

[Version 8.1, 01/2017]

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Vondercef 50 mg/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung für Rinder, Schweine und Pferde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche zu 1 g enthält:

Wirkstoff(e):

Ceftiofur	1060 mg
als Ceftiofur Natrium	1105 mg

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke 20 ml

Eine Durchstechflasche zu 4 g enthält:

Wirkstoff(e):

Ceftiofur	4200 mg
als Ceftiofur Natrium	4376 mg

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke 80 ml

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 50 mg Ceftiofur.

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

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: amorphes gelbliches Pulver.

Lösungsmittel: klare, farblose Flüssigkeit.

Rekonstituierte Lösung: klare, gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Rind, Schwein, Pferd

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Rinder

- Zur Behandlung bakterieller Atemwegserkrankungen verursacht durch *Mannheimia haemolytica* oder *Pasteurella multocida*.
- Zur Behandlung von interdigitaler Nekrobazillose (Klauenfäule/Panaritium) verursacht durch *Fusobacterium necrophorum* oder *Bacteroides melaninogenicus* (*Prevotella melaninogenica*).

Schweine

- Zur Behandlung bakterieller Atemwegserkrankungen verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* oder *Streptococcus suis*.

Pferde

- Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen verursacht durch von *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Tieren mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Ceftiofur oder anderen β -Laktam-Antibiotika oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht in Fällen anwenden, in denen eine Resistenz gegenüber anderen Cephalosporinen und β -Laktam-Antibiotika vorliegt.

Nicht intravenös anwenden.

Nicht bei Geflügel (einschließlich Eiern) anwenden, da die Gefahr der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen auf Menschen besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Die Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen an Pferden unter Stress-Bedingungen kann mit akutem Durchfall assoziiert sein und tödlich sein. Im Falle von akutem Durchfall sollte die Behandlung abgebrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Eine Unterdosierung oder eine nicht ausreichend lange Behandlung sind zu vermeiden werden, da diese die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen fördern können.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Bei der Anwendung des Arzneimittels sind die offiziellen nationalen und regionalen Richtlinien für Antibiotika zu beachten. Eine häufige Anwendung, insbesondere eine von den Vorgaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abweichende Anwendung des Tierarzneimittels, kann die Prävalenz Ceftiofur-resistenter Bakterien erhöhen. Das Tierarzneimittel sollte nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung der nachgewiesenen Erreger angewendet werden.

Das Tierarzneimittel selektiert auf resistente Stämme wie z.B. Bakterien, die Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL) besitzen, und kann eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen, wenn diese Stämme auf Menschen übertragen werden, z.B. über Lebensmittel.

Deshalb sollte das Tierarzneimittel 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).

Ein Antibiotikum mit einem geringeren Risiko der Resistenzselektion (niedrigere AMEG-Kategorie) sollte als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung verwendet werden, sofern die Empfindlichkeitsprüfung dessen Wirksamkeit nahelegt.

Das Tierarzneimittel 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 Anwendungsbedingungen beschränkt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Penicilline und Cephalosporine können eine Überempfindlichkeit (Allergie) nach Injektion, Inhalation, Einnahme oder Hautkontakt verursachen. Überempfindlichkeiten gegenüber Penicillinen können zu Kreuzreaktionen gegenüber Cephalosporinen und umgekehrt führen. Allergische Reaktionen gegenüber diesen Substanzen können gelegentlich schwerwiegend sein. Menschen mit bekannter Überempfindlichkeit sollten den Kontakt mit diesem Tierarzneimittel meiden. Um die Wahrscheinlichkeit solcher Reaktionen zu vermindern, wird empfohlen den direkten Kontakt des Arzneimittels mit der Haut oder mit Schleimhäuten zu vermeiden. Eine versehentliche Selbstinjektion ist zu vermeiden.

Nach Verabreichung Hände waschen. Bei versehentlichem Augen- oder Hautkontakt sofort mit Wasser reinigen.

Schwellung des Gesichts, der Lippen oder Augenlider oder Schwierigkeiten beim Atmen sind schwerwiegendere Symptome und bedürfen einer sofortigen ärztlichen Versorgung.

Falls nach Kontakt mit dem Tierarzneimittel Symptome wie z.B. Hautausschlag auftreten, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Vorübergehend können an der Injektionsstelle Schmerzen bzw. Reizungen auftreten. Diese Reaktion beruht auf einer vorübergehenden Erhöhung von muskulären Enzymen.

Bei Rindern kann die Anwendung leichte Schmerzen an der Injektionsstelle verursachen.

Bei Schweinen kann die Applikation eine leichte Muskelirritation an der Injektionsstelle verursachen, welche zumindest für 5 Tage bestehen bleibt.

