

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Interflox 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält:

Wirkstoff(e):

Enrofloxacin.....100,0 mg

Sonstige Bestandteile:

n-butanol.....30,0 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, hellgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Zieltierarten

Rind, Schaf, Ziege und Schwein

4.2. Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Rinder

Zur Behandlung von Infektionen des Respirationstraktes, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* und *Mycoplasma* spp.

Zur Behandlung von akuter schwerer Mastitis, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung von Infektionen des Verdauungstraktes, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung von Septikämie, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung akuter *Mycoplasma*-assoziiertes Arthritis, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Mycoplasma bovis* bei Rindern unter 2 Jahren.

Schafe

Zur Behandlung von Infektionen des Verdauungstraktes, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung von Septikämie, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung von Mastitis, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*.

Ziegen

Zur Behandlung von Infektionen des Respirationstraktes, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*.

Zur Behandlung von Infektionen des Verdauungstraktes, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung von Septikämie, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung von Mastitis, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*.

Schweine

Zur Behandlung von Infektionen des Respirationstraktes, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp. und *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Zur Behandlung von Infektionen der Harnwege, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung des postpartalen Dysgalaktie-Syndroms (PDS), auch Mastitis-Metritis-Agalaktie-Syndrom (MMA-Syndrom) genannt, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp.

Zur Behandlung von Infektionen des Verdauungstraktes, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

Zur Behandlung von Septikämie, hervorgerufen durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.

4.3. Gegenanzeigen

Das Tierarzneimittel nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Enrofloxacin, andere Fluorchinolone oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Pferden im Wachstum wegen möglicher schädlicher Wirkungen auf Gelenkknorpel.

4.4. Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine.

4.5. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die offiziellen und örtlichen Richtlinien für Antibiotika zu beachten.

Fluorchinolone sollten der Behandlung klinischer Erkrankungen vorbehalten bleiben, die auf andere Klassen von Antibiotika unzureichend angesprochen haben bzw. bei denen mit einem unzureichenden Ansprechen zu rechnen ist.

Fluorchinolone sollten möglichst nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung angewendet werden.

Eine von den Vorgaben in der Fach- oder Gebrauchsinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Enrofloxacin-resistenten Bakterien erhöhen und aufgrund möglicher Kreuzresistenzen die Wirksamkeit einer Behandlung mit anderen Fluorchinolonen vermindern.

Degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels traten bei Kälbern auf, die oral mit 30 mg Enrofloxacin/kg Körpergewicht an 14 Tagen behandelt wurden.

Die Anwendung von Enrofloxacin bei Lämmern im Wachstum in der empfohlenen Dosis über einen Zeitraum von 15 Tagen verursachte histologische Veränderungen des Gelenkknorpels, die nicht von klinischen Zeichen begleitet waren.

Enrofloxacin wird renal ausgeschieden. Wie bei allen Fluorchinolonen ist daher mit einer verzögerten Ausscheidung bei Vorhandensein bestehender Nierenschäden zu rechnen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolone sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Haut- und Augenkontakt vermeiden. Spritzer auf der Haut oder in die Augen sofort mit Wasser abwaschen.

Nach Gebrauch Hände waschen. Während der Anwendung nicht essen, trinken oder rauchen. Sorgfalt ist geboten, um eine versehentliche Selbstinjektion zu vermeiden. Falls eine versehentliche Selbstinjektion erfolgte, ist sofort medizinischer Rat einzuholen.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

In Ländern, in denen die Fütterung von aasfressenden Vögeln mit Tierkörpern als Artenschutzmaßnahme zulässig ist (siehe Entscheidung der Kommission 2003/322/EG), ist das mögliche Risiko für den Bruterfolg zu bedenken, bevor verendete Tiere verfüttert werden, die kurz zuvor mit diesem Tierarzneimittel behandelt wurden.

4.6. Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Gastrointestinale Störungen (z. B. Diarrhoe) können sehr selten auftreten. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht und vorübergehend.

