

Anlage A

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

1. **Bezeichnung des Tierarzneimittels:**

CEVAXEL-RTU 50 mg/ml, Injektionssuspension für Rinder und Schweine

2. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:**

Ein ml enthält:

Wirkstoff(e):

Ceftiofur (als Hydrochlorid) 50 mg

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. **Darreichungsform:**

Injektionssuspension

Ölige, beige Injektionssuspension

4. **Klinische Angaben:**

4.1 **Zieltierart(en):**

Rind und Schwein

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

Infektionen, die durch Ceftiofur-empfindliche Bakterien hervorgerufen werden.

Rind:

- Zur Behandlung bakterieller respiratorischer Erkrankungen, die durch *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* und *Histophilus somni* hervorgerufen werden.
- Zur Behandlung von akuter interdigitaler Nekrobazillose (Klauenfäule/Panaritium), die durch *Fusobacterium necrophorum* und *Bacteroides melanogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*) hervorgerufen werden.

- Zur Behandlung der bakteriellen Komponente der akuten post-partalen (puerperalen) Metritis innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben, die durch *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum* hervorgerufen werden.

Das Anwendungsgebiet ist auf Fälle beschränkt, bei denen die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum erfolglos war.

Schwein:

- Zur Behandlung bakterieller respiratorischer Erkrankungen, die durch *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumonia* und *Streptococcus suis* hervorgerufen werden.

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Ceftiofur oder anderen β -Laktam-Antibiotika.

Nicht intravenös injizieren.

Nicht anwenden wenn eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen oder β -Laktam-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:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Darf nicht als Prophylaxe bei Plazentaretention angewendet werden.

Dieses Tierarzneimittel 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 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.

Dieses 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 Anwendungsbedingungen beschränkt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Penicilline und Cephalosporine können eine Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie) nach einer Injektion, Inhalation, Ingestion oder Hautkontakt verursachen. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen kann zu einer Kreuzsensibilität gegenüber Cephalosporinen führen und umgekehrt. Allergische Reaktionen diesen Wirkstoffen gegenüber können gelegentlich schwerwiegend sein.

- Sie sollten den Kontakt mit diesem Tierarzneimittel vermeiden, wenn Sie eine bekannte Überempfindlichkeit haben oder wenn Ihnen geraten wurde, nicht mit solchen Stoffen zu arbeiten.
- Gehen Sie mit diesem Tierarzneimittel vorsichtig um, um versehentlichen Kontakt zu vermeiden. Nach der Anwendung sollten die Hände gewaschen werden.
- Falls Sie nach der Anwendung Symptome wie Hautrötung entwickeln, sollten Sie den Arzt aufsuchen und ihm diesen Warnhinweis vorzeigen.
- Eine Schwellung des Gesichtes, der Lippen oder Augen oder Atembeschwerden sind ernstzunehmende Symptome und erfordern eine sofortige medizinische Behandlung.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

In sehr seltenen Fällen wurde von Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hautreaktionen, Anaphylaxie) berichtet. Beim Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei einigen Schweinen wurden bis zu 20 Tage nach der Injektion leichte Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Verfärbung der Faszie oder des Fettes, beobachtet.

Bei Rindern traten in seltenen Fällen leichte Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle, wie Gewebsödeme, Verdickung des umliegenden Gewebes sowie Verfärbung des subkutanen Gewebes und/oder der oberflächlichen Muskelfaszie auf.

Die klinischen Anzeichen bilden sich bei den meisten Tieren 10 Tage nach der Injektion zurück, jedoch kann eine leichte Verfärbung des Gewebes über mehr als 28 Tage bestehen bleiben.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Tieren treten Nebenwirkungen als Folge der Behandlung auf)
- häufig (bei mehr als 1, aber weniger als 10 von 100 Tieren)
- gelegentlich (bei mehr als 1, aber weniger als 10 von 1000 Tieren)
- selten (bei mehr als 1, aber weniger als 10 von 10.000 Tieren)
- sehr selten (weniger als 1 von 10.000 Tieren, einschließlich Einzelbeobachtungen)

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Anwendung von Cevaxel-RTU 50 mg/ml 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://vet-uaw.de>).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Untersuchungen an Labortieren wiesen keine Anzeichen teratogener, fetotoxischer oder maternotoxischer Auswirkungen auf. Die Sicherheit während der Trächtigkeit und Laktation von Rindern und Schweinen wurde nicht untersucht. Daher sollte die Anwendung bei trächtigen und laktierenden Tieren nur nach Nutzen-/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

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

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Rind: subkutane Anwendung

- **Respiratorische Erkrankungen:**

1 mg Ceftiofur (als Hydrochlorid) pro kg Körpergewicht (KGW) pro Tag über 3 bis 5 Tage, das entspricht 1 ml pro 50 kg KGW bei jeder Injektion.

