

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Curacef Duo 50 mg/ml + 150 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancje czynne:

Ceftiofur (w postaci chlorowodoru) 50,0 mg
Ketoprofen 150,0 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Oleinian sorbitanu
Uwodorniona lecytyna sojowa
Olej bawełniany

Zawiesina do wstrzykiwań o kolorze białym do różowawego.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie syndromu oddechowego bydła (bovine respiratory disease, BRD) wywołanego przez bakterie *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida* wrażliwe na ceftiofur i łagodzenie związanych z tym objawów klinicznych zapalenia lub gorączki.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach stwierdzonej oporności na inne cefalosporyny lub antybiotyki beta-laktamowe.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na ceftiofur i inne antybiotyki β -laktamowe.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na ketoprofen.

Nie podawać innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kortykosteroidów równocześnie z tym produktem lub w ciągu 24 godzin od jego podania.

Nie stosować u zwierząt z chorobami serca, wątroby lub nerek, jeśli istnieje możliwość wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia w żołądku, jelitach lub gdy istnieje zaburzenie krzepnięcia krwi.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Brak.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Weterynaryjny produkt leczniczy powoduje selekcję szczepów bakterii wytwarzających beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL), dlatego też może stwarzać zagrożenie dla zdrowia ludzi, jeśli te szczepy przeniosą się na ludzi np. poprzez żywność. Z tego powodu weterynaryjny produkt leczniczy powinien być zarezerwowany do leczenia klinicznych przypadków słabo reagujących na leki z wyboru lub takich przypadków, gdy spodziewana jest taka reakcja (dotyczy to bardzo ciężkich przypadków, w których leczenie musi zostać rozpoczęte bez rozpoznania bakteriologicznego).

Po ustąpieniu zapalenia lub gorączki lekarz weterynarii powinien zastosować weterynaryjny produkt leczniczy zawierający wyłącznie ceftiofur, w celu zapewnienia przez okres 3 – 5 dni ciągłej antybiotykoterapii. Leczenie przez odpowiednio długi okres jest istotne dla ograniczenia rozwoju oporności drobnoustrojów.

W trakcie stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy uwzględniać krajowe i regionalne przepisy dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych. Zwiększone stosowanie, w tym także stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego odbiegające od zaleceń zawartych w ChWPL, może powodować wzrost częstości występowania oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe. W miarę możliwości weterynaryjny produkt leczniczy powinien być stosowany w oparciu o wyniki badań wrażliwości bakterii na leki przeciwbakteryjne.

Weterynaryjny produkt leczniczy jest przeznaczony do leczenia pojedynczych zwierząt. Nie stosować zapobiegawczo, ani w ramach programów ochrony zdrowia stad. Grupy zwierząt mogą być leczone zgodnie z warunkami określonymi w ChWPL wyłącznie w przypadku stwierdzenia ogniska choroby w stadzie.

Równoczesne stosowanie leków moczopędnych lub zwiększających krzepliwość krwi powinno być uzależnione od oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu dokonanej przez lekarza weterynarii.

Unikać wstrzykiwania dotętniczego i dożylnego.

Unikać stosowania produktu u zwierząt odwodnionych, z hipowolemią lub z niskim ciśnieniem, ponieważ istnieje potencjalne ryzyko zwiększonej toksyczności nerkowej.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Penicyliny i cefalosporyny mogą wywołać reakcję nadwrażliwości (alergie) po iniekcji, wdychaniu, połknięciu lub kontakcie ze skórą. Nadwrażliwość na penicyliny może prowadzić do krzyżowych reakcji na cefalosporyny i odwrotnie. Ketoprofen może także powodować nadwrażliwość. Sporadycznie reakcje alergiczne na te substancje mogą mieć ciężki przebieg.

Nie zaleca się kontaktu z tym weterynaryjnym produktem leczniczym osobom o znanej nadwrażliwości na substancje czynne lub na dowolne substancje pomocnicze oraz innym osobom, którym nie zaleca się kontaktu z tymi substancjami.

Po zastosowaniu produktu należy umyć ręce.

Unikać kontaktu z oczami i skórą. W przypadku kontaktu z produktem zmyć go natychmiast wodą.

W przypadku pojawienia się po kontakcie z produktem takiego objawu jak wysypka skórna, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi niniejsze ostrzeżenie.

Obrzęk twarzy, ust lub oczu, bądź też trudności w oddychaniu są cięższymi objawami i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Po przypadkowej samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia (np. obrzęk w miejscu wstrzyknięcia) ¹
Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, skórna reakcja alergiczna) ² Zaburzenia ze strony żołądka przeżuwaczy ³ Zaburzenia nerek ³ Przebarwienie skóry i/lub mięśni

¹ W większości przypadków łagodny i bezbolesny.

