Cobactan 4,5% w/v-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung für Pferde und Rinder

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
1 Flasche mit Pulver enthält:
30 ml-Flasche: 1,35 g Cefquinom (als Cefquinomsulfat)
100 ml-Flasche: 4,5 g Cefquinom (als Cefquinomsulfat)
1 ml Lösungsmittel enthält:
Konservierungsmittel: Benzylalkohol (E 1519) 10 mg
1 ml der rekonstituierten Lösung enthält:
Wirkstoff:
Cefquinom 45 mg
(als Cefquinomsulfat)
Sonstige Bestandteile:
Benzylalkohol (E 1519) 10 mg
Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes bis schwach gelblich-weißes kristallines Pulver und klares farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart/en
Pferd (adulte Pferde und Fohlen), Rind (adulte Rinder und Kälber)

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart/en
Zur Behandlung von folgenden bakteriellen Infektionen bei Pferden und Rindern, hervorgerufen durch folgende grampositive und gramnegative Cefquinom-empfindliche Erreger:
Pferde:
– Atemwegserkrankungen, hervorgerufen durch Streptococcus equi subsp. zooepidemicus
Fohlen:
– schwere bakterielle Infektionen mit hohem Septikämie-Risiko, hervorgerufen durch Escherichia coli
Rinder:
– Atemwegserkrankungen, hervorgerufen durch Pasteurella multocida und Mannheimia haemolytica;
– Dermatitis digitalis, infektiöse Bulbar-Nekrose (Ballenfäule) und akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium);
– akute E. coli-Mastitiden mit gestörtem Allgemeinbefinden.
Kälber:
– E. coli-Septikämie

4.3 Gegenanzeigen
Nicht bei Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin- oder andere β-Laktam-Antibiotika sowie gegen einen der Hilfsstoffe anwenden.
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
Cobactan 4,5% 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 Cobactan 4,5% 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. Cobactan 4,5% sollte möglichst nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung angewendet werden.
Cobactan 4,5% 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 nach Injektion, Inhalation, oraler Aufnahme oder Hautkontakt zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergie) führen. Bei Penicillin-Überempfindlichkeit ist eine Kreuzallergie gegen Cephalosporine möglich und umgekehrt. Gelegentlich können schwerwiegende allergische Reaktionen vorkommen.
1. Vermeiden Sie den Umgang mit diesem Produkt wenn Sie bekanntermaßen überempfindlich reagieren, oder wenn Sie angewiesen wurden, nicht mit solchen Präparaten zu arbeiten.
2. Gehen Sie mit diesem Arzneimittel sehr vorsichtig um, vermeiden Sie den direkten Kontakt und berücksichtigen Sie alle Vorsichtsmaßnahmen.
3. Sollten nach Kontakt mit dem Arzneimittel Symptome wie Hautausschlag auftreten, sollten Sie ärztlichen Rat in Anspruch nehmen und dem Arzt diesen Warnhinweis vorlegen. Symptome wie Anschwellen des Gesichtes, der Lippen oder Augenlider sowie Atembeschwerden sind ernster zu nehmen und bedürfen einer sofortigen ärztlichen Versorgung.

Bei versehentlichem Augenkontakt sofort mit reichlich Wasser spülen. Bei versehentlichem Verschütten auf die Haut sollte diese sofort mit Seife und Wasser gewaschen werden. Im Falle einer versehentlichen Selbstinjektion sollten Sie sofort ärztlichen Rat in Anspruch nehmen und dem Arzt diesen Warnhinweis vorlegen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)
In seltenen Fällen können Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cephalosporine auftreten. Beim Pferd treten gelegentlich vorübergehende leichte Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Beim Rind kann es nach der Injektion zu lokal umschriebenen Gewebereaktionen kommen. Die Gewebeschädigungen heilen innerhalb von 15 Tagen nach der letzten Injektion ab.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode
Für das Pferd und das Rind liegen keine reproduktionstoxikologischen Daten (einschließlich Teratogenität) vor. Experimentelle Untersuchungen bei Ratten und Kaninchen ergaben keine teratogenen, fetotoxischen oder maternaltoxischen Effekte. Die Anwendung sollte daher nur nach einer Nutzen-Risiko-Einschätzung des verantwortlichen Tierarztes erfolgen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen
Bezüglich Kreuzresistenz siehe Abschnitt 5.1.
In klinischen Feldstudien wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung
Zur Herstellung der Injektionslösung den gesamten Inhalt des Lösungsmittelbehältnisses in die Injektionsflasche mit dem Pulver überführen und vor Gebrauch gut schütteln. Kein anderes Lösungsmittel (z.B. Wasser für Injektionszwecke) außer dem mitgelieferten verwenden!
Vor jeder Entnahme ist der Stopfen abzuwischen, und eine trockene und sterile Nadel und Spritze zu gebrauchen. Um das erforderliche Dosierungsvolumen exakt verabreichen zu können, ist eine Spritze mit entsprechend feiner Maßeinteilung zu verwenden. Der Stopfen kann ohne Beeinträchtigung bis zu 20mal durchstochen werden.

Tierart	*Anwendungsgebiet*	*Dosierung*	*Behandlungsdauer*
Pferd	Atemwegserkrankungen, hervorgerufen durch Streptococcus equi subsp. zooepidemicus	1 mg Cefquinom/kg Körpergewicht (1 ml der rekonstituierten Injektionslösung/45 kg Körpergewicht)	Einmal täglich an 5 bis 10 aufeinander folgenden Tagen. Behandlung 2 Tage nach Abklingen der klinischen Symptome beenden.
Fohlen	schwere bakterielle Infektionen mit hohem Septikämie-Risiko hervorgerufen durch E. coli	1 mg Cefquinom/kg Körpergewicht (1 ml der rekonstituierten Injektionslösung/45 kg Körpergewicht)	Zweimal täglich an 6 bis 14 aufeinander folgenden Tagen. Behandlung 3 Tage nach Abklingen der klinischen Symptome beenden.
Rind	Atemwegserkrankungen, hervorgerufen durch Pasteurella multocida und Mannheimia haemolytica	1 mg Cefquinom/kg Körpergewicht (1 ml der rekonstituierten Injektionslösung/45 kg Körpergewicht)	Einmal täglich an 3 bis 5 aufeinander folgenden Tagen
	Dermatitis digitalis, infektiöse Bulbar-Nekrose (Ballenfäule) und akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium)		
	Akute E. coli Mastitis mit gestörtem Allgemeinbefinden	1 mg Cefquinom/kg Körpergewicht (1 ml der rekonstituierten Injektionslösung/45 kg Körpergewicht)	Einmal täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen
Kalb	E. coli-Septikämie	2 mg Cefquinom/kg Körpergewicht (2 ml der rekonstituierten Injektionslösung/45 kg Körpergewicht)	Einmal täglich an 3 bis 5 aufeinander folgenden Tagen

Bei Rindern und Kälbern erfolgt die Behandlung intramuskulär mit einem maximalen Injektionsvolumen von 10 ml pro Injektionsstelle. Bei Pferden und Fohlen kann die Behandlung intravenös oder intramuskulär erfolgen. Alle Injektionen sollten an verschiedenen Körperstellen verabreicht werden, beim Rind bevorzugt im Nacken- oder Halsbereich. Bei Fohlen wird empfohlen, während der ersten 3 Tage intravenös, danach intramuskulär zu behandeln.
Um eine exakte Dosierung zu gewährleisten und Unterdosierungen zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich
Dosierungen von 20 mg/kg Körpergewicht bei Rindern, von 1 mg/kg Körpergewicht bei Pferden und von 3 mg/kg Körpergewicht bei Fohlen zweimal täglich wurden gut vertragen.

4.11 Wartezeit/en
Pferd
Essbare Gewebe: 4 Tage
Nicht bei Stuten anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.
Rind
Essbare Gewebe: 2 Tage
Milch: 36 Stunden (3 Gemelke)

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
Pharmakotherapeutische Gruppe: andere ß-Lactam-Antibiotika
ATCvet code: QJ01DE90

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Cefquinom ist ein Antibiotikum aus der Cephalosporingruppe, das durch Hemmung der Zellwandsynthese wirkt. Es wirkt bakterizid und zeichnet sich durch ein breites Wirkungsspektrum sowie durch eine hohe Penicillinase- und β-Laktamase-Stabilität aus.
In vitro wurde eine Wirksamkeit gegen die wichtigsten grampositiven und gramnegativen Krankheitserreger einschließlich Streptococcus equi subsp. zooepidemicus, Escherichia coli, Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica und Fusobacterium spp. nachgewiesen.
Im Zeitraum zwischen 1999 und 2005 wurden in Deutschland, Frankreich, England, Ungarn und den Niederlanden aus adulten Pferden und Fohlen 162 Bakterienisolate mit Bezug zu den Anwendungsgebieten gesammelt. Die pathogenen Erreger erwiesen sich als Cefquinom-empfindlich mit minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) im Bereich von <0,008 bis 0,25 µg/ml für S. equi subsp. zooepidemicus und von 0,032 bis 2 µg/ml für E. coli. Der MHK_{90}-Wert betrug 0,032 µg/ml für S. equi subsp. zooepidemicus und 0,125 µg/ml für E. coli.
Seit 1994 werden relevante Bakterienisolate von Rindern aus Deutschland, Frankreich, England, Niederlande, Spanien, Italien, Belgien und Irland regelmäßig auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Cefquinom getestet. Bestimmungen an 304 Mannheimia haemolytica- und Pasteurella multocida-Isolaten, die in den Jahren 2000 bis 2004 gesammelt wurden, ergaben eine Empfindlichkeitsrate von 100% mit minimalen Hemmkonzentrationen von ≤0,008 bis 0,125 µg/ml (Empfindlichkeits-Grenzkonzentration: 2 µg/ml).
Als ein Cephalosporin der 4. Generation zeichnet sich Cefquinom durch eine hohe Penetrationsfähigkeit durch die Zellwand und eine hohe β-Lactamasestabilität aus. Im Gegensatz zu Cephalosporinen früherer Generationen wird Cefquinom nicht durch chromosomal codierte Cephalosporinasen des Amp-C-Typs oder durch die bei einigen Enterobactericaeen vorkommenden plasmidständigen Cephalosporinasen hydrolisiert. Jedoch können einige β-Lactamasen mit erweitertem Spektrum („Extended Spectrum Betalactamases“, ESBL) Cefquinom und Cephalosporine anderer Generationen hydrolysieren. Die Gefahr einer Resistenzentwicklung gegen Cefquinom ist gering. Hohe Resistenzraten gegen Cefquinom würden nur bei gleichzeitigem Auftreten von 2 Mutationen möglich sein: Diese müssten zu einer Überproduktion spezifischer β-Lactamasen und zu einer geringeren Membrandurchlässigkeit führen.
Resistenzmechanismen bei gramnegativen Bakterien, die auf β-Lactamasen mit erweitertem Spektrum („Extended Spectrum Betalactamases“, ESBL) beruhen, und bei grampositiven Bakterien, die auf veränderten Penicillinbindeproteinen (PBP) beruhen, könnten zur Kreuzresistenz führen

