

**Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels
(Summary of Product Characteristics) vorgesehenen Angaben**

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Actionis 50 mg/ml, Injektionssuspension für Schweine und Rinder

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 ml enthält:

Wirkstoff:

Ceftiofur (als Ceftiofurhydrochlorid) 50,0 mg/ml

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Injektionssuspension

Weißer bis hellgelber ölige Suspension.

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Schwein und Rind.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Infektionen in Verbindung mit Ceftiofur-empfindlichen Bakterien:

Schwein:

Zur Behandlung bakterieller Atemwegserkrankungen in Verbindung mit *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Streptococcus suis*.

Rind:

Zur Behandlung bakterieller Atemwegserkrankungen in Verbindung mit *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni*.

Zur Behandlung von akuter interdigitaler Nekrobazillose (Panaritium, Klauenfäule) in Verbindung mit *Fusobacterium necrophorum* und *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

Zur Behandlung der bakteriellen Komponente der akuten post-partalen (puerperalen) Metritis innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben in Verbindung mit Ceftiofur-empfindlichen *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum*. Das Anwendungsgebiet ist auf Fälle beschränkt, bei denen die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum versagt hat.

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Ceftiofur oder anderen β -Lactam-Antibiotika oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei bekannter Resistenz gegenüber Cephalosporinen oder β -Lactam-Antibiotika.

Nicht intravenös verabreichen.

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.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Dieses Produkt enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe.

Das Produkt 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 das Produkt 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. Das Produkt sollte möglichst nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung angewendet werden.

Das Produkt 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 soll-

te streng auf grassierende Krankheitsausbrüche gemäß den genehmigten Anwendungsbedingungen beschränkt werden.

Darf nicht als Prophylaxe bei Plazentaretention angewendet werden.

Vor Anwendung 1 Minute lang kräftig schütteln oder solange, bis das Produkt wieder vollständig suspendiert ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Penicilline und Cephalosporine können Überempfindlichkeit (Allergie) auslösen, wenn sie injiziert, inhaliert, geschluckt oder mit der Haut in Kontakt gebracht werden. Überempfindlichkeit gegen Penicilline kann zu Kreuzreaktionen gegenüber Cephalosporinen führen und umgekehrt. Allergische Reaktionen, die von diesen Substanzen ausgelöst werden, können gelegentlich schwerwiegend sein.

Gehen Sie vorsichtig mit diesem Tierarzneimittel um, um eine Exposition zu vermeiden und treffen Sie alle empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen.

Unterlassen Sie den Umgang mit diesem Tierarzneimittel, wenn Sie eine bekannte Überempfindlichkeit haben oder Ihnen geraten wurde, nicht mit solchen Stoffen zu arbeiten.

Im Falle einer versehentlichen Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und diesem die Packungsbeilage oder das Etikett zu zeigen.

Schwellungen des Gesichts, der Lippen oder der Augen oder Atembeschwerden sind ernstzunehmende Symptome und erfordern sofortige medizinische Behandlung.

Nach der Anwendung Hände waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

In seltenen Fällen können unabhängig von der Dosis Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z.B. Hautreaktionen, Anaphylaxie) auftreten. Bei Auftreten allergischer Reaktionen muss die Behandlung abgebrochen werden.

Bei Schweinen wurden in sehr seltenen Fällen leichte Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Verfärbungen der Faszie oder des Fetts, bis zu 20 Tage nach der Injektion beobachtet.

Bei Rindern traten in sehr seltenen Fällen leichte Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle wie Gewebsödeme und Verfärbungen des Unterhautgewebes und/oder der oberflächlichen Muskelfaszie auf. Diese bilden sich bei den meisten Tieren etwa

10 Tage nach der Injektion zurück, jedoch kann eine leichte Verfärbung des Gewebes mehr als 28 Tage bestehen bleiben.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 Tieren zeigt eine oder mehrere Nebenwirkungen im Verlauf einer Behandlung).
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 Tiere von 100 Tieren).
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 Tiere von 1000 Tieren).
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 Tiere von 10000 Tieren).
- Sehr selten weniger als 1 Tier von 10000 Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Anwendung von Actionis 50 mg/ml Injektionssuspension sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstraße 39 – 42, 10117 Berlin, oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter 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://www.vet-uaw.de>).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Laboruntersuchungen ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt.

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

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

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

Aminoglykoside können eine potenzierende Wirkung auf Cephalosporine haben.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Schwein: Intramuskuläre Anwendung.

3 mg Ceftiofur /kg Körpergewicht/Tag über 3 Tage, d.h. 1 ml/16 kg Körpergewicht pro Injektion.

Rind: Subkutane Anwendung.

Atemwegserkrankung: 1 mg Ceftiofur /kg Körpergewicht/Tag über 3 bis 5 Tage, d.h. 1 ml/50 kg Körpergewicht pro Injektion.

