

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Zawiesina o kolorze białym do różowawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych 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.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na ketoprofen.

Nie stosować u drobiu (włączając nioski produkujące jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi), z powodu ryzyka szerzenia się oporności drobnoustrojów na antybiotyki stosowane u ludzi.

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

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u zwierząt z chorobami serca, wątroby lub nerek, jeśli istnieje możliwość wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia w żołądku, jelitach lub gdy istnieje zaburzenie krzepnięcia krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

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

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

i) Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać podawanie produktu.

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

Produkt 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 ChPLW 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.

Zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 14.

ii) Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny 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. Sporadycznie reakcje alergiczne na te substancje mogą mieć ciężki przebieg.

Osoby o znanej nadwrażliwości oraz osoby, którym nie zaleca się kontaktu z tymi substancjami, powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym.

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 produktu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Sporadycznie mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (np. reakcje skórne, anafilaksja), niezależne od podanej dawki.

W badaniach terenowych oceniano stosowanie produktu u bydła w wieku od 1 miesiąca do 12 lat i nie stwierdzono zagrożenia bezpieczeństwa terapii.

U bydła mogą występować łagodne reakcje zapalne w miejscu wstrzyknięcia w postaci obrzęku tkanek, w większości przypadków bez objawu bólu.

Mogą być obserwowane przebarwienia tkanki podskórnej i/lub tkanki mięśniowej.

Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, z powodu działania hamującego syntezę prostaglandyn, istnieje możliwość nietolerancji żołądkowej lub nerkowej u niektórych osobników.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Chociaż badania na zwierzętach laboratoryjnych, którym podawano ceftiofur lub ketoprofen, nie wykazały działania teratogennego czy poronnego lub szkodliwego wpływu na rozród, nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu u ciężarnych krów.

Stosować po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 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.

Należy unikać równoczesnego podawania tego produktu z lekami nefrotoksycznymi.

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

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie domięśniowe.

1 mg ceftiofuru/kg mc./dobę i 3 mg ketoprofenu/kg mc./dobę w iniekcjach domięśniowych, tj. 1 ml/50 kg mc. Produkt można stosować wyłącznie wtedy, gdy chorobie towarzyszą objawy kliniczne zapalenia lub gorączki. Produkt 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.

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania masę ciała zwierzęcia należy ustalić jak najdokładniej, aby zapobiec podaniu zbyt niskiej dawki.

Użytkownik powinien dobrać wielkość fiołki odpowiednio do liczby leczonych zwierząt.

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

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

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

4.11 Okres(-y) karencji

Tkanki jadalne: 8 dni

Mleko: zero godzin

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, ceftiofur, leki skojarzone.

Kod ACTvet: QJ01DD99

5.1 Właściwości 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 2009 – 2012.

Gatunek (liczba wyizolowanych szczepów)	Zakres MIC (µg/ml)	MIC50 (µg/ml)	MIC90 (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (104)	0,002 – 0,06	0,015	0,03
<i>Pasteurella multocida</i> (172)	0,002 – 0,5	0,008	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 Vet 01-S2), 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 zaburzenia 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.

5.2 Właściwości 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 mc. maksymalne stężenia w osoczu ceftiofuru i metabolitów będących pochodnymi desfuryloceftiofuru, wynoszące $6,11 \pm 1,56 \mu\text{g/ml}$ (C_{max}), są osiągane w ciągu 5 godzin (T_{max}). Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) ceftiofuru i metabolitów będących pochodnymi desfuryloceftiofuru wynosił 22 godziny.

Wydalenie 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 mc. 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.

Wpływ na środowisko

Brak

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Oleinian sorbitolu

Lecytyna sojowa, uwodorniona

Olej bawełniany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

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

6.5 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.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezwyżytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

VIRBAC

1ère avenue – 2065m – L.I.D.

06516 Carros

FRANCJA

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO