniae* -isolaateista (n=159) ja 99 % *P. multocida* -isolaateista (n=150) oli herkkiä florfenikolille (kannat eristettiin Ranskassa 2012).

Florfenikolin MIC₉₀-arvot nautojen ja sikojen hengityspatogeenia vastaan

Mikro-organismi	MIC ₉₀ (µg/ml)
Naudat	
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2
<i>Pasteurella multocida</i>	1
Siat	
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0,5

Organismit eristettiin nautojen ja sikojen kliinisistä hengitysteiden sairaustapauksista Tsekin tasavallassa ja Saksassa vuosina 2007–2011.

CLSI:n raja-arvot: S ≤ 2 µg/ml, I = 4 µg/ml ja R ≥ 8 µg/ml.

5.2 Farmakokineetiikka

Naudat:

Naudoilla tehokas pitoisuus säilyy veressä 48 tuntia lihakseen annetun 20 mg/kg ohjeannoksen jälkeen. Keskimääräinen seerumin huippupitoisuus (C_{max}) 3,37 µg/ml saavutetaan 3,3 tuntia (T_{max}) annostelun jälkeen. Seerumin keskimääräinen pitoisuus 24 tuntia annoksen antamisen jälkeen oli 0,77 µg/ml.

Ihon alle annettu suositusannos 40 mg/kg ylläpitää naudoilla tehokkaan pitoisuuden veressä (eli yli tärkeimpien hengitystiepatogeenien MIC_{90:n}) 63 tunnin ajan. Seerumin huippupitoisuus (C_{max}) noin 5 µg/ml saavutetaan noin 5,3 tuntia (T_{max}) annostelun jälkeen. Seerumin keskimääräinen pitoisuus 24 tuntia annoksen antamisen jälkeen oli noin 2 µg/ml.

Eliminaation puoliintumisajan harmoninen keskiarvo oli 18,3 tuntia.

Lampaat:

Keskimääräinen seerumin huippupitoisuus 10,0 µg/ml saavutetaan 1 tunnin kuluttua ensimmäisestä lihakseen annetusta florfenikoliannoksesta (20 mg/kg). Kolmannen lihakseen annetun annoksen jälkeen seerumin huippupitoisuus 11,3 µg/ml saavutetaan 1,5 tunnissa. Eliminaation puoliintumisajan arvioitiin olevan 13,76 ± 6,42 t. Biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Siat:

Seerumin huippupitoisuus 3,8–13,6 µg/ml saavutetaan 1,4 tunnin kuluttua ensimmäisestä florfenikolin lihasinjektiosta ja pitoisuudet laskevat puoliintumisajan ollessa 3,6 tuntia. Toisen lihakseen annetun annoksen jälkeen seerumin huippupitoisuus, 3,7–3,8 µg/ml, saavutetaan 1,8 tunnissa. Seerumin pitoisuudet putoavat alle 1 µg/ml:n, joka on sian kohdepatogeenien MIC₉₀, 12–24 tuntia lihasinjektion jälkeen. Florfenikolin pitoisuudet keuhkokudoksessa heijastavat plasman pitoisuuksia; keuhkokudoksen ja plasman pitoisuussuhde on noin 1.

Sioille lihakseen annettu florfenikoli erittyy nopeasti pääasiassa virtsaan. Florfenikoli metaboloituu suurelta osin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

N-metyylipyrrolidoni

Propyleeniglykoli
Makrogoli 300

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 päivää

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 30 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

100 ml:n polypropyleenipullo, joka on suljettu bromobutyylimistä valmistetulla tulpalla ja alumiinisella repäistävällä korkilla tai alumiini-/muovisuojakorkilla.

250 ml:n polypropyleenipullo, joka on suljettu bromobutyylimistä valmistetulla tulpalla ja alumiini-/muovisuojakorkilla.

Pakkauskoost:

Yksi 100 ml:n pullo pahvilaatikossa

Yksi 250 ml:n pullo pahvilaatikossa

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LIVISTO Int'l, S.L.

Av. Universitat Autònoma, 29

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona (Espanja)

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34953

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.10.2017

MYyntiÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KäYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO