

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

**1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:**

Cefokel 50 mg/ml, Injektionssuspension für Schweine und Rinder

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:**

1 ml der Suspension enthält:

**Wirkstoff(e):**

Ceftiofur (als Hydrochlorid) 50,0 mg

**Sonstige Bestandteile:**

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

**3. Darreichungsform:**

Injektionssuspension.

Weißer bis fast-weißer, beige Suspension.

**4. Klinische Angaben:**

**4.1 Zieltierart(en):**

Schwein und Rind

**4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):**

Infektionen, die durch Ceftiofur-empfindliche Bakterien hervorgerufen werden:

Schweine:

Zur Behandlung bakterieller Atemwegserkrankungen unter Beteiligung von *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Streptococcus suis*.

Rinder:

Zur Behandlung bakterieller Atemwegserkrankungen unter Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* (früher *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni* (früher *Haemophilus somnus*).

Zur Behandlung von interdigitaler Nekrobazillose (Panaritium/Ballenfäule) unter Beteiligung von *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, verursacht durch Ceftiofur-empfindliche *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum*. Die Indikation ist auf Fälle beschränkt, in denen die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum versagt hat.

#### 4.3 Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Ceftiofur und gegenüber anderen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika.

Nicht zur intravenösen Injektion.

Nicht anwenden bei bekannter Resistenz gegenüber anderen Cephalosporinen oder gegenüber  $\beta$ -Lactam Antibiotika.

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 Tierarzneimittel enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel.

Das Tierarzneimittel selektiert auf resistente Stämme, wie z.B. Bakterien, die Extended-Spectrum- $\beta$ -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 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.

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.

Darf nicht zur Prophylaxe bei Plazentaretention angewendet werden.

*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:*

Penicilline und Cephalosporine können nach Injektion, Inhalation, oraler Aufnahme oder durch Hautkontakt zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien) führen. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin kann zu Kreuzreaktionen mit Cephalosporinen und umgekehrt führen. Gelegentlich kann es zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit oder Personen, denen angeraten wurde, nicht mit solchen Stoffen zu arbeiten, sollten dieses Tierarzneimittel nicht handhaben.

Das Tierarzneimittel ist mit großer Sorgfalt zu handhaben, um eine Exposition zu vermeiden.

Nach der Anwendung Hände waschen.

Treten nach Exposition klinische Symptome wie z.B. Hautausschlag auf, sollte sofort ein Arzt zu Rate gezogen werden und ihm ist dieser Warnhinweis zu zeigen. Symptome wie Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Augenlider bzw. Atembeschwerden sind ernst zu nehmen und bedürfen einer sofortigen ärztlichen Versorgung.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

Es können dosisunabhängige Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Gelegentlich können allergische Reaktionen (z. B. Hautreaktionen und Anaphylaxie) auftreten. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion ist die Behandlung abzusetzen.

Bei einigen Schweinen wurden an der Injektionsstelle bis zu 20 Tage nach der Injektion leichte Reaktionen, wie Verfärbungen von Faszie oder Fett, beobachtet.

Bei Rindern wurden an der Injektionsstelle leichte entzündliche Reaktionen, wie Gewebsödeme und Verfärbungen des subkutanen Gewebes und/oder der oberflächlichen Muskelfaszie, beobachtet. Diese Veränderungen bilden sich innerhalb von 10 Tagen nach der Injektion zurück; gleichwohl können leichte Gewebeverfärbungen bis zu 28 Tage und mehr bestehen bleiben.

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).

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Cefokel 50 mg/ml, Injektionssuspension für Schweine und Rinder sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 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](mailto:uaw@bvl.bund.de)) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internetseite <http://www.vet-uaw.de>).

#### 4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Untersuchungen an Labortieren ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, Aborte oder Beeinträchtigung der Reproduktion. Spezielle Untersuchungen, die die Unbedenklichkeit von Ceftiofur bei tragenden Sauen oder Kühen belegen, wurden nicht durchgeführt. Die Anwendung sollte nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

#### 4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Die bakteriziden Eigenschaften der  $\beta$ -Lactamantibiotika werden durch die gleichzeitige Anwendung von bakteriostatischen Antibiotika (Makrolide, Sulfonamide und Tetracycline) aufgehoben.

#### 4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Schweine:

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

Rinder:

Atemwegserkrankungen: 1 mg Ceftiofur pro kg Körpergewicht subkutan, entsprechend 1 ml pro 50 kg Körpergewicht und Tag an 3 bis 5 aufeinander folgenden Tagen.

