

FACHINFORMATION IN FORM DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Excenel FLOW 50 mg/ml Injektionssuspension für Schweine und Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält:

Wirkstoff:

Ceftiofur (als Ceftiofurhydrochlorid) 50 mg

Sonstige Bestandteile:

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

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Weiß bis beinahe weiße opake Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Zieltierarten

Schwein und Rind

4.2. Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Zur Therapie von bakteriellen Erkrankungen, hervorgerufen durch Ceftiofur empfindliche Keime:

Schwein:

Zur Therapie von bakteriellen Atemwegserkrankungen, verursacht durch *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* oder *Streptococcus suis*.

Rind:

Zur Therapie von bakteriellen Atemwegserkrankungen, verursacht durch *Mannheimia haemolytica* (früher *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida* oder *Histophilus somni* (früher *Haemophilus somnus*).

Zur Therapie der akuten interdigitalen Nekrobazillose (Panaritium) bei Rindern, verursacht durch Ceftiofur-empfindliche Keime: *Fusobacterium necrophorum* und *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

Zur Therapie der bakteriellen Komponente der akuten post-partalen (puerperalen) Metritis innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben, verursacht durch Ceftiofur-empfindliche Keime: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum*. Das Anwendungsgebiet ist auf Fälle beschränkt, bei denen die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum erfolglos war.

4.3. Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Ceftiofur und anderen β -Lactam-Antibiotika.

Nicht zur intravenösen Verabreichung.

Nicht in Fällen anwenden, in denen eine Resistenz gegenüber anderen Cephalosporinen und β -Lactam-Antibiotika aufgetreten ist.

Darf nicht bei Geflügel (einschließlich Eiern) angewendet werden, da die Gefahr der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen auf Menschen besteht.

4.4. Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine bekannt.

4.5. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Excenel FLOW selektiert auf resistente Stämme, wie z.B. Bakterien, die Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL) tragen, und kann eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen, *wenn diese Stämme auf Menschen übertragen werden, z.B. über Lebensmittel*. Deshalb sollte Excenel FLOW der Behandlung klinischer Erkrankungen vorbehalten bleiben, die auf eine Erstlinientherapie unzureichend angesprochen haben bzw. bei denen mit einem unzureichenden Ansprechen zu rechnen ist (bezieht sich auf sehr akute Fälle, in denen die Behandlung ohne bakteriologische Diagnose eingeleitet werden muss). Bei der Anwendung des Arzneimittels sind die offiziellen nationalen und regionalen Richtlinien für Antibiotika zu beachten. Eine verstärkte Anwendung, insbesondere eine von den Vorgaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abweichende Anwendung des Tierarzneimittels, kann die Prävalenz solcher Resistenzen erhöhen. Excenel FLOW sollte möglichst nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung angewendet werden.

Excenel FLOW ist für die Behandlung von einzelnen Tieren bestimmt. Es darf nicht zur Krankheitsprophylaxe oder im Rahmen von Programmen zur

Verbesserung der Bestandsgesundheit angewendet werden. Die Behandlung von Gruppen von Tieren sollte strikt auf akute Krankheitsausbrüche gemäß den genehmigten Anwendungsgebieten beschränkt werden.

Darf nicht zur Prophylaxe bei Plazentaretention angewendet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Flasche vor der Anwendung kräftig schütteln, um eine gute Durchmischung der Suspension zu erreichen.

Sollte eine allergische Reaktion auftreten, ist die Behandlung sofort abubrechen.

Eine nicht vorschriftsmäßige Anwendung kann die Verbreitung von gegenüber Cephalosporinen resistenten Erregern ansteigen lassen.

Eine Behandlung sollte nur nach Nachweis der Empfindlichkeit und unter Berücksichtigung der Antibiotika-Leitlinien erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Penicilline und Cephalosporine können nach Injektion, Inhalation, oraler Aufnahme oder Hautkontakt zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) führen. Bei Penicillin-Überempfindlichkeit ist eine Kreuzreaktion gegen Cephalosporine und umgekehrt möglich. Gelegentlich kann es zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommen.

Sollte eine bekannte Überempfindlichkeit vorliegen oder wenn Sie aufgefordert wurden nicht mit solchen Produkten zu arbeiten, ist der Kontakt mit dem Tierarzneimittel zu vermeiden.

Wenn nach einem Kontakt mit dem Tierarzneimittel Symptome wie Hautausschlag auftreten, sollten Sie ärztlichen Rat in Anspruch nehmen und dem Arzt diesen Warnhinweis zeigen.

Symptome wie Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder Augenlider bzw. Atembehinderung sind ernst zu nehmen und bedürfen einer sofortigen ärztlichen Versorgung.

Nach der Anwendung Hände waschen.

4.6. Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von der Dosis auftreten. Allergische Reaktionen(z.B.: Hautreaktionen, Anaphylaxie) wurden in sehr seltenen Fällen beobachtet (weniger als 1 Tier von 10 000 Tieren, einschließlich Einzelfällen).