- **Interdigitale Nekrobazillose (Klauenfäule/Panaritium):**

1 mg Ceftiofur (als Hydrochlorid) pro kg KGW pro Tag über 3 Tage, das entspricht 1 ml pro 50 kg KGW bei jeder Injektion.

- **Akute post-partale Metritis innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben:**

1 mg Ceftiofur (als Hydrochlorid) pro kg KGW pro Tag über 5 aufeinanderfolgende Tage, das entspricht 1 ml pro 50 kg KGW bei jeder Injektion.

Bei akuter post-partaler Metritis kann in einigen Fällen eine zusätzliche unterstützende Therapie erforderlich sein.

Schwein: intramuskuläre Anwendung

3 mg Ceftiofur (als Hydrochlorid) pro kg Körpergewicht (KGW) pro Tag über 3 Tage, das entspricht 1 ml pro 16 kg KGW bei jeder Injektion.

Vor der Anwendung die Flasche gut schütteln, um das Arzneimittel zu resuspendieren.

Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden. Aufeinander folgende Injektionen müssen an unterschiedlichen Stellen verabreicht werden.

Da die Flasche nicht mehr als 50mal angestochen werden darf, sollte der Anwender eine geeignete Flaschengröße wählen.

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

Nach intramuskulärer Gabe von Ceftiofur-Natrium in der 8fachen therapeutischen Dosis über 15 Tage wurde bei Schweinen eine geringe Toxizität von Ceftiofur festgestellt.

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

4.11 Wartezeit(en):

Rind:

Essbare Gewebe.....8 Tage

Milch..... 0 Tage

Schwein:

Essbare Gewebe.....5 Tage

5. Pharmakologische Eigenschaften:

Pharmakotherapeutische Gruppe: generelle Antiinfektiva für den systemischen Gebrauch, Cephalosporin der dritten Generation.

ATCvet code: QJ01DD90.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Ceftiofur ist ein Cephalosporin der 3. Generation und wirkt gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien, einschließlich β -Laktamase produzierender Stämme.

Ceftiofur hemmt die Synthese der Bakterienzellwand und wirkt dadurch bakterizid.

β -Laktam-Antibiotika greifen in die Synthese der bakteriellen Zellwand ein. Die Zellwandsynthese ist von Enzymen, sogenannten Penicillin-bindenden Proteinen (PBP), abhängig. Bakterien können eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen über 4 grundlegende Mechanismen entwickeln:

- 1) durch Änderung oder Erwerb Penicillin-bindender Proteine, die gegenüber β -Laktam-Antibiotika unempfindlich machen;
- 2) durch Änderung der Permeabilität der Zellen gegenüber β -Laktam-Antibiotika;
- 3) durch Herstellung von β -Laktamase, die den β -Laktam-Ring des Antibiotikums spaltet oder
- 4) durch aktive Ausschleusung.

Einige β -Laktamase-bildende Gram-negative Darmbakterien können erhöhte MHK-Werte unterschiedlichen Grades gegenüber Cephalosporinen der dritten und vierten Generation sowie gegenüber Penicillinen, Ampicillinen, Kombinationen von β -Laktamasehemmern und Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation ausbilden.

Ceftiofur ist gegen folgende Erreger wirksam, die respiratorische Erkrankungen bei Schweinen verursachen: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* weist eine natürliche (intrinsische) Resistenz gegenüber Ceftiofur auf.

Bei Rindern ist Ceftiofur ist wirksam gegen:

- Bakterien, die an respiratorischen Erkrankungen beteiligt sind: Pasteurella multocida, Mannheimia spp., Histophilus somni;
- Bakterien, die an der akuten interdigitalen Nekrobazillose (Klauenfäule) beteiligt sind: Fusobacterium necrophorum, Bacteroides melaninogenicus (Porphyromonas asaccharolytica); und
- Bakterien, die an der akuten postpartalen Metritis beteiligt sind: Escherichia coli, Arcanobacterium pyogenes und Fusobacterium necrophorum.

Die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden für Ceftiofur an Bakterien ermittelt, die in Europa (Frankreich, Großbritannien, Niederlande, Dänemark, Deutschland, Belgien, Italien, Tschechische Republik, Irland, Polen und Spanien) in den Jahren 2000 - 2009 aus erkrankten Tieren isoliert wurden.

