

עלון לצרכן לתכשיר וטרנירי

התרופה משווקת על פי מרשם רופא וטוירי בלבד לשימוש בבעלי חיים בלבד

- שם התרופה הווטרנירית, צורתה וחוזקה**
אקסנל RTU פלואיד וטרנירי תרחיף להורקה תוך שרירית ותת עורית

2. חומר פעיל

צפטיופור (כהידרוכלוריד) 50 מ"ג/מ"ל

Ceftiofur (as hydrochloride) 50 mg/ml
רשימת החומרים הבלתי פעילים בסעיף 13.

3. למה מיועדת התרופה?

לטיפול בדלקות הנגרמות על ידי חיידקים הרגישים לצפטיופור.

בחזירים

לטיפול במחלות חיידקיות של מערכת הנשימה הנגרמות על ידי:

Pasteurella multocida, *Actinobacillus pleuropneumoniae*
ו- *Streptococcus suis*.

בבקר

לטיפול במחלות חיידקיות של מערכת הנשימה הנגרמות על ידי:

Mannheimia haemolytica (*Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*
ו- *Histophilus somni* (former *Haemophilus somnus*).

לטיפול נצפו תגובות אחרת הורוקה כגון קישיון ונפיחות לאחר הורקה הנגרמת חריפה הנגרמת על ידי:

Fusobacterium necrophorum ו- *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

לטיפול במרכיב החיידקי של דלקת רחם לאחר המלטה (Post Partum Metritis), תוך עשרה ימים מההמלטה, הנגרמת על ידי:

Arcanobacterium pyogenes, *Arcanobacterium coli* ו- *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, הרגישים לצפטיופור. במקרים בהם טיפול בנוגד חיידקים אחר נכשל.

קבוצה תרפויטית:

אנטיבakterיאליים לשימוש סיסטמי. צפלוספורינים מדור שלישי.

4. התוויות נגד

אין להשתמש במידה ויש לבעלי החיים רגישות ידועה לצפטיופור ולאנטיביוטיקות אחרות ממשפחת הבטא-לקטאמים.

אין להוריק לזרוד.

אין להשתמש במידה וקיימת עמידות לצפלוספורינים או בטא-לקטאמים אחרים.

אין להשתמש בעופות (כולל מטילות), על מנת להמנע מהפצת זנים העמידים לתכשיר בבני אדם.

5. תופעות לוואי

תגובות של רגישות יתר עלולות להופיע ללא קשר למינון. תגובות אלרגיות (כגון: תגובות עוריות או אנפילקסיס) דוחו במקרים נדירים מאד (פחות מחיה אחת מתוך 10,000 חיות. כולל דיווחים מבודדים).

בחזירים, תגובות קלות באתר הורוקה כגון: שינוי צבע של רקמת החיבור או השומן נצפו במקרים נדירים מאד עד 20 ימים לאחר ההורוקה.

בבקר נצפו תגובות אחרת הורוקה כגון קישיון ונפיחות לאחר הורקה תת עורית. דלקת כרונית קלה עד בינונית באתר ההורוקה צפתה ברוב החיות עד 42 ימים לאחר ההורוקה. תגובות באתר הורוקה דוחו ממחקרי שטח במקרים נדירים מאד.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שממצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות **www.health.gov.il** או **על ידי ניכסה לקישור:**

https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il

6. חיות מטרה

בקר, חזירים

7. צורת המתן והמינון

תרחיף להורקה תוך שרירית ותת עורית.

חזירים

3 מ"ג/ק"ג משקל גוף/יום של צפטיופור למשך שלושה ימים במתן תוך שרירי, כלומר 16 ק"ג משקל גוף בכל הורקה.

אין להוריק יותר מ- 4 מ"ל לאתר הורקה אחד.

בקר

מחלות נשימה: 1 מ"ג/ק"ג משקל גוף/יום של צפטיופור למשך שלושה עד חמישה ימים במתן תת עורי, כלומר 1 מ"ל ל- 50 ק"ג משקל גוף בכל הורקה.

מחלת ריקבון הטלף חריפה: 1 מ"ג/ק"ג משקל גוף/יום למשך שלושה ימים במתן תת עורי, כלומר 1 מ"ל ל- 50 ק"ג משקל גוף בכל הורקה.

לטיפול בדלקת רחם חריפה לאחר המלטה, במהלך עשרת הימים מההמלטה: 1 מ"ג/ק"ג משקל גוף/יום למשך חמישה ימים עוקבים במתן תת עורי, כלומר 1 מ"ל ל- 50 ק"ג משקל גוף בכל הורקה.

אין להוריק יותר מ- 13 מ"ל לאתר הורקה אחד.

זריקות עוקבות יש להוריק במקומות שונים.

ניתן לנקב בקבוקן של 100 מ"ל לכל היתר 50 פעמים. אחרת מומלץ להשתמש במקרה רב-מנתי.

במקרה של דלקת רחם חריפה לאחר המלטה יתכן ויהיה צורך במתן טיפול תומך נוסף.