Schwein:

An der Injektionsstelle sind in sehr seltenen Fällen bis zu 20 Tage nach der Injektion leichte Reaktionen, wie Verfärbungen von Faszie oder Fett, beobachtet worden.

Rind:

An der Injektionsstelle wurden nach subkutaner Injektion Verhärtungen und Schwellungen beobachtet. Bis zu 42 Tage nach der Verabreichung wurden lokale geringe bis mittelgradige chronische Entzündungszeichen beobachtet. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden in sehr seltenen Fällen gemeldet.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- 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

Untersuchungen an Labortieren ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen.

Entsprechende Untersuchungen bei tragenden Sauen oder Kühen wurden nicht durchgeführt.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

4.8. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Die bakteriziden Eigenschaften von β -Lactam-Antibiotika werden bei gleichzeitiger Verwendung von bakteriostatischen Antibiotika (Makrolide, Sulfonamide und Tetracykline) aufgehoben.

Aminoglykoside können einen potenzierenden Effekt auf Cephalosporine haben.

4.9. Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Anwendung die Flasche 60 Sekunden lang kräftig schütteln oder so lange bis das Präparat genügend suspendiert erscheint.

Um eine korrekte Dosierung zu ermöglichen, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Schwein:

Atemwegserkrankungen

Zur intramuskulären Injektion.

3,0 mg Ceftiofur/kg Körpergewicht/Tag, entsprechend 1 ml/ 16 kg KGW/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen.

Es sollen nicht mehr als 4 ml pro Injektionsstelle verabreicht werden.

Rind:

Atemwegserkrankungen

Zur subkutanen Injektion.

1,0 mg Ceftiofur/kg Körpergewicht/Tag, entsprechend 1 ml/50 kg KGW/Tag an 3 bis 5 aufeinander folgenden Tagen.

Akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium)

Zur subkutanen Injektion.

1,0 mg Ceftiofur/kg Körpergewicht/Tag, entsprechend 1 ml/50 kg KGW/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen.

Akute post-partale (puerperale) Metritis innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben

Zur subkutanen Injektion.

1,0 mg Ceftiofur/kg Körpergewicht/Tag, entsprechend 1 ml/50 kg KGW/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen.

Es sollen nicht mehr als 13 ml pro Injektionsstelle verabreicht werden.

Im Falle der akuten post-partalen (puerperalen) Metritis kann eine zusätzliche unterstützende Therapie erforderlich sein.

Aufeinander folgende Injektionen sind an unterschiedlichen Injektionsstellen zu verabreichen.

50 ml und 100 ml Flaschen können maximal 50 mal durchstochen werden, 250 ml Flaschen maximal 33 mal. Andernfalls wird die Verwendung einer Mehrfachentnahmekanüle empfohlen.

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

Die geringe Toxizität von Ceftiofur wurde beim Schwein in einem Versuch belegt, bei welchem den Tieren über 15 Tage Ceftiofur-Natrium in achtfacher Überdosierung intramuskulär verabreicht wurde.

Beim Rind ergaben parenteral applizierte, beträchtliche Überdosierungen keine Anzeichen einer systemischen Toxizität.

4.11. Wartezeiten

Schwein:

Essbare Gewebe 2 Tage

Rind:

Essbare Gewebe 6 Tage

Milch 0 Stunden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, 3. Generation Cephalosporine
ATCvet-Code: QJ01DD90

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Ceftiofur ist ein Cephalosporin der 3. Generation, das gegen Gram-negative und Gram-positive Bakterien wirksam ist.

Ceftiofur hemmt die bakterielle Zellwandsynthese und wirkt dadurch bakterizid.

Beta-Laktam-Antibiotika greifen in die Synthese der bakteriellen Zellwand ein.

Der Zellwandaufbau ist abhängig von Enzymen, sogenannten Penicillin-Bindenden-Proteinen (PBP). Die Resistenzausbildung der Bakterien gegenüber Cephalosporinen erfolgt über 4 grundlegende Mechanismen: 1) Änderung oder

Erwerb von Penicillin-Bindenden-Proteinen, die gegen sonst wirksame β -Laktam-Antibiotika unempfindlich sind; 2) Änderung der Permeabilität der Zelle gegenüber β -Laktam-Antibiotika; 3) Produktion von β -Laktamasen, die den β -Laktamring des Moleküls spalten, oder 4) durch aktive Ausschleusung.

Einige in Gram-negativen Darmbakterien nachgewiesene β -Laktamasen können bei Cephalosporinen der 3. und 4. Generation sowie bei Penicillinen, Ampicillinen, Cephalosporinen der 1. und 2. Generation und Kombinationen von β -Laktamase-Hemmern zu erhöhten MHK-Werten von unterschiedlichem Ausmaß führen.

Ceftiofur ist wirksam gegen folgende Erreger, die respiratorische Erkrankungen bei Schweinen verursachen: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* ist gegen Ceftiofur nicht empfindlich.

Ceftiofur ist auch wirksam gegen folgende Erreger, die respiratorische Erkrankungen beim Rind verursachen: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (früher *Pasteurella haemolytica*) und *Histophilus somni* (früher *Haemophilus somnus*).

