

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CEPRAVIN DC 250 mg intramamární suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 aplikátor (3 g) obsahuje:

Léčivá látka:

Cefalonium (ut dihydricum) 250 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intramamární suspenze

Bílá až žlutohnědá suspenze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Dojnice v období stání na sucho

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba subklinických infekcí a profylaxe nových infekcí u krav v období zaprahnutí způsobených následujícími druhy mikroorganismů v případě jejich citlivosti k cefaloniu:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. a *Trueperella (Arcanobacterium) pyogenes*.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat u krav v laktaci.

Nepoužívat u krav se známou přecitlivělostí k cefalosporinovým a jiným beta-laktamovým antibiotikům.

4.4 Zvláštní upozornění

Nejsou.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Neohýbat trysku a nekontaminovat ji.

Přípravek by měl být použit na základě výsledků testů citlivosti bakterií izolovaných ze vzorků mléka zvířat. Není-li to možné, terapie musí vycházet z místních (na úrovni regionu, farmy) epizootologických informací o citlivosti cílových bakterií.

Použití přípravku v rozporu s pokyny v souhrnu údajů o přípravku může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k cefaloniu a může snížit účinnost léčby jinými beta-laktamy.

Při použití přípravku, v rámci postupu pro zaprahování pravidelně revidovaném veterinárním lékařem, je nutno vzít v úvahu oficiální a místní antibiotickou politiku.

Až do konce ochranné lhůty pro mléko, s výjimkou kolostrální fáze, je nutno se vyhnout krmení telat mlékem obsahujícím rezidua cefalonina, protože může selektovat bakterie rezistentní k antimikrobikům (např. produkující beta-laktamázy).

Účinnost přípravku byla stanovena pouze proti patogenům citlivým k léčivé látce (viz bod 4.2). Po zasušení se proto mohou objevit vážné akutní mastitidy (potencionálně fatální), způsobené jinými druhy patogenů, především *Pseudomonas aeruginosa*. Riziko jejich vzniku může být sníženo důkladným respektováním postupů správné hygienické praxe.

Mléko od léčených krav je možno použít k lidskému konzumu po uplynutí 54 dnů plus 96 hodin po aplikaci v případě délky zaprahlosti kratší než 54 dnů. V případě zaprahlosti 54 dnů a delší, lze mléko použít po 96 hodinách. U krav, které trpí hypokalcemií by mělo být mléko vyraženo po delší dobu. Jestliže je přípravek použit u jalovic během jejich první gravidity, platí stejná opatření jako u krav; infuze nemají být podány později než 54 dnů před otelením a mléko musí být vyraženo 96 hodin po otelení.

Je nepravděpodobné, že by antibiotická léčba sama o sobě mohla být zárukou potlačení letních mastitid a proto je nutno realizovat další opatření jako součást běžné praxe:

- praktikovat některý ze způsobů potlačení výskytu much
- vyhnout se pasení skotu na mokřích nebo zalesněných oblastech, o kterých je známo, že jsou spojeny s výskytem letních mastitid
- postinfuzní ošetření struků krav a jalovic
- včasné ošetření poranění nebo ran, neboť tyto přitahují hmyz
- farmy s nezvladatelnými problémy by měly uvážit změnu programu telení, aby se vyhnuly riziku během letních měsíců

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Peniciliny a cefalosporiny mohou vyvolat senzibilizaci po injekci, inhalaci, požití či kontaktu s kůží. Senzitivita na penicilin může vést ke zkřížené senzitivě na cefalosporiny a naopak. Jen zřídka mohou být tyto alergické reakce vážné. Lidé se známou přecitlivělostí by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Jestliže se u vás objeví postkontaminační symptomy, vyrážky, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte lékaři toto varování. Pocení v obličeji, na rtech a v oblasti očí nebo problémy s dýcháním jsou určujícími symptomy a vyžadují urychlené lékařské ošetření.

Po použití si opláchněte ruce.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Nejsou známy.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Přípravek Cepravin DC je určen pro užití během posledního trimestru gravidity u krav v zaprahnutí. Přípravek nemá nežádoucí účinek na plod.

Cepravin DC nesmí být použit u krav v laktaci.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nejsou známy.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Intramamární podání.

Obsah jednoho aplikátoru se použije do strukového kanálku každé čtvrtě bezprostředně po posledním dojení. Před aplikací struk očistěte a dezinfikujte.

Možnost 1: Použití s krátkou tryskou

Držte válec aplikátoru pevně v jedné ruce, jemně s ním točte a tahem v jedné rovině odstraňte vrchní část kloboučku po dělicí značku (spodní část kloboučku zůstává na trysce).

