

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Curacef Duo, 50 mg/ml / 150 mg/ml, süstesuspensioon veistele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeained:

tseftiofuur (vesinikkloriidina) 50,0 mg

ketoprofeen 150,0 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Valkjas kuni roosakas suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Veis

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Tseftiofuuri suhtes tundlike *Mannheimia haemolytica* ja *Pasteurella multocida* põhjustatud veiste respiratoorhaiguse (BRD) raviks ning sellega seotud põletiku ja palaviku kliiniliste tunnuste vähendamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb teadaolevat resistentsust teiste tsefalosporiinide või beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust tseftiofuuri ja teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust ketoprofeeni suhtes.

Mitte kasutada kodulindudel (sealhulgas munade töötlemisel) antimikroobse resistentsuse inimestele leviku riski tõttu.

Mitte manustada teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) ja kortikosteroide samal ajal või 24 tunni jooksul.

Mitte kasutada loomadel, kellel esineb südame-, maksa- või neeruhaigus, gastrointestinaalse haavandumise või verejooksu võimalus või kui on tõendeid vere düskraasia kohta.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Vältida kasutamist dehüdreerunud, hüpovoleemilistel või hüpotensiivsetel loomadel võimaliku neerutoksilisuse suurenenud ohu tõttu.

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Allergilise reaktsiooni esinemisel tuleb ravi lõpetada.

Ravimi kasutamisel võivad tekkida resistentsed bakteritüved, mis toodavad laiendatud spektriga beetalaktamaase (*extended spectrum betalactamases*, ESBL) ning võivad olla ohtlikud inimese tervisele, kui bakteritüved levivad inimesele näiteks toidu kaudu. Seetõttu on selle ravimi kasutamine näidustatud ainult nende kliiniliste seisundite korral, mis alluvad halvasti või eeldatavasti alluvad halvasti (ägedad juhtumid, kui ravi tuleb alustada ilma bakterioloogilise diagnoosita) esimese valiku ravimile.

Kui põletik või palavik on taandunud, peab loomaarst selle ravimi vahetama ainult tseftiofuuri sisaldava ravimi vastu, et katta 3–5-päevane pidev antibiootikumravi. Ravi õige kestus on tähtis resistentsuse arengu piiramiseks. Ravimi kasutamisel tuleb arvestada ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete preparaatide kasutamise põhimõtteid. Suuremas koguses kasutamine, sealhulgas ravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhendist, võib suurendada sellise resistentsuse levikut. Võimaluse korral tuleb seda ravimit kasutada ainult mikroobide antibiootikumitundlikkuse testide tulemuste põhjal.

See ravim on mõeldud loomade individuaalraviks. Mitte kasutada haiguse ennetamiseks või osana karjatervise programmidest. Loomariühmade ravi peab olema rangelt piiratud hetkel esinevate haiguspuhangutega ning vastama heakskiidetud kasutustingimustele.

Samaaegne kasutamine diureetikumide või koagulandiga peab põhinema vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski hinnangul.

Vältida intraarteriaalset ja intravenoosset süstimist.

Kasutada eelistatavalt 14 G nõela.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Penitsilliinid ja tsefalosporiinid võivad süstimisel, sissehingamisel, allaneelamisel või kokkupuutel nahaga põhjustada ülitundlikkust (allergiat). Ülitundlikkus penitsilliinide suhtes võib viia ristreaktsioonide tekkimiseni tsefalosporiinide suhtes ja vastupidi. Ketoprofeen võib samuti põhjustada ülitundlikkust. Mõnikord võivad allergilised reaktsioonid nende ainete suhtes olla tõsised.

Mitte käsitseda seda ravimit, kui teate, et olete ülitundlik toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes või kui teil on soovitatud selliste preparaatidega mitte töötada.

Pärast kasutamist pesta käed.

Vältida kokkupuudet naha ja silmadega. Kokkupuute korral pesta nahka ja silmi kohe veega.

Kui pärast ravimiga kokkupuutumist tekib näiteks nahalööve, pöörduda arsti poole ja näidata arstile seda hoiatust.

Näo, huulte või silmalaugude turse või hingamisraskused on tõsisemad sümptomid ja vajavad kohest arstiabi.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Ravimit on kliinilistes uuringutes katsetatud 1 kuu kuni 12 aasta vanustel veistel ohutusprobleeme tuvastamata.

Süstekohas võib täheldada kergeid põletikureaktsioone, näiteks leiti uuringutes sageli enamasti ilma valuta koeturset,.

Väga harva võivad esineda ülitundlikkusreaktsioonid (nt nahareaktsioonid, anafülaksia), mis ei ole annusega seotud, ja nahaaluskoe ja/või lihaste värvuse muutus.

Nagu kõikide MSPVA-de puhul, on prostaglandiinide sünteesi inhibeeriva toime tõttu täheldatud väga harva üksikutel loomadel mao- või sooletalumatus.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud)

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Kuigi katsed laboriloomadel tseftiofuuri või ketoprofeeniga ei ole andnud tunnistust teratogeensusest, aborti esile kutsuvast toimest või mõjust sigivusele, ei ole ravimi ohutust tiinetel lehmadel spetsiaalselt uuritud.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mõned MSPVA-d seonduvad tugevalt plasmavalkudega ja konkureerivad teiste tugevalt plasmavalkudega seonduvate ravimitega, mis võib põhjustada toksilisi toimeid.

Ärge kasutage seda veterinaarravimit kombinatsioonis teiste MSPVA-de ega kortikosteroidide, diureetikumide, nefrotoksiliste ravimite või antikoagulantidega.