Ferner ist Ceftiofur wirksam gegen Bakterien, die die akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium) bei Rindern verursachen wie *Fusobacterium necrophorum* und *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*) und gegen Bakterien, die an der akuten post-partalen (puerperalen) Metritis des Rindes beteiligt sind: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum*.

Die folgenden Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden für Ceftiofur bestimmt. Die Bestimmung erfolgte an aus erkrankten Tieren gewonnenen Bakterienisolaten in Europa.

<u>Schwein</u>		
Organismus (Zahl der Isolate)	MHK-Bereich (µg/ml)	MHK90 (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
<u>Rind</u>		
Organismus (Zahl der Isolate)	MHK-Bereich (µg/ml)	MHK90 (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>Truiperella pyogenes</i> (35)	0.25 - 4	2
<i>Escherichia coli</i> (209)	0.13 - 2	0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67)(Isolate aus Fällen akuter interdigitaler Nekrobazillose)	≤ 0.06 - 0.13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2)(Isolate aus Fällen akuter Metritis)	≤ 0.03 - 0.06	ND

ND: Nicht bestimmbar.

Die folgenden Grenzwerte werden vom CLSI für die Erreger respiratorischer Erkrankungen bei Rindern und Schweinen, für die Excenel FLOW zugelassen ist, empfohlen:

Durchmesser Hemmhof (mm)	MHK ($\mu\text{g/mL}$)	Interpretation
≥ 21	≤ 2.0	(S) Empfindlich
18 - 20	4.0	(I) Intermediär
≤ 17	≥ 8.0	(R) Resistent

Für Erreger der akuten interdigitalen Nekrobazillose des Rindes oder akuter post-partaler (puerperaler) Metritis bei Rindern wurden bisher keine Grenzwerte bestimmt.

5.2. Angaben zur Pharmakokinetik

Nach Applikation wird Ceftiofur schnell zu Desfuroylceftiofur, dem wirksamen Hauptmetaboliten, metabolisiert.

Desfuroylceftiofur ist in gleicher Weise wie Ceftiofur antimikrobiell wirksam gegen die Erreger der Atemwegserkrankungen. Der wirksame Metabolit ist reversibel an Plasmaproteine gebunden. Durch den Transport mit diesen Proteinen reichert sich der Metabolit am Infektionsort an, ist wirksam und bleibt in der Gegenwart von nekrotischem Gewebe und Zelldetritus wirksam.

Bei Schweinen, die eine einmalige intramuskuläre Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht (KGW) erhielten, lag der maximale Plasmaspiegel nach 1 Stunde bei $11,8 \pm 1,67 \mu\text{g/ml}$; die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Desfuroylceftiofur betrug $16,7 \pm 2,3$ Stunden. Nach einer täglichen Gabe von 3 mg Ceftiofur/kg KGW über 3 Tage wurde keine Akkumulation beobachtet. Die Elimination erfolgt überwiegend (zu mehr als 70%) mit dem Urin. Ca. 12 bis 15% werden über die Fäzes ausgeschieden.

Nach intramuskulärer Applikation ist Ceftiofur vollständig bioverfügbar.

Nach einer einmaligen subkutanen Injektion von 1 mg/kg KGW bei Rindern wurden maximale Plasmaspiegel von $2,85 \pm 1,11 \mu\text{g/ml}$ innerhalb von 2 Stunden nach der Applikation erreicht. Bei gesunden Kühen wurde nach einmaliger Applikation im Endometrium innerhalb von 5 ± 2 Stunden eine C_{max} von $2,25 \pm 0,79 \mu\text{g/ml}$ erreicht, die maximalen Konzentrationen in Karunkeln und Lochien gesunder Kühe lagen bei $1,11 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$ bzw. $0,98 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$.

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Desfuroylceftiofur beträgt beim Rind $11,5 \pm 2,57$ Stunden. Nach einer täglichen Behandlung über 5 Tage wurde keine Akkumulation beobachtet.

Die Elimination erfolgt überwiegend (zu mehr als 55%) über den Urin; 31% der Dosis werden über die Fäzes ausgeschieden.

Nach subkutaner Applikation ist Ceftiofur vollständig bioverfügbar.

5.3. Umweltverträglichkeit

Keine Angaben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80
Mittelkettige Triglyzeride
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: 2 Jahre
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4. Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

6.5. Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Faltschachtel mit 1 Glasflasche mit 50, 100 oder 250 ml mit Gummistopfen und Aluminiumkappe.

Faltschachtel mit 10 Glasflaschen mit 50 oder 100 ml mit Gummistopfen und Aluminiumkappe.

50 und 100 ml Flaschen haben einen Chlorbutylstopfen mit Aluminiumverschluss und flip-off Plastikkappe.

250 ml Flaschen haben einen Brombutylstopfen mit Aluminiumverschluss und pull-off Kappe.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Zoetis Österreich GmbH,
Floridsdorfer Hauptstraße 1,
A- 1210 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 8-00321

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.07.1997 / 13.01.2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2017

11. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND / ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.