Neohýbejte trysku. Nekontaminujte trysku.

Možnost 2: Použití s dlouhou tryskou

Držte válec aplikátoru pevně v jedné ruce, jemně s ním točte a tahem v jedné rovině odstraňte celý klobouček. Neohýbejte trysku. Nekontaminujte trysku.

Vsuňte trysku do strukového kanálku a aplikujte rovnoměrným tlakem na píst, dokud celá dávka není vytlačena. Držte konec struky v jedné ruce, druhou rukou jej jemně masírujte směrem vzhůru, aby se podpořilo rozptýlení antibiotika ve čtvrti.

Nakonec ponořte struky do přípravku na ošetření struků.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Opakované podání u skotu po 3 následující dny nevyvolalo žádné nežádoucí účinky.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Maso: Bez ochranných lhůt.

Mléko: 96 hodin po otelení, v případě zaprahlosti 54 dnů a delší.

Mléko: 54 dnů plus 96 hodin po ukončení léčby, pokud je délka zaprahlosti kratší než 54 dnů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Beta-laktamová antibiotika pro intramamární použití,
ATCvet kód: QJ51DB90

Cepravin DC je intramamární, dlouhodobě působící suspenze obsahující cefalonium dihydrát, semisyntetické cefalosporinové antibiotikum. Svým složením zajistí dlouhodobou přítomnost účinných hladin antibiotika v zaprahlém vemeni.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Cefalosporiny jsou skupina látek, které jsou podobné svou chemickou strukturou penicilinům.

Hlavní rozdíl spočívá v tom, že peniciliny tvoří základní beta-laktamový kruh sloučený s dihydrothiazinovým kruhem a cefalosporiny beta-laktamový kruh sloučený s thiazolidonovým kruhem. Obě tyto skupiny antibiotik jsou společně označovány jako beta-laktamy. Jak cefalosporiny, tak peniciliny usmrcují citlivé bakterie a způsob účinku jednotlivých antibiotik obou skupin je stejný, zasahují do syntézy buněčné stěny bakterií.

Buněčná stěna je nezbytná pro normální růst a vývoj bakterií. Peptidoglykan je heteropolymerní složka buněčné stěny, které dodává pevnost. Peptidoglykan je složen z řetězců, které jsou lineárními strukturami dvou alternativních amino cukrů (N – acetylglukosaminové a N – acetylmuramové kyseliny), které jsou spojeny peptidovými řetězci. Cefalonium a další beta-laktamy způsobují inhibici enzymu transpeptidázy, která obvykle následuje po interakci s penicilin vázajícím proteinem (PBP). Výše uvedený enzym se uplatňuje v konečném stupni syntézy peptidoglykanů. Tato inhibice syntézy buněčné stěny má za následek vznik nestabilních forem bakterií během jejich reprodukce a zánik těchto forem. Proto jsou tato antibiotika svým způsobem účinku baktericidní. Beta-laktamová antibiotika nemohou zabíjet nebo dokonce inhibovat všechny bakterie, protože existují různé způsoby, kterými se bakterie stávají rezistentní. Tyto mechanismy rezistence zahrnují necitlivé penicilin vázající proteiny (PBP_s), nedostatečnou penetraci antibiotik do místa účinku a produkci beta-laktamázy (zejména cefalosporinázy a beta-laktamázy s rozšířeným spektrem účinku (ESBL)). beta-laktamázy hydrolyzují beta-laktamový kruh za vzniku inaktivního derivátu. Cefalosporiny jsou obecně necitlivé k účinku penicilinázy, zejména ve srovnání s peniciliny, ampiciliny nebo amoxicilem.

Peniciliny a cefalosporiny mají vysoký terapeutický index u zvířat i lidí. Příčina tohoto pravděpodobně spočívá v jejich vysoce specifickém účinku při napadnutí buněčné stěny bakterie. Protože savčí buňky nemají vnější buněčnou stěnu jako bakterie, nemají beta-laktamy vliv na dělení savčích buněk. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem cefalosporinů je hypersenzitivní reakce, která se ve většině případů manifestuje jako makulopapulózní kožní vyrážky po několika dnech léčby. Tyto

mohou být provázeny eosinofilií a horečkou. Cefalosporiny způsobují zřídka anafylaktickou reakci. Nejsou dostupná specifická data o vlivu cefalonium u lidí. Cefalonium je širokospektrální cefalosporinové antibiotikum, které má baktericidní účinky vůči většině organismů spojených s bovinními mastitidami. Antibakteriální aktivita není oslabena v přítomnosti mléka. Cefalonium je účinné vůči beta-laktamáza negativním a vybraným beta-laktamáza pozitivním organismům (vyjma kmenů tvořících cefalosporinázy a beta-laktamázy s rozšířeným spektrem účinku (ESBL)):

<i>Trueperella (Arcanobacterium) pyogenes</i>	<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Proteus</i> spp.	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
Penicilin resistantní kmeny <i>Staphylococcus aureus</i>	

Účinné hladiny cefalonium jsou udržovány ve většině čtvrtí po dobu 10 týdnů po infuzi Cepravin DC. U skotu léčeného přípravkem Cepravin DC je nižší výskyt infekcí *Streptococcus uberis* v období zaprahnutí a bezprostředně po otelení, doprovázený nižším počtem somatických buněk.

