

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CURACEF DUO 50 mg/ml / 150 mg/ml injekční suspenze pro skot
Přípravek s indikačním omezením

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje:

Léčivé látky:

Ceftiofurum (jako hydrochloridum)	50,0mg
Ketoprofenum	150,0 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Našedlá až narůžovělá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Skot

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba bovinního respiračního onemocnění (BRD) vyvolaného *Mannheimia haemolytica* a *Pasteurella multocida* citlivými na ceftiofur a zmírnění přidružených klinických příznaků zánětu nebo horečky.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případech známé rezistence na jiné cefalosporiny nebo na beta-laktamová antibiotika.

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na ceftiofur a další beta-laktamová antibiotika.

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na ketoprofen.

Nepoužívat u drůbeže (včetně vajec) z důvodu nebezpečí šíření antimikrobní rezistence na člověka.

Neaplikovat současně nebo v rozmezí 24 hodin jiná nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) nebo kortikosteroidy.

Nepoužívat u zvířat s onemocněním srdce, jater, ledvin, v případech možných onemocnění gastrointestinálního traktu jako jsou ulcerace nebo krvácení, nebo tam, **kde** je prokázána **krevní dyskrázie**.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Nepoužívat u zvířat dehydrovaných, hypovolemických, nebo s hypotenzí, protože tyto stavy zvyšují možné riziko renální toxicity.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

V případě výskytu alergické reakce léčbu přerušit.

Přípravek selektuje rezistentní kmeny, jako jsou bakterie produkující širokospektré beta-laktamázy (ESBL), které mohou představovat riziko pro lidské zdraví, pokud dojde k jejich rozšíření na lidskou populaci, např. prostřednictvím potravin. Z toho důvodu by měl být přípravek vyhrazen pro léčbu klinických stavů, které měly slabou odezvu, nebo u nichž se očekává slabá odezva na léčbu první volby (týká se velmi akutních stavů, kde musí být léčba zahájena bez bakteriologické diagnózy).

Po odeznění příznaků zánětu nebo horečky má veterinární lékař k zajištění nepřetržité antibiotické léčby v délce trvání 3 až 5 dnů přistoupit k použití přípravku obsahujícího samotný ceftiofur. K omezení rozvoje rezistence je důležité zajistit potřebnou délku trvání léčby.

Při použití tohoto přípravku by měly být vzaty v úvahu pravidla oficiální, národní a místní antibiotické politiky. Zvýšené používání, včetně použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v souhrnu údajů o přípravku, může zvýšit prevalenci rezistence. Kdykoliv je to možné, měl by se přípravek používat pouze na základě stanovení citlivosti.

Přípravek je určen k léčbě jednotlivých zvířat. Nepoužívejte k prevenci onemocnění ani jako součást ozdravných programů stáda. Léčba skupin zvířat musí být přísně omezena na probíhající onemocnění v souladu se schválenými podmínkami použití.

Současné použití diuretik nebo látek zvyšujících krevní srážlivost musí být založeno na hodnocení poměru terapeutického prospěchu a rizika ošetřujícím veterinárním lékařem.

Nepodávat intraarteriálně a intravenózně.

Použijte nejlépe jehlu 14G.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Peniciliny a cefalosporiny mohou po injekci, inhalaci, požití nebo po kontaktu s kůží vyvolat přecitlivělost (alergii). Přecitlivělost na peniciliny může vést ke zkříženým reakcím s cefalosporiny a naopak. Ketoprofen může také vyvolat přecitlivělost. Alergické reakce na tyto látky mohou být v některých případech vážné.

Nemanimulujte s přípravkem, pokud víte, že jste přecitlivělí na některou z aktivních nebo pomocných látek, nebo pokud vám bylo doporučeno s přípravky tohoto typu nepracovat.

Po použití si umyjte ruce.

Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima. V případě zasažení ihned omyjte vodou.

Pokud se po kontaktu s přípravkem objeví příznaky, jako například kožní vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte lékaři toto upozornění.

Otok obličeje, rtů, očí nebo potíže s dýcháním jsou vážné příznaky a vyžadují okamžitou lékařskou péči.

V případě náhodného sebepoškození injekčně aplikovaným přípravkem vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

V terénních studiích byl přípravek testován u skotu ve věku od 1 měsíce do 12 let; tyto studie nepodaly žádné důkazy o bezpečnostním riziku přípravku.