Akute interdigitale Nekrobazillose: 1 mg pro kg Körpergewicht subkutan, entsprechend 1 ml pro 50 kg Körpergewicht und Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen.

Akute post-partale (puerperale) Metritis innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben: 1 mg pro kg Körpergewicht subkutan, entsprechend 1 ml pro 50 kg Körpergewicht und Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen.

Vor Gebrauch die Flasche mindestens 30 Sekunden lang kräftig schütteln, bis das Tierarzneimittel ausreichend resuspendiert ist. Nach dem Schütteln sollte der Flascheninhalt betrachtet werden, um sicherzustellen, dass das Tierarzneimittel in Suspension gebracht wurde. Die Abwesenheit eines Sediments kann durch Umkehren der Flasche und Betrachten des Inhalts durch den Flaschenboden beurteilt werden.

Das maximal empfohlene Injektionsvolumen an einer Injektionsstelle beträgt 4 ml bei Schweinen und 6 ml bei Rindern. Aufeinander folgende Injektionen sind an unterschiedlichen Injektionsstellen zu verabreichen.

Der Flaschenstopfen darf nicht mehr als 66-mal durchstochen werden.

Bei Behandlung der akuten postpartalen Metritis kann in einigen Fällen eine zusätzliche unterstützende Therapie erforderlich sein.

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

Die geringe Toxizität von Ceftiofur wurde bei Schweinen nachgewiesen, indem Schweinen Ceftiofur-Natrium an 15 aufeinanderfolgenden Tagen in Dosen, die über dem Achtfachen der empfohlenen Ceftiofur-Tagesdosis lagen, intramuskulär verabreicht wurde.

Bei Rindern, denen erhebliche Überdosierungen parenteral verabreicht wurden, wurden keine Anzeichen systemischer Toxizität beobachtet.

#### 4.11 Wartezeit(en):

Schweine:

Essbare Gewebe: 5 Tage.

Rinder:

Essbare Gewebe: 8 Tage.

Milch: 0 Stunden.

### 5. **Pharmakologische Eigenschaften:**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Cephalosporin der dritten Generation.

ATCvet-Code: QJ01DD90.

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Ceftiofur ist ein Cephalosporin der dritten Generation, das gegen viele Gram-positive und Gram-negative Bakterien, einschließlich  $\beta$ -Lactamase produzierende Stämme, wirksam ist (Ausnahme sind Stämme, die bestimmte Klassen von Extended-Spectrum- $\beta$ -Laktamasen produzieren).

Ceftiofur hemmt die bakterielle Zellwandsynthese und wirkt dadurch bakterizid.

Beta-Laktam-Antibiotika greifen in die Synthese der bakteriellen Zellwand ein. Die Zellwandsynthese 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  $\beta$ -Laktam-Antibiotika unempfindlich sind; 2) Änderung der Permeabilität der Zellwand gegenüber  $\beta$ -Laktam-Antibiotika; 3) Produktion von  $\beta$ -Laktamasen, die den  $\beta$ -Laktamring des Moleküls spalten, oder 4) durch aktive Ausschleusung.

Einige  $\beta$ -Laktamasen, die in enteralen Gram-negativen Bakterien nachgewiesen wurden, können bei Cephalosporinen der 3. und 4. Generation sowie bei Penicillinen, Ampicillin und bei Cephalosporinen der 1. und 2. Generation in Kombination mit  $\beta$ -

Laktamase-Hemmern erhöhte MHK-Werte mit unterschiedlichem Ausmaß hervorgerufen.

Ceftiofur ist wirksam gegen folgende Erreger, die bei Atemwegserkrankungen von Schweinen beteiligt sein können: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* besitzt gegenüber Ceftiofur eine intrinsische Unempfindlichkeit.

Ceftiofur ist auch wirksam gegen folgende Erreger, die bei Atemwegserkrankungen von Rindern beteiligt sein können: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (früher *Pasteurella haemolytica*), *Histophilus somni* (früher *Haemophilus somnus*); gegen Bakterien, die bei akuter Ballenfäule (interdigitale Nekrobazillose) von Rindern beteiligt sein können wie *Fusobacterium necrophorum* und *Bacteroides melanogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); und gegen Bakterien, die an der akuten postpartalen (puerperalen) Metritis des Rindes beteiligt sein können: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum*.

Die folgenden Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) repräsentieren Datensätze, die für europäische Isolate über einen bestimmten Zeitraum erhoben wurden.