¹ W razie wystąpienia reakcji alergicznej leczenie należy przerwać.

² Niezwiązane z dawką.

³ Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ ze względu na ich działanie hamujące syntezę prostaglandyn.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne dotyczące ceftiofuru lub ketoprofenu nie wykazały działania teratogennego czy poronnego lub szkodliwego wpływu na rozród. Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży nie zostało określone.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niektóre NLPZ mogą być w wysokim stopniu wiązane z białkami osocza i konkurować z innymi lekami też o wysokim stopniu wiązania z białkami, co może prowadzić do efektów toksycznych. Nie podawać równocześnie z innymi NLPZ lub z kortykosteroidami, produktami moczopędnymi, nefrotoksycznymi lub antykoagulantami.

Bakteriobójcze właściwości beta-laktamów są znoszone przez równoczesne stosowanie antybiotyków bakteriostatycznych (makrolidów, sulfonamidów i tetracyklin).

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie domięśniowe.

1 mg ceftiofuru/kg m.c./dzień i 3 mg ketoprofenu/kg m.c./dzień w iniekcjach domięśniowych, tj. 1 ml/50 kg m.c. Weterynaryjny produkt leczniczy można stosować wyłącznie wtedy, gdy chorobie towarzyszą objawy kliniczne zapalenia lub gorączki. Weterynaryjny produkt leczniczy może być podawany przez okres od 1 do 5 kolejnych dni, w zależności od odpowiedzi klinicznej, w sposób indywidualny w każdym przypadku. Ponieważ czas trwania antybiotykoterapii nie powinien być krótszy niż 3 – 5 dni, po ustąpieniu zapalenia i gorączki lekarz weterynarii powinien zastosować produkt zawierający wyłącznie ceftiofur w celu zapewnienia przez okres 3 – 5 dni ciągłej antybiotykoterapii. W przypadku nielicznych zwierząt może zaistnieć konieczność czwartego lub piątego podania tego produktu.

Przed podaniem energicznie wstrząsać butelkę przez 20 sekund celem otrzymania jednorodnej zawiesiny.

Przywrócenie postaci zawiesiny może wymagać dłuższego czasu po przechowywaniu produktu w niskiej temperaturze.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia, aby zapobiec podaniu zbyt niskiej dawki.

Użytkownik powinien dobrać wielkość fiolki odpowiednio do liczby leczonych zwierząt.

Do fiolek 50 ml i 100 ml nie należy wkuwać igły więcej niż 10 razy, a do fiolek 250 ml więcej niż 18 razy. Można zalecać stosowanie igły aspiracyjnej, aby uniknąć przebijania korka zbyt dużą ilością razy.

Kolejne iniekcje domięśniowe muszą być wykonywane w różne miejsca.

W jedno miejsce podawać nie więcej niż 16 ml produktu.

Preferowane jest użycie igły w rozmiarze 14G.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Nie obserwowano objawów toksyczności ogólnoustrojowej weterynaryjnego produktu leczniczego po podawaniu go w dawkach przekraczających do 5 razy zalecaną dawkę dobową przez 15 kolejnych dni.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie stosować u drobiu (w tym w produkcji jaj) z powodu ryzyka rozprzestrzenienia się antybiotykooporności na ludzi.

3.12 Okresy karencji

Tkanki jadalne: 8 dni.

Mleko: zero godzin.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01DD99

4.2 Dane farmakodynamiczne

Ceftiofur jest cefalosporyną trzeciej generacji działającą na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Podobnie jak inne beta-laktamy, ceftiofur hamuje syntezę ściany komórek bakteryjnych, wykazując właściwości bakteriobójcze.

Synteza ściany jest zależna od enzymów zwanych białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Istnieją cztery podstawowe mechanizmy nabywania oporności na cefalosporyny przez bakterie: 1) modyfikacja lub nabycie przez białka wiążące penicyliny niewrażliwości na beta-laktamy, 2) zmiana przepuszczalności komórki dla beta-laktamów, 3) wytwarzanie beta-laktamaz, które rozszczepiają pierścień beta-laktamowy cząsteczki antybiotyku lub 4) aktywne usuwanie antybiotyku z komórki. Niektóre beta-laktamazy, stwierdzone u Gram-ujemnych bakterii jelitowych, mogą powodować podwyższenie wartości MIC dla cefalosporyn trzeciej i czwartej generacji, jak również penicylin, ampicylin i skojarzeń inhibitorów beta-laktamów oraz cefalosporyn pierwszej i drugiej generacji. Ceftiofur jest skuteczny wobec następujących mikroorganizmów wywołujących choroby układu oddechowego u bydła: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (wcześniejsza nazwa: *Pasteurella haemolytica*).