Ve studiích byly obvykle pozorovány mírné zánětlivé reakce v místě injekčního podání, jako jsou otoky tkání, ve většině případů bez projevů bolesti.

Nezávisle na dávce se mohou velmi vzácně vyskytnout hypersenzitivní reakce (např. kožní reakce, anafylaxe) a změny zabarvení podkoží a/nebo svalů.

Stejně jako u ostatních nesteroidních protizánětlivých léčiv, jako důsledek inhibice syntézy prostaglandinů, může velmi vzácně u některých jedinců dojít k poškození sliznice žaludku nebo poškození ledvin.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

I když studie s ceftiofurem nebo ketoprofenem na laboratorních zvířatech nepodaly důkaz o teratogenním účinku, abortech nebo vlivu na reprodukci, bezpečnost přípravku z hlediska reprodukce nebyla u březích krav specificky zkoumána.

Použít pouze po zvážení poměru terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Některá NSAID mohou být silně vázána na plazmatické bílkoviny a mohou soutěžit s jinými silně se vázajícími léčivy, což může vést k toxickým účinkům.

Nepoužívat v kombinaci s jinými NSAID nebo s kortikosteroidy, diuretiky, nefrotoxickými léčivy nebo antikoagulancii.

Baktericidní vlastnosti beta-laktamů jsou neutralizovány při současném podání bakteriostatických antibiotik (makrolidy, sulfonamidy a tetracykliny).

4.9 Podávané množství a způsob podání

Intramuskulární podání.

1 mg ceftiofuru/kg/den a 3 mg ketoprofenu/kg/den intramuskulárně, což odpovídá 1 ml přípravku/50 kg ž.hm./při každém injekčním podání. Přípravek smí být použit pouze v případech, kdy je onemocnění provázeno klinickými příznaky zánětu nebo horečky. Přípravek může být podáván po dobu 1 až 5 po sobě následujících dnů v závislosti na klinické odezvě, kterou je třeba hodnotit případ od případu. Vzhledem k tomu, že délka trvání antibiotické léčby by neměla být kratší než 3 až 5 dnů, po odeznění zánětu a horečky má veterinární lékař k zajištění nepřetržité antibiotické léčby v délce trvání 3 až 5 dnů přistoupit k použití přípravku obsahujícího samotný ceftiofur. Potřeba podání čtyř nebo pěti injekcí kombinovaného přípravku se předpokládá pouze u malého počtu zvířat.

K zajištění homogenity suspenze injekční lahvičku před použitím řádně protřepejte po dobu 20 sekund. Po uchovávání přípravku při nízkých teplotách může resuspendování trvat déle.

K zajištění správného dávkování musí být co nejpřesněji stanovena živá hmotnost, aby nedošlo k poddávkování.

Uživatel by měl použít v závislosti na počtu léčených zvířat nejvhodnější velikost lahvičky. Zátky lahviček o objemu 50 ml a 100 ml by neměly být propíchnuty více než 10krát a lahviček o objemu 250 ml více než 18krát. Aby se zabránilo nadměrnému propíchování zátky, doporučuje se použít k odebrání přípravku z lahvičky odběrové jehly.

Pro další intramuskulární injekční podání musí být zvoleno jiné místo vpichu.

Objem dávky podaný do jednoho místa vpichu nesmí překročit 16 ml.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Nebyly pozorovány žádné příznaky systémové toxicity v dávkách 5 krát převyšujících doporučenou denní dávku 15 po sobě jdoucích dnů.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Maso: 8 dnů

Mléko: Bez ochranných lhůt.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, ceftiofur, kombinace.
ATCvet kód: QJ01DD99.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Ceftiofur je cefalosporin třetí generace, který je účinný proti mnoha grampozitivním a gramnegativním bakteriím. Ceftiofur, jako ostatní beta-laktamy, inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny, což má za následek jeho baktericidní účinek.

Syntéza buněčné stěny je závislá na enzymech nazývaných penicilin vázající bílkoviny (PBPs).

U bakterií se může vyvinout rezistence k cefalosporinům čtyřmi základními mechanismy: 1) pozměněním nebo získáním penicilin vázajících proteinů, které nejsou citlivé vůči jinak účinným beta-laktamům; 2) změnou propustnosti buňky vůči beta-laktamům; 3) produkcí beta-laktamáz, které štěpí beta-laktamový kruh molekuly nebo 4) aktivním efluxem.