8. אופן השימוש בתכשיר

לפני השימוש, יש לנער את הבקבוק בחוזקה למשך עד 60 שניות או עד שהתרחיף נראה משוחרר היטב.

על מנת להשיב את המינון הכתוב, יש לקבוע את משקל החיה באופן מדוייק ככל שניתן כדי להמנע מתת מינון.

9. זמן המתנה

חזירים: 2 ימים

בקר: 6 ימים לבשר

0 שעות לחלב

10. אזהרות

• **אזהרות מיוחדות הנוגעות לבטיחות השימוש בתרופה בבעלי חיים**

יש לנער היטב את הבקבוק טרם השימוש על מנת לשחרר את התרחיף.

במידה מרתחשת תגובה אלרגית, יש להפסיק את הטיפול.

אקסנל RTU פלואיד וטרנירי מיועד עבור זנים עמידים של חיידקים כגון חיידקים המכילים בטא-לאקטמוזום רחבות טווח (ESBL). הפצה של אותם זנים (דוג' דרך המזון) עלולה לסכן בריאות של בני אדם, על כן יש להשתמש בתכשיר לאחר שלט הושגה תגובה קלינית מספקית, או שלא צפיה להתקבל תגובה מספקת (במקרים אקוטיים בהם דרוש טיפול מיידי ללא אבחנה בקטרילוגית) לאנטיביוטיקות צרות טווח המשמשות כקו ראשון. שימוש עדיף, ובין השאר שימוש שלא על פי הכתוב בעלון, עלול להגביר את שכילות זני החיידקים העמידים לאקסנל RTU פלואיד וטרנירי. במידה וביתן, יש להשתמש בתכשיר רק בעקבות בדיקת רגישות.

אין להשתמש באופן מנעתי לאחר עצירת שליו.

התכשיר מיועד לשימוש עבור חיות בודדות. אין להשתמש בתכשיר באופן מניעתי, או כחלק מתכנית בריאות העדר. השימוש בקבוצות של חיות צריך להיות מוגבל רק להתפרצויות ממושכות של המחלה, על פי תנאי השימוש המאושרים.

• **אזהרות מיוחדות הנוגעות לבטיחות האדם המטפל בתכשיר**

הורוקה, שאיפה, בליעה או מגע בעור של פניצילינים וצפלוספורינים עלולים לגרום לרגישות יתר (תגובה אלרגית). רגישות יתר לפניצילינים עלולה לגרום לרגישות צולבת עם צפלוספורינים ולהיפך. תגובות אלרגיות לחומרים אלו עלולות להיות חמורות.

אין לבוא במגע עם התכשיר אם ידועה לך רגישות, או אם נאמר לך לא לעבוד עם הכנות אלו.

במידה והינך מפתח/ת סתמינים כגון פריחה בעור לאחר חשיפה לתכשיר, יש לפנות לקבלת עזרה רפואית, ולהציג בפני הרופא את האזהרה שלעיל. סתמינים חמורים יותר כגון נפיחות בפנים, שפתיים או עיניים או קשיי נשימה מצריכים טיפול רפואי דחוף.

יש לשטוף ידיים בתום השימוש.

• **הריון והנקה**

למרות שמחקרים על חיות מעבדה לא הראו אפקט טרטוגני, הפלה או השפעה על הפוריות, בטוחות התכשיר מבחינת הפוריות לא נבדקה על פרות או חזירות הרות.

על הווטרנר להשתמש בתכשיר רק על סמך הערכת יעילות מול סיכון.

• **תגובות עם תרופות אחרות.** וסוגים אחרים של אינטראקציות

התכונות הבקטריוצידיות של בטא-לקטאמים מנוטרלות במהלך שימוש בו מעני מי אנטיביוטיקות בקטריוסטטיות (כגון: מאקרוליידים, סולפונאמידים ונטראציקלינים).

אמינוגליקוזידים עלולים להגביר את השפעת הצפלוספורינים.

• **מינון יתר**

הרעילות הנמוכה של צפטיופור בחזירים הודגמה בעת מתן של צפטיופור סודיום במינון הגבוה פי 8 מהמינון היומי המומלץ במתן תוך שרירי, למשך 15 ימים.

בבקר לא נצפתה הרעלות סיסטמית לאחר מינון יתר של התשיר בהורקה.

• **אי התמצה**

בהעדר מחקרים על התאמה, אין לערבב את התכשיר עם תכשירים וטרניריים אחרים.

11. הוראות אחסון

אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (**exp. Date**). המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

חיי המדף לאחר הפתיחה הראשונה: 30 ימים.

שמור הרחק מהישג ידם של ילדים.

יש לאחסן מתחת ל- 25°C.

12.הוראות דברר השמדת התכשיר/שאריות התכשיר בתום השימוש

כל תכשיר וטרנירי רפואי שלא השתמשו בו או כל חומר מיותר שהתקבל משימוש במוצר וטרנירי רפואי יש להשמד כפסולת רעילה, אין להשליך לביוב.

