

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 Injektionssuspension enthält:

Wirkstoff:

Ceftiofurhydrochlorid 57,14 mg
(entsprechend 50 mg Ceftiofur)

Sonstige Bestandteile:

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

3. DARREICHUNGSFORM

Eine leicht verfärbte, opake Suspension zur Injektion.

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 gegen andere Cephalosporine und Beta-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 streng auf grassierende 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 gut schütteln, um eine Durchmischung der Suspension zu erreichen

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

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. Über allergische Reaktionen, wie Hautreaktionen und Anaphylaxie, wurden in sehr seltenen Fällen berichtet (weniger als 1 Tier von 10000 Tieren, einschließlich Einzelfällen).

Schwein:

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

Rind:

An der Injektionsstelle sind leichte entzündliche Reaktionen, wie Gewebsödeme und Verfärbungen des subkutanen Gewebes oder der Oberfläche der Muskelfaszie, beobachtet worden. Diese Veränderungen bilden sich innerhalb von 10 Tagen nach der Injektion zurück; gleichwohl können leichte Gewebeverfärbungen bis zu 28 Tage und mehr persistieren. In sehr seltenen Fällen wurde aus dem Feld über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Excenel FLOW sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin, oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter der o.g. Adresse oder per e-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internet-Seite <http://vet-uaw.de>).

4.7. Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation

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 Beta-Laktam-Antibiotika werden durch gleichzeitige Anwendung von bakteriostatischen Antibiotika (Makrolide, Sulfonamide und Tetracycline) neutralisiert.

Aminoglykoside können eine potenzierende Wirkung auf Cephalosporine haben.

4.9. Dosierung und Art der Anwendung

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

Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen, sollte das Körpergewicht für die Vermeidung von Unterdosierungen so genau wie möglich bestimmt werden.

Schwein:

Atemwegserkrankungen

Zur intramuskulären Injektion.

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

Rind:

Atemwegserkrankungen

Zur subkutanen Injektion.

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

Akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium)

Zur subkutanen Injektion.

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

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 - Glasflaschen können maximal 50-mal angestochen werden. 250 ml – Glasflaschen können maximal 33-mal angestochen werden. Anderenfalls wird die Verwendung von Mehrfachdosenspritzen 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. Wartezeit

Schwein:

Essbare Gewebe 2 Tage.

Rind:

Essbare Gewebe 6 Tage.

Milch 0 Stunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Stoff- oder Indikationsgruppe: Antibiotikum zur systemischen Anwendung.

ATCvet-Code: QJ01DD90.

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 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 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 in Europa aus erkrankten Tieren gewonnenen Bakterienisolaten.

Schwein:

Organismus (Zahl der Isolate)	MHK-Bereich ($\mu\text{g/ml}$)	MHK ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<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

Rind:

Organismus (Zahl der Isolate)	MHK-Bereich ($\mu\text{g/ml}$)	MHK ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<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 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 NCCLS für die Erreger respiratorischer Erkrankungen bei Rindern und Schweinen, für die Excenel FLOW zugelassen ist, empfohlen:

Durchmesser des Hemmhofes (mm)	MHK (µg/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 Triglyceride
Wasser für Injektionszwecke

6.2. Inkompatibilitäten

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

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels laut Verkaufsverpackung:	2 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen der Primärverpackung:	28 Tage.

6.4. Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

6.5. Art und Beschaffenheit der Primärverpackung

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.

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 aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

Zoetis Deutschland GmbH
Schellingstraße 1
10785 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 400637.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.03. 2003 / 13.01.2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

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

Nicht zutreffend.

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.