Některé beta-laktamázy dokumentované u gramnegativních střevních organismů mohou do různé míry přispívat ke zvýšení MIC pro cefalosporiny třetí a čtvrté generace, stejně jako pro peniciliny, ampiciliny, kombinace s beta-laktamovými inhibitory, a také cefalosporiny první a druhé generace.

Ceftiofur je účinný proti následujícím mikroorganismům, které vyvolávají respirační infekce skotu: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (dříve *Pasteurella haemolytica*).

Pro evropské izoláty cílových patogenů izolovaných z klinicky nemocných zvířat mezi léty 2014 a 2016 byly pro ceftiofur stanoveny následující minimální inhibiční koncentrace (MIC).

Druh (počet izolátů)	MIC rozsah (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (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

Distribuce hodnot MIC respiračních patogenů vykazuje monofázické rozdělení s dobrou citlivostí vůči ceftiofuru. Pro respirační onemocnění skotu jsou stanoveny klinické mezní hodnoty (CLSI VET08 (5) a VET06 (6) takto: *M. haemolytica*, *P. multocida*: citlivé: ≤ 2 μg/ml; intermediární: 4 μg/ml; rezistentní: ≥ 8 μg/ml. V porovnání s těmito mezními hodnotami nebyly pozorovány žádné klinicky rezistentní kmeny patogenních původců respiračních onemocnění.

Ketoprofen je derivát kyseliny fenylpropionové a patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv. Mechanismus působení souvisí se schopností ketoprofenu zasahovat do syntézy prostaglandinů z prekursorů, jako je kyselina arachidonová. Přestože ketoprofen nemá přímý vliv na již přítomné endotoxiny, snižuje produkci prostaglandinů a redukuje tak řadu účinků prostaglandinové kaskády. Prostaglandiny jsou součástí komplexních procesů zapojených do rozvoje endotoxického šoku. Podobně jako ostatní takové látky, hlavní farmakologické účinky ketoprofenu jsou protizánětlivé, analgetické a **antipyretické účinky**.

5.2 Farmakokinetické údaje

Po podání je ceftiofur rychle metabolizován na desfuroylceftiofur, hlavní účinný metabolit. Desfuroylceftiofur má proti hlavním cílovým patogenům zvířat shodný antimikrobní účinek jako ceftiofur. Aktivní metabolit se reversibilně váže na plazmatické bílkoviny. Vzhledem k transportu pomocí těchto bílkovin se metabolit soustředí v místě infekce, je aktivní a zůstává aktivní i v přítomnosti nekrotické tkáně a poškozené tkáně.

Ceftiofur je po intramuskulárním podání zcela biologicky dostupný.

Po jednorázovém intramuskulárním podání ceftiofur hydrochloridu skotu v dávce 1 mg/kg bylo maximální plazmatické koncentrace $6,11 \pm 1,56 \mu\text{g/ml}$ (C_{max}) dosaženo během 5 hodin (T_{max}). Terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) ceftiofuru a desfuroylceftiofuru byl 22 hodin. Eliminace probíhá především močí (více než 55 %); 31 % dávky je vyloučeno trusem.

Ketoprofen je po intramuskulárním podání zcela biologicky dostupný.

Po jednorázovém intramuskulárním podání ketoprofenu podané skotu v dávce 3 mg/kg, bylo maximální plazmatické koncentrace ketoprofenu $5,55 \pm 1,58 \mu\text{g/ml}$ (C_{max}) dosaženo během 4 hodin (T_{max}). Terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) ketoprofenu byl 3,75 hodin.

Ketoprofen je u skotu silně vázán na bílkoviny (97 %). Ketoprofen se vylučuje z největší části močí (90 % dávky) ve formě jeho metabolitů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitan-oleát
Hydrogenovaný sojový lecithin
Bavlníkový olej

6.2 Hlavní inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky pro polypropylenové lahvičky.

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky pro skleněné lahvičky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte skleněnou injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Injekční lahvičky z barevného skla typu II s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí v papírové krabici
nebo

lahvičky z průsvitného polypropylenu (PP) jantarové barvy, obsahující kuličku z nerezové oceli, uzavřené bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí v papírové krabici.

Velikost balení:

1 x 50 ml

1 x 100 ml
1 x 250 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pochází z tohoto přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIRBAC
1ère avenue – 2065m – LID
06516 CARROS
FRANCIE

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/086/15-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 9. 2015/ 22. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Listopad 2019

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.