13. מידע נוסף

• **פרמקודינמיקה**

צפטיופור הוא דור חדש ממשפחת הצפלוספורינים, הפעיל נגד חיידקים גראם חיוביים וגראם שליליים רבים. צפטיופור מעכב את בניית דופן תא החיידק ועל כן בעל תכונות בקטרוצידיות.

תרופות ממשפחת בטא-לקטאמים (β-lactams) פועלות במנגנון של פגיעה בבניית דופן התא החיידקי. בניית הדופן תלויה באיזומים הנקראים חלבונים קושרי פניצילין (PBP's). חיידקים מפתחים עמידות לצפלוספורינים בארבעת המנגונים העיקריים הבאים: 1) שינוי או הוספת PBP's, שאינם רגישים לבטא-לקטאמים, שבדרך כלל יעילים. 2) שינוי בחדירות התא לבטא-לקטאמים. 3) יצור בטא-לאקטמאזות שמבקעות את הטבעת הבטא-לאקטמית של המולקולה, או 4) הוצאה אקטיבית של התכשיר.

חלק מהבטא-לקטמאזות שהתגלו בחיידקי מעי גראם שליליים יכולות להעלות ערכי MIC ברמות מסוימות לצפלוספורינים מהדור השלישי והרביעי, כמו גם לפניצילינים, אמפיצילינים, שילובים עם מעכבי בטא-לקטאמים, וצפלוספורינים מדור ראשון ושני.

צפטיופור פעיל כנגד החיידקים הבאים, המעורבים במחלות נשימה בחזירים:
Pasteurella multocida, ***Pasteurella pleuropneumoniae***, ***Actinobacillus pleuropneumoniae*** ו- ***Streptococcus suis***.

Bordetella bronchiseptica אינו רגיש לצפטיופור.

בנוסף, התכשיר פעיל כנגד חיידקים המעורבים במחלות בדרכי הנשימה של בקר:

Pasteurella multocida

Mannheimia haemolytica (former ***Pasteurella haemolytica***)

Histophilus somni (former ***Haemophilus somnus***);

חיידקים המעורבים במחלת ריקבון הטלף (*interdigital necrobacillosis*) בבקר:

Fusobacterium necrophorum

Porphyromonas asaccharolytica (***Bacteroides melaninogenicus***);

וחיידקים הקשורים לדלקת רחם חריפה לאחר המלטה

(**metritis** [**post partum**] (**post partum**)) בבקר:

Escherichia coli

Arcanobacterium pyogenes

Fusobacterium necrophorum

הריכוזים המינימליים לעיכוב (MIC) הבאים נקבעו עבור צפטיופור בביודיום שנערכו באירופה של חיידקי מטרה, שבודדו מחיות חולות:

חזירים		
	MIC range (µg/ml)	MIC₅₀ (µg/ml)
Organism (number of isolates)		
<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
בקר		
	MIC range (µg/ml)	MIC₅₀ (µg/ml)
Organism (number of isolates)		
<i>Mannheimia haemolytica</i> (149)	≤0.002 - 0.12	0.015
<i>Pasteurella multocida</i> (134)	≤0.002 - 0.015	0.004
<i>Histophilus somni</i> (66)	≤0.002 - 0.008	0.004
<i>Trupereella pyogenes</i> (35)	0.25 - 4	2
<i>Escherichia coli</i> (209)	0.13 - 2	0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (<i>isolates from cases of foot rot</i>)	≤0.06 - 0.13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (<i>isolates from cases of acute metritis</i>)	≤0.03 - 0.06	ND
ND: not determined.		

נקודות עצירת הגידול של החיידקים במחלות נשימה בבקר וחזירים, כפי שהומלץ על־CLSI:

Zone Diameter (mm)	MIC (µg/ml)	Interpretation
≥21	≤2.0	(S) Susceptible
18 - 20	4.0	(I) Intermediate
≤17	≥8.0	(R) Resistant

לא נקבעו נקודות עצירה עבור ריקבון הטלף ודלקת רחם לאחר המלטה בפרות.

• **פרמקוקינטיקה**

לאחר המתן, צפטיופור עובר במהירות מטבוליזם ל- **desfuroylceftiofur**, המטבולט הפעיל העיקרי.

ל-**desfuroylceftiofur** פעילות אנטימיקרוביאלית זהה לזו של צפטיופור הנגד חיידקים שגורמים למחלות הנשימה בחיות. למטבולט הפעיל קישור הפוך לחלבוני פלזמה. מכיוון שהוא מועבר על ידי הלבנונים, הוא מתרכז באתר הדלקת ונשאר פעיל בנוכחות הרקמה הנקמית ושאריות השברים.