5.2 Farmakokinetické údaje

Nebyly provedeny studie farmakokinetiky cefalonium v séru, není tedy znám poločas eliminace. Některé práce u psů ukázaly, že látka je absorbována po perorální aplikaci.

Farmakokinetika cefalonium u cílových druhů zvířat byla sledována pouze po intramamární aplikaci. Studie byly původně prováděny s přípravkem Cepravin DC obsahujícím radioaktivně neznačené cefalonium. Přítomnost cefalonium popř. jeho biologicky aktivních metabolitů byla detekována v moči nebo séru pomocí mikrobiologické zkoušky.

Tyto originální studie byly doplněny o novou studii užívající cefalonium značené radioaktivním C 14 zapracované do složení přípravku Cepravin DC.

Sérum, moč, trus, tkáň a mléko byly zkoušeny na přítomnost radiochemického obsahu. Závěr ukázal, že cefalonium bylo ve velkém rozsahu, ale pomalu absorbováno z vemene a vyloučeno primárně močí. 7-13% radioaktivní látky bylo vyloučeno močí každé první 3 dny po aplikaci, zatím co denní exkrece ve feces byla ve stejné době <1%.

Průměrné koncentrace látky značené radioizotopem v krvi zůstává neměnná 10 dnů po aplikaci, což se shoduje s nízkou, ale prolongovanou absorpcí cefalonium z vemene. Plazmatické hladiny radioaktivní látky byly celkově vyšší než hladiny zjištěné v krvi, indikující tak omezený vstup cefalonium a jeho metabolitů do krve.

Závěr práce s radioaktivní látkou potvrzuje výsledky předchozí práce. V těchto 2 studiích byl aplikován přípravek Cepravin DC jako 1 infuze 4 a 2 kravám. V jedné ze studií byly podávány 2 dalším kravám opakovaně infuze přípravku po 3 dny. Účinnost antibiotik byla detekována v moči v koncentracích, které indikovaly rychlou signifikantní absorpci z vemene. Absorpce a eliminace cefalonium a jeho metabolitů byla nicméně rychlejší ve starších studiích.

Údaje o farmakokinetice cefalonium u lidí nejsou. Nicméně, cefalonium je strukturálně příbuzné cefaloridinu, rozdíl je pouze v přítomnosti karbamoylové skupiny v para-poloze pyridinového kruhu. Cefaloridin je používán u lidí a je podáván parenterální cestou. Poločas eliminace je asi 1-1,5 hod. a jen přibližně 20% je vázáno na plazmatické bílkoviny. Je uváděna nízká absorpce po perorální aplikaci.

Díky podobné struktuře má cefalonium pravděpodobně obdobné vlastnosti.

Většina cefalosporinů je u lidí i laboratorních zvířat eliminována v nezměněné podobě močí. Proto je velmi pravděpodobné, že většina radioaktivní látky v moči brzy po podání bude přítomna v podobě nezměněného cefalonium. Nicméně závěry z nových studií u krav ukazují, že výše uvedené skutečnosti se netýkají mléka. U časného dojení po otelení představuje koncentrace cefalonium v mléce pouze malý podíl celkového radioaktivního rezidua. Toto ukazuje, že jakýkoliv metabolismus/degradace se odehrává ve vemeni. Byly analyzovány koncentrace cefalonium ve vzorcích mléka, které byly vyšetřovány také na mikrobiologická rezidua za využití validované metody. Bylo zjištěno, že metabolity/degradační produkty nemají antibiotickou účinnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aluminium distearát
Tekutý parafin

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu je 3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25° C.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

PE aplikátor s červeným ochranným kloboučkem s možností použití krátké nebo dlouhé trysky, baleno po 20 kusech do papírové skládačky.
Velikost balení: 20 x 3 g

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pochází z tohoto přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Intervet International B.V.
Wim de Kórverstraat 35
5831 AN Boxmeer
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/037/98-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.5.1998, 11. 11. 2005, 9.5.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Říjen 2020

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.