

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Excenel FLOW 50 mg/ml Injektionssuspension für Schweine und Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Ceftiofur (als Hydrochlorid)

50 mg

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Polysorbat 80
Triglyceride, mittelkettig
Wasser für Injektionszwecke

Opake Suspension, weiß bis cremefarben.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierarten

Schwein und Rind.

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

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*, *Pasteurella multocida* oder *Histophilus somni*.

Zur Therapie der akuten interdigitalen Nekrobazillose (Panaritium) verursacht durch *Fusobacterium necrophorum* und *Prevotella melaninogenus*.

Zur Therapie der bakteriellen Komponente der akuten post-partalen (puerperalen) Metritis innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben, verursacht durch *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum*, sofern die Keime gegenüber Ceftiofur empfindlich sind und wenn die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum erfolglos war.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere β -Lactam-Antibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht zur intravenösen Verabreichung.

Nicht in Fällen anwenden, in denen eine Resistenz gegen andere Cephalosporine und Beta-Lactam-Antibiotika aufgetreten ist.

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

3.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:
Sollte eine allergische Reaktion auftreten, ist die Behandlung sofort abubrechen.

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

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels 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. Das Tierarzneimittel sollte möglichst nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung angewendet werden.

Nicht zur Prophylaxe bei Plazentaretention anwenden.

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 streng auf grassierende Krankheitsausbrüche gemäß den genehmigten Anwendungsgebieten beschränkt werden.

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.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine und Penicilline sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

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

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Schwein:

Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. allergische Hautreaktion, Anaphylaxie), Reaktion an der Injektionsstelle (z.B. Verfärbung von Faszien oder Fett) ¹
---	---

¹ Geringgradig, beobachtet bis zu 20 Tage nach der Injektion.

Rind:

Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. allergische Hautreaktion, Anaphylaxie), Verhärtung der Injektionsstelle, Schwellung der Injektionsstelle, Entzündung der Injektionsstelle ¹
---	--

¹ Gering- bis mittelgradig, beobachtet bis zu 42 Tage nach der Injektion.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Obwohl Untersuchungen an Labortieren keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, Aborte oder einen Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit ergaben, wurde die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit nicht nachgewiesen.

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

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Aminoglykoside können einen potenzierenden Effekt auf Cephalosporine haben.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Schütteln Sie die Flasche vor Gebrauch kräftig für maximal 60 Sekunden oder bis das Tierarzneimittel ausreichend suspendiert erscheint.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Schwein:

Intramuskuläre Injektion.

3 mg Ceftiofur/kg KGW/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

Subkutane Injektion.

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

Akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium)

Subkutane Injektion.

1 mg Ceftiofur/kg KGW/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

Subkutane Injektion.

1 mg Ceftiofur/kg KGW/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 von Mehrfachdosenspritzen empfohlen.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Die geringe Toxizität von Ceftiofur wurde bei Schweinen nachgewiesen, denen Ceftiofur-Natrium in achtfacher Überdosierung intramuskulär an 15 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wurde.

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

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Schwein:

Essbare Gewebe: 2 Tage.

Rind:

Essbare Gewebe: 6 Tage.

Milch: Null Stunden.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code: QJ01DD90

4.2 Pharmakodynamik

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.

β -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 enteralen Organismen 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*), *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 melanogenicus* (*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 in europäischen Bakterienisolaten, die aus erkrankten Tieren isoliert wurden, bestimmt:

<u>Schwein</u>		
Organismus (Anzahl der Isolate)	MHK-Bereich (mcg/ml)	MHK₉₀ (mcg/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 (Anzahl der Isolate)	MHK-Bereich (mcg/ml)	MHK₉₀ (mcg/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) (Isolate aus Fällen von Fußfäule)	≤ 0,06 – 0,13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (Isolate aus Fällen von akuter Metritis)	≤ 0,03 – 0,06	ND

ND: Nicht bestimmbar.

Die folgenden Grenzwerte werden vom NCCLS für die Erreger respiratorischer Erkrankungen bei Rindern und Schweinen, für die Tierarzneimittel zugelassen ist, empfohlen:

Durchmesser des Hemmhofes (mm)	MHK (mcg/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.

4.3 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 $11,8 \pm 1,67$ mcg/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 $2,85 \pm 1,11$ mcg/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 $2,25 \pm 0,79$ mcg/ml erreicht, die maximalen Konzentrationen in Karunkeln und Lochien gesunder Kühe lagen bei $1,11 \pm 0,24$ mcg/ml bzw. $0,98 \pm 0,25$ mcg/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. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

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

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas Typ I entweder mit einem Chlorbutylstopfen und einer Aluminium-Versiegelung mit Kunststoff-Flip-Off-Verschluss (50- und 100-ml-Durchstechflaschen) oder einem Brombutylstopfen und einer Aluminium-Versiegelung mit einer Abziehkappe (250-ml-Durchstechflasche).

Packungsgrößen:

Umkarton mit 1 Flasche zu 50 ml.

Umkarton mit 1 Flasche zu 100 ml.

Umkarton mit 1 Flasche zu 250 ml.

Umkarton mit 10 Flaschen zu je 50 ml.

Umkarton mit 10 Flaschen zu je 100 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Zoetis Österreich GmbH

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 8-00321

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 31.07.1997

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

Juni 2025

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).