חזירים:

במתן חד פעמי תוך שרירי של 3 מ"ג/ק"ג משקל גוף, התקבלו לאחר כשעה ריכוזים מקסימליים בפלסמה של 1.67 ± 11.8 µg/ml. זמן מחצית החיים (t½) של **desfuroylceftiofur** הוא 2.3 ± 16.7 שעות. לא נצפתה הצטברות של **desfuroylceftiofur** לאחר ש- 3 מ"ג/ק"ג משקל גוף/יום של צפטיופור ניתן במשך שלושה ימים.

הפינוי נעשה בעיקר על ידי השתן (מעל ל- 70%), בממוצע יש בוצאה בערך 15%-12 מהתכשיר.

לצפטיופור זמינות ביולוגית מלאה במתן תוך שרירי.

בקר:

שקתיים לאחר מתן חד פעמי תת עורי של 1 מ"ג/ק"ג לבקר, מושג ריכוז מקסימלי בפלסמה של 1.11 ± 2.85 µg/ml. בפרות בריאות, ריכוז מקסימלי של 0.79 ± 2.25 µg/ml הושג באדומטריום תוך 2 ± 5 שעות לאחר מתן חד פעמי. ריכוזים מקסימליים בפיקניות המטריים ובכפרשיות הרוחם בפרות בריאות היו 0.24 ± 1.11 ו- 0.25 ± 0.98 µg/ml בהתאמה.

זמן מחצית החיים של **desfuroylceftiofur** בבקר הוא 2.57 ± 11.5 שעות. לא נצפתה הצטברות לאחר טיפול יומי של 5 מים. הפינוי הוא בעיקר דרך השתן (מעל 55%), 31% מהמנה נמצאו בצואה. הצפטיופור זמינות ביולוגית מלאה במתן תת עורי.

• **נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם**

Polysorbate 80
Water for injection
Triglycerides Medium-Chain (Miglyol 812)

• **כיכוד נראית התרופה ומה תוכן האריזה**

תרחיף אטום בצבע בהיר

100 מ"ל

גודלי האריזות

בבקבוקן ממוכית של 100 מ"ל

• **בעל הרישום**

זואטיס ישראל הולדינג ביו,י, רחוב עתירי ידע 5, כפר סבא.

• **שם היצרן**

Zoetis LLC (subsidiary of Zoetis Inc), USA
2605 East Kilgore Road, Kalamazoo, Michigan, USA

• **עלון זה נבדק ואושר על־י משרד הבריאות בתאריך:** פברואר 2018

• **מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי ממשרד הבריאות:** 084 02 92399 00

נشرة למستهלק למסתכר ביטרי

ביסוֹך הדוּאָּהּ במוֹגֵב וּשְׂפָהּ טִיבִיבּ בִּיטְרִי פִּקֻט

לְלִאסְתַּעַמַל לְדֵי הַחַיּוֹנֹת פִּקֻט

1) אִסְמּוֹ הַדּוּאָּהּ הַבִּיטְרִי, שִׁכְלֵהּ וְעִבָּרֵה

אִיכִיסִינִיל RTU פְּלוּוִידֵי פִּיטְרִינָרִי מִעֻלֵּךְ לַחֲקֵן דַּאֲחַל הָעִצְל וּתַחַת הַגִּלְד

2) הַמַּדֵּה הַפְּעָלֵה

סִיפְטִיוֹפּוֹר (עָלֵי שִׁכְלֵי מִיִּדְרוֹוּקְלוֹרִיד) 50 מִלְג / מִל

Ceftiofur (as hydrochloride) 50 mg/ml

קָאטֵה מוֹאֵד גִּיבֵר הַפְּעָלֵה בִּי הַפִּקְרֵה 13

3) לָאֵי גְרֻשׁ מִכְּחַשׁ הַדּוּאָּהּ?

לְעִמְעָלֵה הַאִינְתַּהָבֹת הַנֹּאֲמֶה עַן הַגְּרַאֲרִימַי הַחֲסָאָה לִּסִּפְטִיוֹפּוֹר.

לְדֵי הַחֲזָאֲרִיב

לְעִמְעָלֵה אֲמָרָשׁ הַהַזָּאָר הַתִּנְפְּסִי הַגְּרוּתוֹמֵה הַנֹּאֲמֶה עַן:

Pasteurella multocida, *Actinobacillus pleuropneumoniae*

וּ- *Streptococcus suis*.

לְדֵי הָאִיבָּאָר

לְעִמְעָלֵה אֲמָרָשׁ הַהַזָּאָר הַתִּנְפְּסִי הַגְּרוּתוֹמֵה הַנֹּאֲמֶה עַן:

Mannheimia haemolytica (*Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida* וּ- *Histophilus somni* (former *Haemophilus somnus*)

