

# EFICUR® RTU ad us. vet., Injektionssuspension

## Breitspektrum-Cephalosporin; Injektionssuspension für Rinder und Schweine

### ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ceftiofurum 50 mg ut Ceftiofuri hydrochloridum 57.14 mg

Hilfsstoffe: Aluminium monostearas, Sorbitani oleas, Tryglicerida saturata q.s. ad suspensionem pro 1 ml

Galenische Form: Injektionssuspension

### EIGENSCHAFTEN / WIRKUNG

Ceftiofur ist ein halbsynthetisches Breitspektrum-Cephalosporin der 3. Generation, das gegen grampositive und gramnegative Bakterien wirksam ist. Wie alle Beta-Laktam-Antibiotika hemmt Ceftiofur die bakterielle Zellwandsynthese. Die Zellwandsynthese ist abhängig von Enzymen, den so genannten Penicillinbindenden Proteinen (PBP). Die Resistenzbildung der

Bakterien gegenüber Cephalosporinen erfolgt über 4 Mechanismen:

- 1) Erwerb von Penicillinbindenden Proteinen, die gegen sonst wirksame  $\beta$ -Laktam-Antibiotika unempfindlich sind,
- 2) Änderung der Permeabilität der Zelle gegenüber  $\beta$ -Laktam-Antibiotika,
- 3) Produktion von  $\beta$ -Laktamasen, die den  $\beta$ -Laktamring des Antibiotikums spalten oder
- 4) durch aktive Ausschleusung.

Einige in gramnegativen Organismen nachgewiesenen  $\beta$ -Laktamasen können bei Cephalosporinen sowie bei Penicillinen, Ampicillinen und Kombinationen von  $\beta$ -Laktamasehemmern zu einer Kreuzresistenz 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 Bakterien, die respiratorische Erkrankungen beim Rind verursachen: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia* spp. (früher *Pasteurella haemolytica*), *Histophilus somni*. Ferner ist Ceftiofur wirksam gegen Bakterien, welche die akute Klauenfäule (interdigitale Nekrobazillose) bei Rindern verursachen: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*) und gegen Bakterien, die an der akuten postpartalen (puerperal) Metritis des Rindes beteiligt sind: *Escherichia coli*, *Trueperella (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.

#### Schweine

Organismus (Zahl der Isolate)	MHK-Bereich ( $\mu\text{g/ml}$ )	MHK <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>A. pleuropneumoniae</i> (28)	$\leq 0.03^*$	$\leq 0.03$
<i>Pasteurella multocida</i> (37)	$\leq 0.03\text{-}0.13$	$\leq 0.03$
<i>Streptococcus suis</i> (495)	$\leq 0.03\text{-}0.25$	$\leq 0.03$
<i>Haemophilus parasuis</i> (16)	$\leq 0.03\text{-}0.13$	$\leq 0.03$

#### Rinder

Organismus (Zahl der Isolate)	MHK-Bereich ( $\mu\text{g/ml}$ )	MHK <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Mannheimia</i> spp. (87)	$\leq 0.03^*$	$\leq 0.03$
<i>P. multocida</i> (42)	$\leq 0.03\text{-}0.12$	$\leq 0.03$
<i>H. somni</i> (24)	$\leq 0.03^*$	$\leq 0.03$
<i>Trueperella (Arcanobacterium) pyogenes</i> (123)	$\leq 0.03\text{-}0.5$	0.25
<i>Escherichia coli</i> (188)	$\leq 0.13\text{-} > 32.0$	0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67)	$\leq 0.06\text{-}0.13$	ND
(Isolate aus Fällen akuter interdigitaler Nekrobazillose)		
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2)	$\leq 0.03\text{-}0.06$	ND
(Isolate aus Fällen akuter Metritis)		

\*Kein Bereich; alle Isolate erreichten den selben Wert. ND: Nicht bestimmbar.

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

Durchmesser des Hemmhofes (mm)	MHK ( $\mu\text{g/ml}$ )	Interpretation
$\geq 21$	$\leq 2.0$	(S) Empfindlich
18-20	4.0	(I) Intermediär
$\leq 17$	$\geq 8.0$	(R) Resistent

Für Erreger der akuten interdigitalen Nekrobazillose des Rindes oder akuter post-partaler (puerperaler) Metritis bei Rindern wurden bisher keine Grenzwerte bestimmt.

### PHARMAKOKINETIK

Nach der Verabreichung wird Ceftiofur rasch 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.

**Schwein:** Nach einer einmaligen intramuskulären Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht (KGW) wurden maximale Plasmaspiegel von 9  $\mu\text{g/ml}$  innerhalb von 1 Stunde erreicht; die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Desfuroylceftiofur betrug ca. 23 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.