Bei Pferden wurden an der Injektionsstelle milde lokale Irritationen gefunden. Die Läsionen bilden sich normalerweise zurück, in einzelnen Fällen können kleine nekrotische Stellen zurückbleiben.

Die Anwendung des Tierarzneimittels kann bei Pferden unter Stress-Bedingungen (bei erheblicher physischer Aktivität) Diarrhoe verursachen.

Fälle von anaphylaktischen Reaktionen und neurologischen Symptomen (Nystagmus, Ataxie, Tachypnoe, Tachykardie) wurden berichtet.

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion ist die Behandlung sofort abbrechen.

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 und Laktation

Studien an Labortieren (Ratten) ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Effekte. Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation von Kühen, Sauen und Stuten ist nicht belegt.

Die Anwendung sollte nur nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Die bakteriziden Eigenschaften von Cephalosporinen werden durch die gleichzeitige Verwendung von bakteriostatischen Antibiotika (Makrolide, Sulfonamide und Tetracycline) antagonisiert.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Die Rekonstitution der Injektionslösung erfolgt durch Hinzufügen des Lösungsmittels in die Flasche mit dem Pulver und anschließendes Schütteln. Dieser Vorgang sollte zügig durchgeführt werden.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 50 mg Cefotiofur.

Das Körpergewicht sollte so genau wie möglich ermittelt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Rind

Bakterielle Atemwegserkrankungen:

1 mg Cefotiofur pro kg Körpergewicht (1 ml/50 kg) intramuskulär einmal täglich über 3 bis 5 Tage.

Interdigitale Nekrobazilliose (Klauenfäule/Panaritium):

1 mg Ceftiofur pro kg Körpergewicht (1 ml/50 kg) intramuskulär einmal täglich über 3 Tage.

Schwein

3 mg Ceftiofur pro kg Körpergewicht (1 ml/16 kg) intramuskulär einmal täglich über 3 Tage.

Pferd

2,2 mg Ceftiofur pro kg Körpergewicht (1 ml/25 kg) intramuskulär einmal täglich über 10 Tage.

Sollte nach 3 Behandlungstagen bei Rindern und Schweinen und nach 4-5 Behandlungstagen bei Pferden keine deutliche Besserung des Krankheitszustandes eingetreten sein, ist eine Überprüfung der Diagnose und ggf. eine Therapieumstellung durchzuführen.

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

Bei Kälbern ergaben sich nach 20facher Überdosierung über 15 Tage bzw. 50facher Überdosierung über 5 Tage keine anderen Symptome wie in Abschnitt 4.6 (Nebenwirkungen) beschrieben.

Beim Schwein zeigte eine 8,3fache Überdosierung über 15 Tage bzw. eine 42fache Überdosierung über 5 Tage keine anderen Symptome wie in Abschnitt 4.6 (Nebenwirkungen) beschrieben.

Bei Pferden wurden Dosierungen mit dem 5fachen der empfohlenen Dosierung, die über 30 Tage angewendet wurden (d.h. die 3fache empfohlene Behandlungsdauer), keine anderen Symptome als in Abschnitt 4.6 beschrieben, beobachtet.

4.11 Wartezeiten

Rind:

Essbare Gewebe: 2 Tage

Milch: 0 Stunden

Schwein:

Essbare Gewebe: 2 Tage

Pferd:

Essbare Gewebe: 4 Tage

Milch: Nicht bei Stuten anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung - Cephalosporine der dritten Generation, Ceftiofur

ATCvet-Code: QJ01DD90

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Ceftiofur ist ein Breitspektrum Cephalosporin der dritten Generation, das gegen Gram-positive und Gram-negative Mikroorganismen, einschließlich β -Lactamase produzierende Stämme wirkt.

Ceftiofur hat *in vitro* eine bakterizide Wirkung. Der Wirkungsmechanismus beruht wie bei allen Cephalosporinen auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwand-Synthese.

Ceftiofur ist sowohl *in vivo* als auch *in vitro* gegen folgende Mikroorganismen wirksam, die bei Atemwegsinfektionen von Rindern (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*), Atemwegsinfektionen von Schweinen (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*) Atemwegsinfektionen von Pferden (*Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*) sowie bei interdigitaler Nekrobazilliose von Rindern (*Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Prevotella melaninogenica*)) beteiligt sind.