לְעִמְעָלֵה מִרְשֵׁשׁ תַּעֲפֵן הַחַפְּאֵר

١٣) معلومات إضافية

• التأثيرات الدوائية

سيفتيوفور هو جيل جديد من فصيلة السيفالوسبورينات، فعّال ضد الكثير من الجراثيم إيجابية غرام وسلبية غرام. سيفتيوفور يُلصق بناء جدار خلية الجرثوم ولذلك يتمتع بخواص قاتلة للجراثيم. أدوية من فصيلة بيتا لكتام (β-lactams) تعمل بألية الإضرار في بناء جدار الخلية الجرثومية. إن بناء الجدار يتعلق بإنزيمات تسمى البروتينات الرابطة للبينيسيلين (PBP's). تطور الجراثيم مقاومة للسيفالوسبورينات بأربعة آليات أساسية التالية: ١) تغيير أو إضافة PBP's الغير حسّاسة لبيتا لكتام، التي عادة ما تكون ناجحة. ٢) تغيير نفوذية الخلية لبيتا لكتام. ٣) إنتاج بيتا لكتاماز التي تحطم حلقة بيتا لكتام للجزئية، أو ٤) إخراج فعّال للمستحضر.

البعض من بيتا لكتاماز التي اكتشفت في جراثيم الأمعاء سلبية غرام يمكنها أن ترفع من قيم MIC بنسب معينة للسيفالوسبورينات من الجيل الثالث والرابع، بالمشابه أيضا للبينيسيلينات، أمبيسيلينات، مشاركات مع بيتا لكتامات، وسيفالوسبورينات من الجيل الأول والثاني.

سيفتيوفور فعّال ضد الجراثيم التالية، الضالعة في الأمراض التنفسية لدى الخنازير:

Streptococcus suis و- *Bordetella bronchiseptica* غير حسّاس لسيفتيوفور.

بالإضافة لذلك، المستحضر فعّال ضد الجراثيم الضالعة في أمراض الطرق التنفسية لدى الإقبار:

Pasteurella multocida

Mannheimia haemolytica (former *Pasteurella haemolytica*)

Histophilus somni (former *Haemophilus somnus*);

الجراثيم الضالعة في مرض تعفن الحافر (*interdigital necrobacillosis*) لدى الأبقار:

Fusobacterium necrophorum

Bacteroides melaninogenicus (*Porphyromonas asaccharolytica*)

والجراثيم المتعلقة بالتهاب الرحم الحاد بعد الولادة

(*puerperal*) metritis (post partum) لدى الأبقار:

Escherichia coli

Arcanobacterium pyogenes

Fusobacterium necrophorum

إن التراكيز الدنيا لتثبيط (MIC) التالية تم تحديدها بالنسبة لسيفتيوفور بعزل تم في أوروبا للجراثيم مستهدفة، التي تم عزلها من الحيوانات المريضة:

الخنائير		
Organism (number of isolates)	MIC range (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<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

الأبقار		
Organism (number of isolates)	MIC range (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (149)	≤0.002 - 0.12	0.015
<i>Pasteurella multocida</i> (134)	≤0.002 - 0.015	0.004
<i>Histophilus somni</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) (isolates from cases of foot rot)	≤0.06 - 0.13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (isolates from cases of acute metritis)	≤0.03 - 0.06	ND

ND: not determined.

نقاط إيقاف نمو الجراثيم بالأمراض التنفسية لدى الأبقار والخنائير، كما هو موصى عليه من قبل CLSI.

Zone Diameter (mm)	MIC (µg/ml)	Interpretation
≥21	≤2.0	(S) Susceptible
18 - 20	4.0	(I) Intermediate
≤17	≥8.0	(R) Resistant

لم تُحدد نقاط إيقاف بالنسبة لتعفن الحافر والتهاب الرحم بعد الولادة لدى الأبقار.

• حركة الدواء

بعد الإعطاء، يجتاز سيفتيوفور إستقلاب سريع لـ *desfuroylceftiofur*، المستقبل الفعّال الأساسي.

يتمتع *desfuroylceftiofur* بتأثير مضاد للجراثيم مماثل لسيفتيوفور ضد الجراثيم التي تسبب الأمراض التنفسية لدى الحيوانات.

يرتبط المستقبل الفعّال مع بروتينات البلازما بشكل قابل للعكس، وبما أنه يُنقل بواسطة البروتينات، فهو يتركز في موقع الإلتهاب ويبقى فعّالا في ظل وجود النسيج اللخري وبقايا الفضلات.

الخنائير:

بإعطاء مقدار دوائي منفرد داخل العضل قدره ٣ ملغ/ كلغ من وزن الجسم، تم الحصول بعد حوالي ساعة على تراكيز عظمي في البلازما قدرها ١١.٨ ± ١.٦٧ µg/ml. زمن منتصف الحياة (t_{1/2}) لـ *desfuroylceftiofur* هو ١٦.٧ ± ٢.٢ ساعة. لم يلاحظ حدوث تراكم لـ *desfuroylceftiofur* بعد إعطاء ٣ ملغ/ كلغ من وزن الجسم/ اليوم من سيفتيوفور لمدة ثلاثة أيام.

تم الطرح بشكل أساسي عن طريق البول (أكثر من ٧٠٪). يوجد في البراز وسطوياً نحو ١٢-١٥٪ من المستحضر.