**Rind:** Nach einer einmaligen subkutanen Injektion von 1 mg/kg KGW wurden maximale Plasmaspiegel von ca. 2  $\mu\text{g/ml}$  innerhalb von 2.5 Stunden nach der Applikation erreicht. Bei gesunden Kühen wurde in weiteren Untersuchungen nach einmaliger Applikation im Endometrium innerhalb von etwa 5 Stunden eine C<sub>max</sub> von 2.25  $\mu\text{g/ml}$  erreicht, die maximalen Durchschnittskonzentrationen in Karunkeln und Lochien gesunder Kühe lagen bei 1  $\mu\text{g/ml}$ . Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Desfuroylceftiofur betrug ca. 18 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. Desfuroylceftiofur ist der Hauptmetabolit von Ceftiofur. Es hat gegenüber den zu bekämpfenden Bakterien eine äquivalente antibakterielle Aktivität wie Ceftiofur.

### INDIKATIONEN

Die Indikation ist auf Fälle beschränkt, in denen die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum versagt hat.

Infektionen mit Bakterien, die gegenüber Ceftiofur empfindlich sind:

#### Schweine:

- Zur Behandlung von bakteriellen Atemwegserkrankungen, die durch *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* oder *Streptococcus suis* verursacht werden.

#### Rinder:

- Zur Behandlung von bakteriellen Atemwegserkrankungen, die durch *Mannheimia* spp. (früher *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* verursacht werden.

- Zur Behandlung der akuten interdigitalen Nekrobazillose (Panaritium, Klauenfäule), die durch *Fusobacterium necrophorum* oder *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*) verursacht wird.

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

### DOSIERUNG / ANWENDUNG

**Rind:** zur subkutanen Injektion

**Atemwegserkrankungen sowie interdigitale Nekrobazillose:** 1.0 mg Ceftiofur pro kg KGW, entsprechend 1 ml pro 50 kg KGW an 3 - 5 aufeinanderfolgenden Tagen im Abstand von 24 Stunden.

**Akute post-partale Metritis** innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben: 1.0 mg Ceftiofur pro kg KGW/Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, entsprechend 1 ml pro 50 kg KGW pro Tag.

**Schwein:** zur intramuskulären Injektion

**Atemwegserkrankungen:** 3.0 mg Ceftiofur pro kg KGW, entsprechend 1 ml pro 16 kg KGW an 3 aufeinanderfolgenden Tagen im Abstand von 24 Stunden.

Sollte nach 3 - 5 Tagen keine Besserung eingetreten sein, so ist die Diagnose neu zu stellen. Aufeinanderfolgende Injektionen sind an unterschiedlichen Injektionsstellen zu verabreichen.

### ANWENDUNGSEINSCHRÄNKUNGEN

#### Kontraindikationen

Eficur RTU ad us. vet. 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 akut, sich schnell ausbreitende Krankheitsausbrüche gemäss den genehmigten Anwendungsbedingungen beschränkt werden.

Tiere mit bekannter Überempfindlichkeit gegen  $\beta$ -Laktam Antibiotika oder Ceftiofur nicht behandeln. Nicht intravenös verabreichen. Darf nicht bei Geflügel (einschliesslich Eiern) angewendet werden, da die Gefahr der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen auf Menschen besteht.

Darf nicht zur Prophylaxe bei Plazentaretention angewendet werden.

#### Vorsichtsmassnahmen

Es sind keine Daten über Rinder und Schweine verfügbar in Bezug auf die Anwendung während Trächtigkeit. Bei Ratten wurde nach oraler Applikation kein teratogener Effekt, Aborte oder ein Einfluss auf die Reproduktionsleistung beobachtet.

Eficur RTU ad us. vet. 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 Eficur RTU ad us. vet. 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 dieser Arzneimittelinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels, kann die Prävalenz solcher Resistenzen erhöhen. Eficur RTU ad us. vet. sollte möglichst nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung angewendet werden.

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.

### UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

An der Injektionsstelle können Schmerzen auftreten, verbunden mit einer vorübergehenden Erhöhung muskelspezifischer Enzyme. Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von der Dosis auftreten. Allergische Reaktionen, wie Hautreaktionen und Anaphylaxie, können gelegentlich auftreten.

#### Absetzfristen

**Rind:** Essbare Gewebe: 8 Tage  
Milch: 0 Tage

**Schwein:** Essbare Gewebe: 5 Tage

### BESONDERE HINWEISE

#### Penicilline Vorsichtsmassnahmen für den Anwender

Benzilline 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 werden 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.

#### Hinweise für die Anwendung

Flasche vor der Anwendung gut schütteln, um eine vollständige Durchmischung der Suspension zu erreichen.

#### Lagerung / Aufbewahrungsfrist

Bei Raumtemperatur (15 - 25 °C) und vor Licht geschützt lagern. Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit "EXP" bezeichnetem Datum verwendet werden. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Aufbewahrungsfrist nach Entnahme der ersten Dosis: 28 Tage

#### Inkompatibilitäten

Es wurden keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt, daher darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### ZULASSUNGSNUMMER

62'628 (Swissmedic); ATCVet code: QJ01DD90

### PACKUNGEN:

Flasche zu 100 ml (Glas oder PET); Flasche zu 50 ml (Glas oder PET)

Abgabekategorie: A

### ZULASSUNGSINHABERIN

Regulix GmbH, Bern

Auslieferfirma/Marketing: Dr. E. Graeb AG, Rehhagstrasse 83, CH-3018 Bern

Herstellerin: LABORATORIOS HIPRA, S.A.

STAND DER INFORMATION: November 2012