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik
Bei Pferden werden nach intramuskulärer Injektion einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht maximale Serumkonzentrationen von etwa 2,5 µg/ml innerhalb von 1 Stunde erreicht. Die Halbwertszeit von Cefquinom im Plasma beträgt bei adulten Pferden 2 Stunden, bei Fohlen 1,4 Stunden; es wird zu <5% an Protein gebunden. Die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Injektion ist annähernd 100%.
Bei jungen Fohlen werden nach intramuskulärer Injektion einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht maximale Serumkonzentrationen von etwa 1,8 µg/ml in weniger als einer Stunde erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 87%. Bei erwachsenen Pferden liegt die Plasmakonzentration bei i.m. bzw. i.v. Verabreichung während 55,4% bzw. 49,6% des Behandlungsintervals über der MHK (t>MHK) für Streptococcus equi subsp. zooepidemicus (MHK = 0,032).
Bei Rindern werden nach intramuskulärer Injektion einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht maximale Serumkonzentrationen von etwa 2 µg/ml in weniger als einer Stunde erreicht. Die Halbwertszeit von Cefquinom ist relativ kurz (2,5 Stunden), es wird zu <5% an Protein gebunden und unverändert über den Urin ausgeschieden.
Cefquinom wird nach oraler Aufnahme nicht resorbiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile
Benzylalkohol (E 1519), Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten
Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Dauer der Haltbarkeit des Arzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit des Lösungsmittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.
Zur Beachtung: Diese Angaben zur Haltbarkeit beziehen sich auf die Einzelflaschen für Pulver bzw. Lösungsmittel. Auf der gemeinsamen Faltschachtel für Pulver und Lösungsmittel wird die kürzere Haltbarkeitsdauer von 2 Jahren angegeben.
Dauer der Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung: 10 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (+2° C bis + 8° C).
Nach Ablauf dieser Frist sind im Behältnis verbleibende Reste des Arzneimittels zu verwerfen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise
Pulver und Lösungsmittel:
Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Gebrauchsfertige Zubereitung:
Im Kühlschrank lagern (+2° C bis + 8° C).

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses
Farblose Glasflaschen Typ II (Ph. Eur.) zu 30 ml mit 1,35 g Cefquinom in Form von kristallinem Cefquinomsulfat-Pulver, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen.
Farblose Glasflaschen Typ I (Ph. Eur.) zu 30 ml mit 29 ml Lösungsmittel, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen.
Farblose Glasflaschen Typ II (Ph. Eur.) zu 100 ml mit 4,5 g Cefquinom in Form von kristallinem Cefquinomsulfat-Pulver, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen.
Farblose Glasflaschen Typ I (Ph. Eur.) zu 100 ml mit 96 ml Lösungsmittel, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen.
Bei allen Glasflaschen sind die Stopfen mit einer Aluminiumbördelkappe verschlossen.
Packungsgrößen:
Faltschachtel mit 30-ml-Flasche mit Pulver gebündelt mit einer Faltschachtel mit 30-ml-Flasche mit Lösungsmittel.
Faltschachtel mit 100-ml-Flasche mit Pulver gebündelt mit einer Faltschachtel 100-ml-Flasche mit Lösungsmittel
Faltschachtel mit einer 30-ml-Flasche mit Pulver und einer 30-ml-Flasche mit Lösungsmittel.
Faltschachtel mit einer 100-ml-Flasche mit Pulver und einer 100-ml-Flasche mit Lösungsmittel.
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
Abgelaufene und nicht vollständig entleerte Packungen sind als gefährlicher Abfall zu behandeln und gemäß den geltenden Vorschriften einer unschädlichen Beseitigung zuzuführen. Leere Packungen können mit dem Hausmüll entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung: Intervet, Wien.
8. Zulassungsnummer: 8–00667
9. Datum der Erteilung der Erstzulassung/Ver-längerung der Zulassung: 30. März 2006.
10. Stand der Information: März 2012.
Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung Nicht zutreffend.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.