Spezies	Herkunft	Jahr	Anzahl der Stämme	MHK von Ceftiofur (µg/ml)		
				MHK-Bereich	MIHK50	MHK90
Pasteurella multocida	Rind	2009 - 2012	149	≤0.002 – 0.12	0.015	0.015
	Schwein	2009 - 2012	152	≤0.002 – 0.06	0.04	0.04
Mannheimia haemolytica	Rind	2009 - 2012	149	≤0.002 – 0.12	0.015	0.015
Histophilus somni	Rind	2009 - 2012	66	≤0.002 – 0.008	≤0.002	0.004
Escherichia coli	Rind	2005 – 2006	163	0.06 – 1	0.23	0.44
Arcanobacterium pyogenes	Rind	2007 – 2008	30	0.06 – 0.25	0.09	0.12
Fusobacterium necrophorum	Rind	2000 - 2006	27	0.015 – 16	0.1	0.2
Actinobacillus pleuropneumoniae	Schwein	2009 - 2012	157	0.008 – 2	0.015	0.03
Streptococcus suis	Schwein	2009 - 2012	151	0.06 - 16	0.12	0.5

Folgende Grenzwerte wurden für Ceftiofur verwendet: $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ (empfindlich), $4 \mu\text{g/ml}$ (intermediär) und $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ (resistent).

Für Erreger der interdigitalen Nekrobazillose und der akuten postpartalen Metritis des Rindes wurde bisher keine Grenze bestimmt.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

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

Desfuroylceftiofur hat gegenüber Bakterien, die an respiratorischen Erkrankungen von Tieren beteiligt sind, eine vergleichbare antimikrobielle Wirkung wie Ceftiofur. Der aktive Metabolit ist reversibel an Plasmaproteine gebunden. Durch den proteingebundenen Transport reichern sich die Metabolite am Ort der Infektion an, üben dort ihre Aktivität aus und bleiben auch in Gegenwart von nekrotischem Gewebe und Zelldetritus wirksam. Schweine, denen $3 \text{ mg Ceftiofur/kg}$ Körpergewicht einmalig muskulär verabreicht wurde, zeigten nach zwei Stunden maximale Plasmakonzentrationen von $13,2 \mu\text{g/ml}$; die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Desfuroylceftiofur betrug $16,4$ Stunden. Nach Verabreichung von $3 \text{ mg Ceftiofur/kg}$ Körpergewicht zweimal täglich über 3 Tage konnte keine Akkumulation von Desfuroylceftiofur beobachtet werden. Die Ausscheidung erfolgte überwiegend über den Urin (mehr als 70%). Durchschnittlich wurden ca. $12\text{-}15\%$ des Medikamentes über die Fäzes ausgeschieden.

Ceftiofur ist nach intramuskulärer Verabreichung vollständig bioverfügbar.

Rinder, denen $1 \text{ mg Ceftiofur / kg}$ Körpergewicht einmalig subkutan verabreicht wurde, zeigten nach vier Stunden maximale Plasmakonzentrationen von $2,82 \mu\text{g/ml}$. In weiteren Untersuchungen an gesunden Tieren wurde nach einmaliger Verabreichung nach 5 Stunden eine C_{max} von $2,25 \mu\text{g/ml}$ im Endometrium erreicht. In Karunkeln und Lochien gesunder Rinder wurden maximale Konzentrationen von $1,11 \mu\text{g/ml}$ bzw. $0,98 \mu\text{g/ml}$ festgestellt.

Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Desfuroylceftiofur beträgt bei Rindern $12,1$ Stunden. Nach einer täglichen Behandlung über 5 Tage wurde keine Akkumulation beobachtet. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Urin (mehr als 55%) sowie über die Fäzes (30%). Ceftiofur ist nach subkutaner Anwendung vollständig bioverfügbar.

6. Pharmazeutische Angaben:

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Hochdisperses Siliziumdioxid
Sorbitanoleat
Propylenglycoldicaprylocaprat

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 im unversehrten Behältnis: 3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

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

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Durchsichtige PP/Ethylen-Vinyl-Alkohol/PP-Mehrschichten Kunststoffflasche.
Chlorobutyl-Gummistopfen mit Aluminiumbördelkappe.

Packungsgrößen

Schachtel mit 1 Flasche zu 50 ml
Schachtel mit 1 Flasche zu 100 ml.
Schachtel mit 1 Flasche zu 250 ml.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen im Handel erhältlich.

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:**
CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH
Kanzlerstr. 4
D-40472 Düsseldorf
8. **Zulassungsnummer:**
401378.00.00
9. **Datum der Erteilung der Erstzulassung/Verlängerung der Zulassung:**
Datum der Erstzulassung: 10.02.2011
Datum der letzten Verlängerung: ----
10. **Stand der Information:**
Dezember 2015
11. **Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung:**
Nicht zutreffend.
12. **Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht:**
Verschreibungspflichtig