Akute interdigitale Nekrobazillose: 1 mg Ceftiofur/kg Körpergewicht/Tag über 3 Tage, d.h. 1 ml/50 kg Körpergewicht pro Injektion.

Akute puerperale Metritis innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben: 1 mg Ceftiofur/kg Körpergewicht/Tag über 5 aufeinanderfolgende Tage, d.h. 1 ml/50 kg Körpergewicht pro Injektion.

Bei akuter puerperaler Metritis kann in einigen Fällen eine zusätzliche unterstützende Behandlung notwendig sein.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden, so dass es nicht zu einer Unterdosierung kommt.

Bei intramuskulärer Injektion bei Schweinen sollten pro Injektionsstelle nicht mehr als 5 ml verabreicht werden, bei subkutaner Injektion bei Rindern pro Injektionsstelle nicht mehr als 7 ml.

Anschließende Injektionen müssen an anderen Stellen injiziert werden.

Vor Anwendung 1 Minute lang kräftig schütteln oder solange, bis das Produkt wieder vollständig suspensiert ist.

Der Anwender sollte die geeignetste Flaschengröße wählen.

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

Die niedrige Toxizität von Ceftiofur wurde bei Schweinen bewiesen, denen an 15 aufeinanderfolgenden Tagen Ceftiofur-Natrium in der 8 fachen therapeutischen Dosis intramuskulär verabreicht wurde.

Nach parenteraler Gabe erheblicher Überdosierungen wurden bei Rindern keine Anzeichen einer systemischen Toxizität beobachtet.

4.11 Wartezeit(en):

Rind:

Essbare Gewebe: 6 Tage.
Milch: 0 Tage.

Schwein:
Essbare Gewebe: 6 Tage.

5. Pharmakologische Eigenschaften:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterien für die systemische Anwendung, dritte Generation Cephalosporine.

ATCvet Code: QJ01DD90

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Ceftiofur ist ein Cephalosporin der dritten Generation, das gegen viele grampositive und gramnegative Bakterien wirkt, einschließlich der β -Lactamase produzierenden Stämme. Wie alle β -Lactam-Antibiotika, hemmt Ceftiofur die Synthese der Bakterienzellwand und wirkt damit bakterizid.

β -Lactame wirken, indem sie in die Synthese der Bakterienzellwand eingreifen. Die Zellwandsynthese ist von Enzymen, sogenannten Penicillin-bindenden Proteine (PBP), abhängig. Bakterien entwickeln mithilfe vier grundlegender Mechanismen eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen: 1) durch Änderung oder Erwerb von Penicillin-bindenden Proteinen, die gegen sonst wirksame β -Lactame unempfindlich machen; 2) durch Änderung der Zellwandpermeabilität gegenüber β -Lactam-Antibiotika; 3) durch Produktion von β -Lactamasen, die den β -Lactam-Ring des Moleküls spaltet oder 4) durch aktive Ausschleusung.

Einige Beta-Lactamase bildende gramnegative Darmbakterien können MHK-Werte unterschiedlichen Grades gegenüber Cephalosporinen der dritten und vierten Generation sowie gegenüber Penicillinen, Ampicillinen, Kombinationen von β -Lactamasehemmern und Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation ausbilden.

Ceftiofur ist gegen die folgenden Mikroorganismen wirksam, die mit Atemwegserkrankungen bei Schweinen in Zusammenhang stehen: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* weist eine natürliche (intrinsische) Resistenz gegenüber Ceftiofur auf.

Es ist außerdem gegen Bakterien wirksam, die mit Atemwegserkrankungen bei Rindern in Verbindung stehen: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*; Bakterien, die mit akuter Klauenfäule bei Rindern (interdigitale Nekrobazilliose) in Verbindung stehen: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogeni-*

cus (*Porphyromonas asaccharolytica*); und Bakterien in Zusammenhang mit akuter puerperaler Metritis bei Rindern: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum*.

Die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden für Ceftiofur bestimmt. Die Bestimmung erfolgte an Bakterienisolaten, die aus erkrankten Tieren in Europa gewonnen wurden:

SCHWEINE

Mirkoorganismen (Anzahl der Isolate)	MHK-Bereich(µg/ml)	MHK ₉₀ (µg/ml)
<i>A. pleuropneumoniae</i> (28)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (37)	≤ 0,03 – 0,13	≤ 0,03
<i>Streptococcus suis</i> (495)	≤ 0,03 – 0,25	≤ 0,03

Rinder

Mirkoorganismen (Anzahl der Isolate)	MHK-Bereich(µg/ml)	MHK ₉₀ (µg/ml)	
<i>Mannheimia spp.</i> (87)	≤ 0,03*	≤ 0,03	
<i>P. multocida</i> (42)	≤ 0,03 – 0,12	≤ 0,03	
<i>H. somni</i> (24)	≤ 0,03*	≤ 0,03	
<i>Arcanobacterium pyogenes</i> (123)		≤ 0,03 – 0,50,25	
<i>Escherichia coli</i> (188)	0,13 - > 32,0	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

*Kein Bereich; alle Isolate ergaben den gleichen Wert. ND: nicht bestimmt.