In sehr seltenen Fällen kann die i. v. Behandlung bei Rindern, vermutlich als Folge von Kreislaufstörungen, zum Auftreten von Schockreaktionen führen.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Schweinen können nach intramuskulärer Anwendung des Tierarzneimittels Entzündungsreaktionen auftreten, die bis zu 28 Tage nach der Injektion anhalten können.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen während der Behandlung)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7. Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Rind:

Bei trächtigen Kühen wurde die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels im 1. Quartal der Trächtigkeit belegt. Das Tierarzneimittel kann daher bei Kühen im 1. Quartal der Trächtigkeit angewendet werden. In den drei verbleibenden Quartalen der Trächtigkeit darf die Anwendung des Tierarzneimittels bei Kühen nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen. Das Tierarzneimittel kann bei Kühen während der Laktation angewendet werden.

Schaf und Ziege:

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

Schwein:

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit ist nicht belegt. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt. Das Tierarzneimittel kann bei Sauen während der Laktation angewendet werden.

4.8. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Enrofloxacin darf nicht gleichzeitig mit Antibiotika verabreicht werden, die die Wirkung der Chinolone antagonisieren (z. B. Makrolide, Tetracykline, Phenicolle).

Enrofloxacin darf nicht gleichzeitig mit Theophyllin angewendet werden, da die Elimination von Theophyllin verzögert wird.

4.9. Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen (Rind), subkutanen (Rind, Schaf, Ziege) oder intramuskulären (Schwein) Anwendung.

Wiederholte Injektionen sollten an verschiedenen Injektionsstellen vorgenommen werden.

Um eine genaue Dosierung zu gewährleisten und Unterdosierungen zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Rinder

5 mg Enrofloxacin/kg Körpergewicht (KGW), entsprechend 1 ml/20 kg KGW, einmal täglich 3 bis 5 Tage lang.

Zur Behandlung akuter *Mycoplasma*-assoziierter Arthritis, hervorgerufen durch Enrofloxacinempfindliche Stämme von *Mycoplasma bovis* bei Rindern im Alter unter 2 Jahren: 5 mg Enrofloxacin/kg KGW, entsprechend 1 ml/20 kg KGW, einmal täglich 5 Tage lang.

Das Tierarzneimittel kann durch langsame intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht werden.

Zur Behandlung akuter Mastitis, hervorgerufen durch *Escherichia coli*: 5 mg Enrofloxacin/kg KGW, entsprechend 1 ml/20 kg KGW, durch langsame intravenöse Injektion, einmal täglich 2 aufeinander folgende Tage lang.

Die zweite Injektion kann subkutan verabreicht werden. In diesem Fall gilt die Wartezeit nach subkutaner Injektion.

An einer Injektionsstelle sollten nicht mehr als 10 ml subkutan injiziert werden.

Schafe und Ziegen

5 mg Enrofloxacin/kg Körpergewicht, entsprechend 1 ml/20 kg KGW, einmal täglich durch subkutane Injektion 3 Tage lang.

An einer Injektionsstelle sollen nicht mehr als 6 ml subkutan injiziert werden.

Schweine

2,5 mg Enrofloxacin/kg Körpergewicht, entsprechend 0,5 ml/20 kg KGW, einmal täglich durch intramuskuläre Injektion 3 Tage lang.

Infektionen des Verdauungstraktes oder Septikämie, hervorgerufen durch *Escherichia coli*: 5 mg Enrofloxacin/kg KGW, entsprechend 1 ml/20 kg KGW, einmal täglich durch intramuskuläre Injektion 3 Tage lang.

Bei Schweinen sollte die Injektion am Hals am Ansatz des Ohres vorgenommen werden.

An einer Injektionsstelle sollten nicht mehr als 3 ml intramuskulär injiziert werden.

Der Gummistopfen lässt sich bis zu 15-mal sicher durchstechen.

4.10. Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei versehentlicher Überdosierung können gastrointestinale (z. B. Erbrechen, Diarrhoe) und neurologische Störungen auftreten.

Nach Verabreichung einer 5-fach höheren Dosierung wurden bei Schweinen keine Nebenwirkungen berichtet.

Bei Rindern, Schafen und Ziegen wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei versehentlicher Überdosierung steht kein Antidot zur Verfügung, daher muss symptomatisch behandelt werden.