يتمتع سيفتيوفور بتوافر حيوي تام بالإعطاء العضلي.

الأبقار:

بعد ساعتين من إعطاء مقدار دوائي منفرد من تحت الجلد قدره ١ ملغ/ كلغ للأبقار، تم الحصول على تراكيز عظمي في البلازما قدره ٢.٨٥ ± ١.١١ µg/ml لدى الأبقار السليمة. تم الحصول على تراكيز عظمي قدره ٢.٢٥ ± ٠.٧٩ µg/ml في بطانة الرحم خلال ٥ ± ٢ ساعات بعد إعطاء مقدار دوائي منفرد.

التراكيز العظمي في لحمية بطانة الرحم وفي إفرازات الرحم لدى الأبقار السليمة كانت ١.١١ ± ٠.٢٤ µg/ml و- ٠.٩٨ ± ٠.٢٥ µg/ml على التسلسل.

زمن منتصف الحياة لـ *desfuroylceftiofur* لدى الأبقار هو ١١.٥ ± ٢.٥٧ ساعة. لم يلاحظ حدوث تراكم بعد علاج يومي قدره ٥ أيام. يتم الطرح بشكل أساسي عن طريق البول (أكثر من ٥٥٪). وجد ٢١٪ من المقدار الدوائي في البراز.

يتمتع سيفتيوفور بتوافر حيوي تام بالإعطاء من تحت الجلد.

• يحتوي الدواء بالإضافة للمادة الفعّالة أيضاً

Polysorbate 80
Water for injection
Triglycerides Medium-Chain (Miglyol 812)

• كيف يبدو الدواء وما هو محتوى العبوة

معلق غير شفاف لونه فاتح

١٠٠ ملل

• أحجام العب

قنينة من الزجاج ذات ١٠٠ ملل

• صاحب الإمتياز

زوايتس إسرائيل هولدينج بي. في، شارع عتير ٥، كفار سابا.

• إسم المنتج

Zoetis LLC (subsidiary of Zoetis Inc), USA

2605 East Kilgore Road, Kalamazoo, Michigan, USA

• أقرت وزارة الصحة صيغة هذه النشرة ومحتواها فحّص ورُخص في تاريخ:

شباط ٢٠١٨

• رقم سجل الدواء في سجل الأدوية الحكومي في وزارة الصحة: ٠٨٤٠٢٩٢٣٩٩٠٠

11. STORAGE INSTRUCTIONS

Do not use the medicine after the expiry date (**exp. Date**) appearing on the package. The expiry date refers to the last day of that month.

Shelf-life after first opening: 30 days.

Keep out of reach of children.

Store below 25°C.

12. INSTRUCTIONS REGARDING DISPOSAL OF THE PREPARATION/ REMNANTS OF THE PREPARATION AFTER USE

All veterinary medicinal preparations that were not used, or any leftover substances obtained upon use of a veterinary medicinal product, must be discarded as toxic waste; do not discard via wastewater.

13. FURTHER INFORMATION

• Pharmacodynamics

Ceftiofur is a new-generation cephalosporin, which is active against many Gram-positive and Gram-negative bacteria. Ceftiofur inhibits bacterial cell wall synthesis, thereby exerting bactericidal properties. Beta-lactams (β-lactams) act by interfering with synthesis of the bacterial cell wall. Cell wall synthesis is dependent on enzymes that are called penicillin-binding proteins (PBP's). Bacteria develop resistance to cephalosporins by the following four main mechanisms: 1) altering or acquiring PBP's insensitive to an otherwise effective beta-lactam; 2) altering the permeability of the cell to beta-lactams; 3) producing beta-lactamases that cleave the beta-lactam ring of the molecule, or 4) active efflux of the preparation.

Some beta-lactamases discovered in Gram-negative enteric bacteria, may elevate MIC by varying degrees to third- and fourth-generation cephalosporins, as well as to penicillins, ampicillins, beta-lactam inhibitor combinations, and first- and second-generation cephalosporins.

Ceftiofur is active against the following bacteria which are involved in respiratory diseases in pigs: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Streptococcus suis*.

Bordetella bronchiseptica is not sensitive to ceftiofur.

The preparation is also active against bacteria involved in respiratory diseases in cattle:

Pasteurella multocida

Mannheimia haemolytica (former *Pasteurella haemolytica*)

Histophilus somni (former *Haemophilus somnus*);

bacteria involved in acute bovine foot rot (*interdigital necrobacillosis*) in cattle:

Fusobacterium necrophorum

Bacteroides melaninogenicus (*Porphyromonas asaccharolytica*);

and bacteria associated with acute post-partum (puerperal) metritis in cattle:

Escherichia coli

Arcanobacterium pyogenes

Fusobacterium necrophorum

The following minimum inhibitory concentrations (MIC) were determined for ceftiofur in target bacteria isolations performed in Europe, isolated from diseased animals:

Pigs		
Organism (number of isolates)	MIC range (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<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

Cattle		
Organism (number of isolates)	MIC range (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (149)	≤0.002 - 0.12	0.015
<i>Pasteurella multocida</i> (134)	≤0.002 - 0.015	0.004
<i>Histophilus somni</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) (isolates from cases of foot rot)	≤0.06 - 0.13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (isolates from cases of acute metritis)	≤0.03 - 0.06	ND

ND: not determined.