Die folgenden Breakpoint-Werte werden vom CLSI (VET 01-S2, 2013) für die Erreger von Atemwegserkrankungen beim Schwein und Rind, die derzeit auf der Kennzeichnung für das Tierarzneimittel erscheinen, empfohlen:

Hemmhof-

durchmesser (mm)	MHK (µg/ml)	Interpretation
≥ 21	≤ 2,0	(S) Empfindlich

18 - 20	4,0	(I) Mittel
≤ 17	≥ 8,0	(R) Resistent

Es wurden bislang für die mit Klauenfäule oder akuter post-partalen Metritis des Rindes verbundene Krankheitserreger keine Breakpoint-Werte bestimmt.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Nach der Verabreichung wird Ceftiofur schnell zum wirksamen Hauptmetaboliten Desfuroylceftiofur metabolisiert.

Desfuroylceftiofur hat gegenüber Bakterien, die in Atemwegserkrankungen von Tieren beteiligt sind, eine vergleichbare antimikrobielle Wirkung wie Ceftiofur. Der aktive Metabolit ist reversibel an Plasmaproteine gebunden. Durch den proteingebundenen Transport reichert sich der Metabolit am Ort der Infektion an, wirkt dort und bleibt auch in Gegenwart von nekrotischem Gewebe oder Zelldetritus aktiv.

Bei Schweinen, denen eine einzige intramuskuläre Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurde, wurde eine maximale Plasmakonzentration von $11,8 \pm 1,67 \mu\text{g/ml}$ nach 1 Stunde erreicht; die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Desfuroylceftiofur lag bei $16,7 \pm 2,3$ Stunden. Es wurde keine Kumulation von Desfuroylceftiofur nach einer Dosis von 3 mg Ceftiofur/kg Körpergewicht/Tag an 3 Tagen beobachtet. Die Ausscheidung erfolgte hauptsächlich mit dem Urin (mehr als 70 %). Durchschnittlich wurden ca. 12-15 % über die Fäzes ausgeschieden.

Ceftiofur ist nach intramuskulärer Verabreichung vollständig bioverfügbar.

Nach einer einzigen subkutan einem Rind verabreichten Dosis von 1 mg/kg, wurden die maximalen Plasmawerte von $2,85 \pm 1,11 \mu\text{g/ml}$ innerhalb von 2 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Im Endometrium von gesunden Rindern wurde ein C_{max} von $2,25 \pm 0,79 \mu\text{g/ml}$ 5 ± 2 Stunden nach einer einzigen Verabreichung erreicht. Maximale Konzentrationen in Karunkeln und Lochien von gesunden Kühen lagen jeweils bei $1,11 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$ und $0,98 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Desfuroylceftiofur bei Rindern liegt bei $11,5 \pm 2,57$ Stunden. Nach einer täglichen Behandlung über 5 Tage wurde keine Kumulation beobachtet. Die Ausscheidung erfolgte hauptsächlich über den Urin (mehr als 55 %) sowie über die Fäzes (31 %). Ceftiofur ist nach subkutaner Verabreichung vollständig bioverfügbar.

6. Pharmazeutische Angaben:

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Aluminium-dihydroxid-stearat

Polysorbat 80

Mittelkettige Triglyceride.

6.2 Inkompatibilitäten:

Aufgrund fehlender Kompatibilitätsstudien darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Faltschachtel mit einer farblosen Typ II Glas-Durchstechflasche mit einem Typ I Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Kappe oder Flip-off-Kappe. Inhalt: 100 ml oder 250 ml.

Faltschachtel mit einer Polyethylenterephthalat (PET)-Durchstechflasche mit einem Typ I Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Kappe oder Flip-off-Kappe. Inhalt: 100 ml oder 250 ml.

Verpackungsgrößen

Behälter mit Glas-Durchstechflasche mit 100 ml

Behälter mit Glas-Durchstechflasche mit 250 ml

Behälter mit Polyethylenterephthalat (PET)-Durchstechflasche mit 100 ml

Behälter mit Polyethylenterephthalat (PET)-Durchstechflasche mit 250 ml

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 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:

Laboratorios SYVA S.A.U.
Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57
(24010) León
Spanien

Tel: 0034 987800800

Fax: 0034 987802452

Email: mail@syva.es

8. Zulassungsnummer:

401415.00.00

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung/Verlängerung der Zulassung:

Datum der Erstzulassung: 23.03.2011

Datum der letzten Verlängerung: 01.03.2016

10. Stand der Information:

....

11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung:

Nur für die Behandlung von Tieren. Darf nur nach tierärztlicher Verschreibung verabreicht werden.

Anwendung durch den Tierarzt oder unter dessen direkter Verantwortung.

12. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht:

Verschreibungspflichtig