Określono następujące minimalne stężenia hamujące (MIC) ceftiofuru w odniesieniu do szczepów bakteryjnych wyizolowanych od chorych zwierząt w Europie w latach 2014 – 2016.

Gatunek (liczba wyizolowanych szczepów)	Zakres MIC (µg/ml)	MIC50 (µg/ml)	MIC90 (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (91)	0,002 – 4	0,015	0,06
<i>Pasteurella multocida</i> (155)	0,008 – 0,25	0,015	0,03

Wartości MIC docelowych patogenów wywołujących choroby układu oddechowego wykazywały rozkład monomodalny z dobrą wrażliwością na ceftiofur. Ustalono wrażliwość kliniczną szczepów bakterii na ceftiofur (dokument CLSI VET08 (5) i VET06 (6)), które wywołują syndrom oddechowy bydła: *M. haemolytica*, *P. multocida*: szczep wrażliwy: ≤ 2 µg/ml; szczep średnio wrażliwy: 4 µg/ml; szczep oporny: ≥ 8 µg/ml. Zgodnie z tym, nie obserwowano klinicznie opornych szczepów docelowych patogenów wywołujących choroby układu oddechowego.

Ketoprofen jest pochodną kwasu fenylopropionowego i należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Mechanizm działania wiąże się ze zdolnością ketoprofenu do zaburzania syntezy prostaglandyn z prekursorów takich, jak kwas arachidonowy. Chociaż ketoprofen nie wpływa bezpośrednio na endotoksyny po ich wyprodukowaniu, to zmniejsza ich produkcję, przez co łagodzi wiele skutków uruchomienia kaskady prostaglandynowej. Prostaglandyny są elementem złożonych procesów prowadzących do wstrząsu endotoksycznego. Podobnie jak w przypadku wszystkich substancji tego typu, ich głównymi działaniami farmakologicznymi są działania przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Po podaniu, ceftiofur jest szybko metabolizowany do desfuryloceftiofuru, głównego czynnego metabolitu.

Desfuryloceftiofur wykazuje aktywność przeciwdrobnoustrojową w stosunku do najważniejszych bakterii docelowych u zwierząt, równoważną z aktywnością ceftiofuru. Czynny metabolit wiąże się w sposób odwracalny z białkami osocza. Transportowany z tymi białkami gromadzi się on w miejscu infekcji, działa tam i zachowuje swoją aktywność w obecności martwych komórek.

Ceftiofur wykazuje całkowitą dostępność biologiczną po podaniu domięśniowym.

Po podaniu domięśniowym ceftiofuru (w postaci chlorowodoru) w dawce jednorazowej 1 mg/kg m.c., maksymalne stężenia w osoczu ceftiofuru i metabolitów będących pochodnymi desfuryloceftiofuru wynoszące $6,11 \pm 1,56$ µg/ml (Cmax), są osiągane w ciągu 5 godzin (Tmax). Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) ceftiofuru i metabolitów będących pochodnymi desfuryloceftiofuru wynosił 22 godziny. Wydalanie następuje głównie z moczem (w ponad 55 %); 31 % dawki odzyskiwano w kale.

Ketoprofen wykazuje całkowitą dostępność biologiczną po podaniu domięśniowym.

Po podaniu domięśniowym ketoprofenu w dawce jednorazowej 3 mg/kg m.c. maksymalne stężenie ketoprofenu w osoczu wynoszące $5,55 \pm 1,58 \mu\text{g/ml}$ (C_{max}), jest osiągane w ciągu 4 godzin (T_{max}). Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) ketoprofenu wynosił 3,75 godziny.

U bydła ketoprofen jest w wysokim stopniu wiązany z białkami (97 %). Ketoprofen jest wydalany głównie z moczem (w 90 % dawki), w postaci metabolitów.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata, dla fiołki z polipropylenu.

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata, dla fiołki ze szkła.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę szklaną w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Barwiona fiołka ze szkła typu II, zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej i kapslem aluminiowym, pakowana w pudełko tekturowe, lub oranżowa fiołka z półprzezroczystego polipropylenu (PP) zawierająca stalową kulkę, zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej i kapslem aluminiowym, pakowana w pudełko tekturowe.

Wielkości opakowań:

1 x 50 ml

1 x 100 ml

1 x 250 ml

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

VIRBAC

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2505/15

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17/12/2015

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).