Growth breakpoints for bovine and porcine respiratory disease bacteria, as recommended by CLSI:

Zone Diameter (mm)	MIC (µg/ml)	Interpretation
≥21	≤2.0	(S) Susceptible
18 - 20	4.0	(I) Intermediate
≤17	≥8.0	(R) Resistant

No breakpoints have been determined for foot rot or acute post-partum metritis in cows.

• Pharmacokinetics

After administration, ceftiofur is quickly metabolized to *desfuroylceftiofur*, the principal active metabolite.

Desfuroylceftiofur has an anti-microbial activity identical to that of ceftiofur against the bacteria involved in respiratory diseases in animals. The active metabolite is reversibly bound to plasma proteins. Because it is transported by these proteins, it concentrates at the infection site, and remains active in the presence of the necrotic tissue and debris.

الأبقار:

Upon administration of a single intramuscular dose of 3 mg/kg body weight, maximum plasma concentrations of 11.8 ± 1.67 µg/ml were reached after one hour. The terminal elimination half-life (t_{1/2}) of *desfuroylceftiofur* was 16.7 ± 2.3 hours. No accumulation of *desfuroylceftiofur* was observed after a dose of 3 mg ceftiofur/kg body weight/day administered for 3 days.

Clearance occurs mainly via the urine (more than 70%). Average recovery of the preparation in feces was approximately 12-15%.

Ceftiofur is completely bioavailable following intramuscular administration.

Cattle:

After a single subcutaneous 1 mg/kg dose to cattle, maximum plasma levels of 2.85 ± 1.11 µg/ml were reached within 2 hours. In healthy cows, a maximal concentration of 2.25 ± 0.79 µg/ml was reached in the endometrium within 5 ± 2 hours after a single administration. Maximum concentrations reached in caruncles and lochia of healthy cows were 1.11 ± 0.24 µg/ml and 0.98 ± 0.25 µg/ml, respectively.

The terminal elimination half-life of *desfuroylceftiofur* in cattle is 11.5 ± 2.57 hours. No accumulation was observed after a daily treatment over 5 days. Clearance occurs mainly via the urine (more than 55%); 31% of the dose was recovered in the feces.

Ceftiofur is completely bioavailable following subcutaneous administration.

• In addition to the active ingredient, the medicine also contains

Polysorbate 80

Water for injection

Triglycerides Medium-Chain (Miglyol 812)

• What the medicine looks like and the content of the package

Light-colored, opaque suspension

100 ml

• Package sizes

100 ml glass bottle

• License Holder

Zoetis Israel Holding B.V., 5 Atir Yeda Street, Kfar Saba.

• Manufacturer

Zoetis LLC (subsidiary of Zoetis Inc), USA

2605 East Kilgore Road, Kalamazoo, Michigan, USA

• This leaflet was checked and approved by the Ministry of Health in February 2018

• Registration number of the medicine in the National Drug Registry of the Ministry of Health:

084 02 92399 00

CONSUMER PACKAGE INSERT FOR

A VETERINARY PREPARATION

The medicine is dispensed with a veterinarian's prescription only

For animal use only

1. NAME, FORM AND STRENGTH OF THE VETERINARY MEDICINE

Excenel RTU Fluid Veterinary suspension for intramuscular and subcutaneous injection

2. ACTIVE INGREDIENT

Ceftiofur (as hydrochloride) 50 mg/ml

The list of inactive ingredients is in section 13.

3. WHAT IS THE MEDICINE INTENDED FOR?

For treatment of infections associated with bacteria sensitive to ceftiofur.

In pigs

For the treatment of bacterial respiratory disease associated with: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Streptococcus suis*.

In cattle

For the treatment of bacterial respiratory disease associated with: *Mannheimia haemolytica* (former *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni* (former *Haemophilus somnus*).

For the treatment of acute interdigital necrobacillosis (Panaritium Foot Rot) associated with: *Fusobacterium necrophorum* and *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

For treatment of the bacterial component of acute post-partum (puerperal) metritis within 10 days after calving associated with: *Arcanobacterium pyogenes*, *Escherichia coli* and *Fusobacterium necrophorum* sensitive to ceftiofur where treatment with another antimicrobial agent has failed.

Therapeutic group:

Antibacterials for systemic use. Third-generation cephalosporins.

4. CONTRAINDICATIONS

Do not use if the animal has a known hypersensitivity to ceftiofur and other beta-lactam antibiotics.

Do not inject intravenously.

Do not use in case of resistance to cephalosporins or to other beta-lactam antibiotics.

Do not use in poultry (including egg laying poultry), to prevent spread of variants resistant to the preparation to humans.