4.11. Wartezeit(en)

Rind:

Nach intravenöser Injektion:

Essbare Gewebe: 5 Tage

Milch: 3 Tage

Nach subkutaner Injektion:

Essbare Gewebe: 12 Tage

Milch: 4 Tage

Schaf:

Essbare Gewebe: 4 Tage

Milch: 3 Tage

Ziege:

Essbare Gewebe: 6 Tage

Milch: 4 Tage

Schwein:

Essbare Gewebe: 13 Tage

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fluorchinolone.

ATCvet-Code: QJ01MA90.

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Wirkmechanismus

Als molekulare Zielstrukturen von Fluorchinolonen wurden zwei Enzyme ausgemacht, DNA-Gyrase und Topoisomerase IV, die an der Replikation und der Transkription von DNA wesentlich beteiligt sind. Die Inhibition der Zielstruktur erfolgt durch nicht-kovalente Bindung des Fluorchinolonmoleküls an diese Enzyme. Replikationsgabeln und Transkriptionskomplexe können nicht über solche Enzym-DNA-Fluorchinolon-Komplexe hinausgelangen, und die resultierende Inhibition der DNA- und der mRNA-Synthese löst Ereignisse aus, die zu einer raschen, von der Konzentration des Wirkstoffs abhängigen Abtötung pathogener Bakterien führen. Der Wirkmechanismus von Enrofloxacin ist bakterizid und seine bakterizide Wirkung ist konzentrationsabhängig.

Antibakterielles Wirkspektrum

Enrofloxacin ist in den empfohlenen therapeutischen Dosierungen wirksam gegen viele Gram-negative Bakterien wie *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella* spp. (z. B. *Pasteurella multocida*), gegen Gram-positive Bakterien wie *Staphylococcus* spp. (z. B. *Staphylococcus aureus*) und gegen *Mycoplasma* spp.

Art und Mechanismus von Resistenzen

Resistenzen gegen Fluorchinolone entwickeln sich auf fünf Weisen: i) Punktmutationen in den Genen, die für die DNA-Gyrase und/oder die Topoisomerase IV kodieren und zu Veränderungen in dem jeweiligen Enzym führen, ii) Änderungen der Zellwandpermeabilität für das Tierarzneimittel bei Gram-negativen Bakterien, iii) Effluxmechanismen, iv) Plasmid-vermittelte Resistenz und v) die Gyrase schützende Proteine. Alle Mechanismen führen zu einer geringeren Empfindlichkeit der Bakterien gegen Fluorchinolone. Kreuzresistenzen kommen innerhalb der Antibiotikaklasse der Fluorchinolone häufig vor.

Für Zielerreger wurden folgende Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für Enrofloxacin bestimmt, die in Europa aus erkrankten Tieren isoliert wurden:

<u>Rind</u>							
Spezies	Land	Zeitraum	Anzahl der Isolate	MHK₅₀ (µg/ml)	MHK₉₀ (µg/ml)	Resistenz (%)	Ref
<i>Pasteurella multocida</i>	EU	2009 – 2012	134	0.015	0.03	3.0	(1)
	Tschechische Republik	2017	41	≤ 0.06	0.25	2.4	(2)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	EU	2009 – 2012	149	0.03	0.25	0.7	(1)
	Tschechische Republik	2017	26	≤ 0.06	1	7.7	(2)
<i>Mycoplasma bovis</i> (respiratorisch)	EU	2010 – 2012	156	0.25	4	n.a.	(3)
<i>Mycoplasma bovis</i> (verschiedene Infektionen)	Frankreich	2010 – 2012	143 (136 respiratorisch, 3 arthritis, 3 otitis, 1 Mastitis)	0.5	0.5	n.a.	(4)
<i>Escherichia coli</i> (Mastitis)	EU	2009 – 2012	207	0.03	0.06	n.a.	(5)
	Tschechische Republik	2017	57	≤ 0.03	0.06	n.a.	(6)
<i>Escherichia coli</i>	Tschechische Republik	2017	73	≤ 0.03	> 4	n.a.	(6)
<u>Schwein:</u>							
Spezies	Land	Zeitraum	Anzahl der Isolate	MHK₅₀ (µg/ml)	MHK₉₀ (µg/ml)	Resistenz (%)	Ref
<i>Pasteurella multocida</i>	EU	2009 – 2012	152	0.008	0.03	0.0	(1)
	Tschechische Republik	2017	31	≤ 0.06	0.125	0.0	(2)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	EU	2009 – 2012	158	0.03	0.06	1.3	(1)
	Tschechische Republik	2017	27	≤ 0.06	0.25	0.0	(2)
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	EU	2010 – 2012	50	0.03	0.5	n.a.	(3)
<i>Escherichia coli</i>	Tschechische Republik	2017	108	≤ 0.03	0.5	n.a.	(6)
<u>Schaf:</u>							
Spezies	Staat	Zeitraum	Anzahl der Isolate	MHK₅₀ (µg/ml)	MHK₉₀ (µg/ml)	Resistenz (%)	Ref
<i>Staphylococcus aureus</i> (mastitis)	Spanien	n.d.	12	0.25	0.5	n.a.	(7)
<u>Ziege</u>							
Spezies	Staat	Zeitraum	Anzahl der Isolate	MHK₅₀ (µg/ml)	MHK₉₀ (µg/ml)	Resistenz (%)	Ref
<i>Staphylococcus aureus</i> (mastitis)	Spanien	n.d.	12	0.125	0.18	n.a.	(7)