Die folgenden Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden bei den Zielbakterien in gesammelten europäischen Isolaten von erkrankten Tieren festgestellt:

Ziel-Bakterium	Jahr	Anzahl Stämme	MHK Range (µg/ml)	MHK ₅₀ (µg/ml)	MHK ₉₀ (µg/ml)
<u>Rind</u>					
<i>Mannheimia haemolytica</i>	2014-2016	91	≤0,002-4	0,015	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	2014-2016	155	0,008-0,25	0,015	0,03
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2003-2007	85	≤0,004-8	0,008	0,25
<i>Bacteroides</i> spp.	2003-2007	20	≤0,004-8	0,12	2
<u>Schwein</u>					
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	2014-2016	164	0,008-0,25	0,015	0,03
<i>Pasteurella multocida</i>	2014-2016	171	≤0,002-1	0,015	0,06
<i>Streptococcus suis</i>	2014-2016	131	0,12-16	0,25	1
<u>Pferd</u>					
<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	2007-2008	79	0,03-0,25	0,06	0,12

Die klinischen Breakpoints von Ceftiofur bei Pathogenen des Respirationstrakts von Rindern und Schweinen sind wie folgt:

≤ 2 µg/ml (empfindlich), 4 µg/ml (intermediär), ≥ 8 µg/ml (resistent)

Der klinische Breakpoint bei respiratorischen Infektionen von Pferden beträgt ≤ 0,25 µg/ml (empfindlich) für *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* entsprechend dem CLSI VET08 (CLSI, 2018).

Die Ausbildung bakterieller Resistenzen beruht auf 4 Mechanismen: 1) Bildung Penicillin-bindender Proteine, die unempfindlich gegenüber β-Laktam-Antibiotika sind; 2) Änderung der Permeabilität der Zellen gegenüber β-Laktam-Antibiotika; 3) Herstellung von β-Laktamasen, die den β-Laktam-Ring des Moleküls spalten oder 4) durch aktive Ausschleusung des Antibiotikums.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach intramuskulärer Verabreichung ist Ceftiofur bei Rindern und Schweinen vollständig bioverfügbar. Ceftiofur wird schnell zu Desfuroylceftiofur, dem wirksamen Hauptmetaboliten, verstoffwechselt, welches seine maximale Plasmakonzentration innerhalb einer Stunde erreicht. Die Halbwertszeit von Desfuroylceftiofur beträgt mehr als 11 Stunden bei Rindern und mehr als 14 Stunden bei Schweinen.

Bei Pferden ist die Plasmakonzentration 24 Stunden nach der intramuskulären Verabreichung von 2,2 mg Ceftiofur pro kg Körpergewicht höher als die MHK des Zielerregers (*Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*).

Wiederholte Gaben verursachen bei Rindern, Schweinen und Pferden keine Akkumulation.

Durchschnittliche pharmakokinetische Plasma-Parameter (±SD) nach intramuskulärer Applikation:

	Adulte Kuh Tag 5 1 mg CE/kg	Schwein Tag 1 3 mg CE/kg	Pferde Tag 1 2.2 mg CE/kg
C _{max} (µg/ml)	5.44 ± 0.997	19.23 ± 7.88	4.46 ± 0.93
T _{max} (Stunden)	1-3 ^a	0.58 ± 0.20	1.25 ± 0.46
t _{1/2} (Stunden)	6.93 ± 0.791	13.46 ± 2.61	3.15 ^b
AUC 0-inf (µg · h/ml)	50.9 ± 5.74	ND	30.08 ± 4.99
AUC 0-24(µg · h/ml)	46.8 ± 5.28	198.3 ± 119.8	28.45 ± 5.32

ND: nicht festgestellt, a: Bandbreite, b: harmonischer Mittelwert

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Kaliumdihydrogenphosphat

Natriumhydroxid 10% (zur pH-Wert Einstellung)

Lösungsmittel:

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 Rekonstitution gemäß den Anweisungen:

7 Tage bei Lagerung im Kühlschrank 2°C – 8°C bzw. 12 Stunden bei Lagerung nicht über 30°C.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution: innerhalb von 7 Tagen bei Lagerung im Kühlschrank (2°C – 8°C) oder innerhalb von 12 Stunden bei Lagerung nicht über 30°C aufbrauchen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Pulver: Farblose Durchstechflaschen aus Glas Typ II mit Chlorobutyl Typ I Stopfen und Aluminiumbördelung.

Lösungsmittel: Farblose Durchstechflaschen aus Glas Typ II mit Chlorobutyl Typ I Stopfen und Aluminiumbördelung.

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 1 g Pulver und 20 ml Lösungsmittel

Faltschachtel mit 4 g Pulver und 80 ml Lösungsmittel

Es werden möglicherweise 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

FATRO S.p.A.
Via Emilia, 285
40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:

10. STAND DER INFORMATION

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.