Die Empfindlichkeit kann sowohl geographisch als auch zeitlich variieren. Daher können einige Stämme der unten aufgeführten Bakterien tendenziell höhere Werte als die MHK<sub>90</sub>-Werte entwickeln und Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen produzieren. In solchen Fällen könnte dies bei der Behandlung Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit haben. Deshalb sollten die unter Punkt 4.5 genannten Empfehlungen sorgfältig beachtet werden.

### Schweine

Erreger (Anzahl Isolate)	MHK-Bereich (µg/ml)	MHK <sub>90</sub> (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> (227)	0,002 - 8	0,25

## Rinder

Erreger (Anzahl Isolate)	MHK-Bereich (µg/ml)	MHK <sub>90</sub> (µg/ml)
<i>Mannheimia spp.</i> (87)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>P. multocida</i> (42)	≤ 0,03 – 0,12	≤ 0,03
<i>H. somnus</i> (24)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>Arcanobacterium pyogenes</i> (123)	≤ 0,03 – 0,5	0,25
<i>Escherichia coli</i> (188)	0,13 - > 32,0	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (Isolate aus Fällen akuter Ballenfäule)	≤ 0,06 – 0,13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (Isolate aus Fällen akuter Metritis)	≤ 0,03 – 0,06	ND

\* Kein Bereich; alle Isolate zeigten denselben Wert. ND: Nicht bestimmbar.

Die folgenden Grenzwerte werden von der CLSI für die derzeit in der Produktinformation angegebenen Zielerreger bei Atemwegsinfektionen von Rindern und Schweinen 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 Ballenfäule des Rindes oder akuter postpartaler Metritis bei Rindern wurden bisher keine Grenzwerte bestimmt.



## 5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Nach der Anwendung wird Ceftiofur schnell zu Desfuroylceftiofur, dem wichtigsten wirksamen Hauptmetaboliten, metabolisiert.

Desfuroylceftiofur ist in gleicher Weise wie Ceftiofur antimikrobiell wirksam gegen Erreger, die an Atemwegserkrankungen bei Tieren beteiligt sind. Der wirksame Metabolit wird reversibel an Plasmaproteine gebunden. Über den Transport mit diesen Proteinen reichert sich der Metabolit am Infektionsort an, kann wirken und bleibt auch in Anwesenheit von nekrotischem Gewebe und Zelldetritus wirksam.

Bei Schweinen, denen eine einmalige intramuskuläre Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht (KGW) verabreicht wurde, lag der maximale Plasmaspiegel nach 2 Stunden bei  $7,20 \pm 0,52 \mu\text{g/ml}$ ; die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Desfuroylceftiofur betrug  $14,1 \pm 2,8$  Stunden. Nach einer täglichen Gabe von 3 mg Ceftiofur/kg KGW über 3 Tage wurde keine Akkumulation von Desfuroylceftiofur beobachtet. Die Elimination erfolgt überwiegend (zu mehr als 70%) mit dem Urin. Durchschnittlich werden 12 bis 15% über den Kot ausgeschieden. Nach intramuskulärer Applikation ist Ceftiofur vollständig bioverfügbar. Bei Rindern, denen eine einmalige subkutane Injektion von 1 mg/kg KGW verabreicht wurde, lag der maximale Plasmaspiegel innerhalb von 2 Stunden bei  $4,29 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ . Bei gesunden Kühen wurde nach einmaliger Applikation im Endometrium innerhalb von  $5 \pm 2$  Stunden eine  $C_{\text{max}}$  von  $2,25 \pm 0,79 \mu\text{g/ml}$  erreicht. In Karunkeln und Lochien von gesunden Kühen lagen die maximalen Konzentrationen 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  $15,7 \pm 4,2$  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 den Kot ausgeschieden. Nach subkutaner Anwendung ist Ceftiofur vollständig bioverfügbar.

## 6. Pharmazeutische Angaben:

### 6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Ethyloleat

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: 3 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 28 Tage.

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Farblose 100 ml-Glasflasche (Typ I), verschlossen mit einem grau beschichteten Brombutyl-Gummistopfen und Aluminiumbördelkappe.

Die Flaschen sind einzeln in einem Karton verpackt.

Eine, sechs, zehn oder zwölf Flaschen werden als klinische Packung gruppiert.

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:

KELA N.V.

Sint Lenaartseweg 48

2320 Hoogstraten

Belgien.

Mitvertrieb durch:

Veyx-Pharma GmbH

Söhreweg 6

34639 Schwarzenborn

8. **Zulassungsnummer:**

401801.00.00

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

Datum der Erstzulassung: 10.04.2013

Datum der letzten Verlängerung: 20.03.2018

10. **Stand der Information:**

....

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

Nicht zutreffend.

12. **Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht:**

Verschreibungspflichtig.