n.a. – nicht zutreffend; n.d. – nicht bekannt; (1) Veterinary Microbiology 2016, 194:11-22; (2) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistenci k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2017 část I; (3) Veterinary Microbiology 2017, 204:188-193; (4) PLOS One, 2014, 9:e87672; (5) Veterinary Microbiology 2018, 213:73-81; (6) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistenci k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů za rok 2017 část II; (7) Veterinary Record 2017, 180:376.

Klinische Grenzwerte für Enrofloxacin wurden bei Rindern für *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* festgelegt: resistent $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (CLSI-Dokument VET-08, 4. Auflage, 2018). Klinische Grenzwerte für Enrofloxacin wurden bei Schweinen für *Pasteurella multocida* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* festgelegt: resistent $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ (CLSI-Dokument VET-08, 4. Auflage, 2018).

5.2. Angaben zur Pharmakokinetik

Nach parenteraler Injektion wird Enrofloxacin schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit ist hoch (ungefähr 100% bei Schweinen und Rindern) bei geringer oder mäßiger Plasmaproteinbindung (ungefähr 20-50%). Enrofloxacin wird zu dem Wirkstoff Ciprofloxacin metabolisiert, zu ca. 40% bei Wiederkäuern und zu weniger als 10% bei Schweinen.

Enrofloxacin und Ciprofloxacin verteilen sich gut in alle Zielgewebe, z. B. Lunge, Niere, Haut und Leber, wo 2-3mal höhere Konzentrationen erreicht werden als im Plasma. Der Wirkstoff und aktive Metabolite werden über den Urin und die Fäzes ausgeschieden.

Bei einem Behandlungsintervall von 24 Stunden wurde keine Akkumulation im Plasma beobachtet. In der Milch ist die Hauptwirkung auf Ciprofloxacin zurückzuführen. Die Gesamtwirkstoffkonzentration erreicht 2 Stunden nach Applikation das Maximum; während des 24 Stunden Dosierungsintervalls ist die Gesamtexposition ungefähr 3mal höher als im Plasma.

	Schwein	Schwein	Rind	Rind
Dosierung (mg/kg Körpergewicht)	2,5	5	5	5
Art der Anwendung	im	im	iv	sc
T max (h)	2	2	/	3,5
Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	0,7	1,6	/	0,733
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	6,6	15,9	9,8	5,9
Terminale Halbwertszeit (h)	13,12	8,10	/	7,8
Eliminationshalbwertszeit (h)	7,73	7,73	2,3	
F (%)	95,6	/	/	88,2

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

n-Butanol
Kaliumhydroxid (für pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2. Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 28 Tage.

6.4. Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Nach dem ersten Öffnen der Direktverpackung nicht über 25 °C lagern.

6.5. Art und Beschaffenheit der Primärverpackung

100 ml Braunglasflasche (Typ I) mit Bromobutyl-Stopfen und Aluminium-Bördelkappe oder Flip-off-Verschlusses-Bördelkappe mit Polypropylenabdeckung in einer Faltschachtel.

Packungsgröße:

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 100 ml.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Interchemie Werken De Adelaar Eesti AS
Vanapere tee 14, Püünsi, Viimsi
Harju County 74013
Estland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

838831

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 27.03.2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.