5. SIDE EFFECTS

Hypersensitivity reactions unrelated to the dosage can occur. Allergic reactions (e.g., skin reactions or anaphylaxis) have very rarely been reported (fewer than one in 10,000 animals, including isolated incidents).

In swine, mild reactions at the injection site, such as: discoloration of the fascia or fat, have been observed in very rare cases up to 20 days after injection.

In cattle, reactions at the injection site, such as stiffness and swelling after subcutaneous injection, have been observed. Mild to moderate chronic inflammation at the injection site has been observed in most animals up to 42 days after injection. Injection site reactions have been reported very rarely in field studies.

Side effects can be reported to the Ministry of Health via an online form for reporting side effects found on the Ministry of Health homepage www.health.gov.il, or via the following link: <https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

6. TARGET SPECIES

Cattle, pigs

7. METHOD OF ADMINISTRATION AND DOSAGE

Suspension for intramuscular and subcutaneous injection.

Pigs

3 mg ceftiofur/kg body weight/day for 3 days by intramuscular injection, i.e., 1 ml for 16 kg body weight in each injection.

Do not inject more than 4 ml into a single injection site.

Cattle

Respiratory diseases: 1 mg ceftiofur/kg body weight/day for 3 to 5 days by subcutaneous injection, i.e., 1 ml for 50 kg body weight at each injection.

Acute foot rot: 1 mg ceftiofur/kg body weight/day for 3 days by subcutaneous injection, i.e., 1 ml for 50 kg body weight at each injection.

For treatment of acute post-partum metritis within 10 days after calving: 1 mg ceftiofur/kg body weight/day for 5 consecutive days by subcutaneous injection, i.e., 1 ml for 50 kg body weight at each injection.

Do not inject more than 13 ml into a single injection site.

Subsequent injections must be given at different sites.

100 ml vials can be punctured up to 50 times. Otherwise, a multi-dose syringe is recommended.

In case of acute post-partum metritis, additional supportive therapy might be required.

8. HOW TO USE THE PREPARATION

Before use, shake the bottle vigorously for 60 seconds or until the product appears adequately resuspended.

To ensure a correct dosage, the animal's body weight should be determined as accurately as possible to avoid underdosing.

9. WITHDRAWAL PERIOD

Pigs: 2 days

Cattle: 6 days for meat

0 hours for milk

10. WARNINGS

• Special warnings relating to safety of use of the medicine in animals

Shake the bottle well before use to resuspend the suspension.

If an allergic reaction occurs, stop the treatment.

Excenel RTU Fluid Veterinary is intended for resistant bacterial strains such as bacteria containing extended spectrum beta-lactamases (ESBL). Spread of these strains (e.g., via food) may constitute a risk to human health; therefore, this preparation should be used after failure to obtain an adequate clinical response, or when an adequate clinical response is not expected (in acute cases where immediate treatment is necessary without a bacteriological diagnosis) to first-line narrow-spectrum antibiotics. Excessive use, including a use not indicated in the leaflet, may increase the prevalence of strains resistant to Excenel RTU Fluid Veterinary. If possible, use this preparation only following a sensitivity test.

Do not use as prophylaxis in case of retained placenta.

The preparation is intended for use in individual animals. Do not use as prophylaxis or as part of a herd health program. Use in groups of animals must be limited to prolonged disease outbreaks, as per approved conditions of use.

• Special warnings relating to the safety of the person administering the preparation

Injection, inhalation, ingestion or skin contact of penicillins and cephalosporins may cause hypersensitivity (allergic reaction). Hypersensitivity to penicillins may lead to cross reactions to cephalosporins and vice versa. Allergic reactions to these substances may be serious.

If you have a known sensitivity, or if you have been told not to work with these preparations, do not come into contact with the preparation. If you develop symptoms such as skin rash after exposure to the preparation, refer for medical assistance and show these warnings to the doctor.

More serious symptoms including: swelling of the face, lips or eyes or difficulty with breathing, require urgent medical attention.

Wash hands after use.

• Pregnancy and lactation

Although studies in laboratory animals have not shown a teratogenic effect, miscarriage or effect on fertility, the safety of this preparation with regard to fertility has not been tested in pregnant cows or pigs. The veterinarian must only use the preparation according to the benefit versus risk assessment.

• Interactions with other medicines and other forms of interactions

The bactericidal properties of beta-lactams are neutralized when used concomitantly with bacteriostatic antibiotics (e.g., macrolides, sulfonamides and tetracyclines).

Aminoglycosides may increase the effect of cephalosporins.

• Overdose

The low toxicity of ceftiofur has been demonstrated in pigs upon administration of ceftiofur sodium at a dosage 8 times higher than the recommended daily dose for intramuscular administration for 15 consecutive days. In cattle, no systemic toxicity has been observed following parenteral overdose.

• Incompatibility

Due to the absence of compatibility studies, do not mix the preparation with other veterinary preparations.

zoetis

EXCE SUS PL SH 240418