Bakteriostaatiliste antibiootikumide (makroliidid, sulfoonamiidid ja tetratsükliinid) samaaegne kasutamine neutraliseerib beetalaktaamide bakteriitsidseid omadused.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Intramuskulaarne kasutamine.

1 mg tseftiofuuri kg kehamassi kohta päevas ja 3 mg ketoprofeeni kg kehamassi kohta päevas intramuskulaarselt, s.o 1 ml 50 kg kohta igal süstekorral. Ravimit peab kasutama ainult siis, kui haigusega kaasnevad põletiku või palaviku kliinilised tunnused. Ravimit võib manustada 1–5 järjestikusel päeval olenevalt iga erineva juhu kliinilisest vastusest. Kuna antibiootikumravi kestus ei tohi olla alla 3–5 päeva, peab loomaarst pärast põletiku ja palaviku taandumist üle minema ainult tseftiofuuri sisaldavale ravimile, et katta 3- kuni 5-päevane pidev antibiootikumravi. Neljandat või viiendat süsti kombineeritud ravimiga peaksid vajama ainult vähesed loomad.

Loksutada viaali enne kasutamist energiliselt 20 sekundit, et tagada homogeenne suspensioon.

Pärast säilitamist madalal temperatuuril võib taassuspendeerumine olla aeglasem.

Õige annustamise tagamiseks tuleb kehamass kindlaks määrata nii täpselt kui võimalik, et vältida alaannustamist.

Kasutaja peab kasutama kõige sobivama suurusega viaali ravitavate loomade arvu järgi.

50 ml ja 100 ml viaalide korki ei tohi läbistada üle 10 korra ja 250 ml viaalide korki üle 18 korra. Korgi liigse läbistamise vältimiseks on soovitatav kasutada aspiratsiooninõela.

Järjestikused lihasesisesed süstid tuleb teha erinevatesse kohtadesse.
Ärge manustage ühte süstekohta üle 16 ml.

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Soovitatavast päevasest annusest kuni 5 korda suurema annuse manustamisel 15 päeva järjest ei ole süsteemse toksilisuse nähte täheldatud.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Lihale ja söödavatele kudedele: 8 päeva.
Piimale: 0 tundi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, tseftiofuur, kombinatsioonid.

ATCvet kood: QJ01DD99

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Tseftiofuur on kolmanda põlvkonna tsefalosporiin, mis on tõhus paljude grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite vastu. Nagu teised beetalaktaamantibiootikumid, pärsib ka tseftiofuur bakteriraku seina sünteesi, olles seega bakteritsiidse toimega.

Rakuseina süntees sõltub ensüümidest, mida nimetatakse penitsilliini siduvateks valkudeks (*penicillin-binding proteins*, PBP). Bakterite resistentsus tsefalosporiinide suhtes tekib neljal peamisel viisil: 1) muudab või omandab muidu tõhusa β -laktaami suhtes mittetundlikud penitsilliini siduvad valgud; 2) muudab raku läbitavust β -laktaamidele; 3) toodab β -laktamaase, mis lõhuvad molekuli β -laktaamringi või 4) aktiivse väljavoolu teel.

Mõned β -laktamaasid, mida on täheldatud gramnegatiivsetel soolepatogeenidel, võivad näidata suurenenud MIK-e mitmete kolmanda ja neljanda põlvkonna tsefalosporiinide, samuti ka penitsilliinide, ampitsilliinide, beetalaktaaminhibiitori kombinatsioonide ning esimese ja teise põlvkonna tsefalosporiinide suhtes.

Tseftiofuur toimib järgmistele veiste respiratoorhaigusi põhjustavatele mikroorganismidele: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (endine *Pasteurella haemolytica*).

Järgnevad minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIK) on tseftiofuurile määratud haigetelt loomadelt eraldatud sihtpatogeenide Euroopa isolaatidel aastatel 2014 kuni 2016.

Mikroorganism (isolaatide arv)	MIK ulatus ($\mu\text{g/ml}$)	MIK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MIK90 ($\mu\text{g/ml}$)
<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

Respiratoorsete sihtpatogeenide MIK-d näitasid hea tundlikkusega monomodaalseid jaotumisprofiile tseftiofuuri suhtes. Kliinilised murdepunktid (CLSI dokument VET08 (5) ja VET06 (6)) tseftiofuuri suhtes on määratud veiste respiratoorhaigusel ja *M. haemolytica*'l, *P. multocida*'l: tundlik: $\leq 2 \mu\text{g/ml}$,

keskmise: 4 µg/ml ja resistentne: ≥8 µg/ml. Vastavalt nendele murdepunktidele ei täheldatud respiratoorsete sihtpatogeenide kliiniliselt resistentseid tüvesid.

Ketoprofeen on fenüülpropioonhappe derivaat ja kuulub mittesteroidsete põletikuvastaste ainete klassi. Selle toimemehhanism on seotud ketoprofeeni võimega sekkuda prostaglandiinide sünteesi nende prekursoritest, nagu arahhidoonhape. Kuigi ketoprofeenil ei ole endotoksiinidele pärast nende tootmist otsest mõju, vähendab see prostaglandiini tootmist ja vähendab seega paljusid prostaglandiini kaskaadi efekte. Prostaglandiinid osalevad endotoksilise šoki kujunemise keerukates protsessides. Sarnaselt kõikidel sellistele ainetele on peamised farmakoloogilised toimed põletikuvastased, valuvaigistavad ja palavikuvastased.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Pärast manustamist tseftiofuur metaboliseerub kiirelt aktiivseks metaboliidiks desfuroüültseftiofuuriks.

Desfuroüültseftiofuuril on tseftiofuuriga ekvivalentne antimikroobne toime loomadel esinevate peamiste sihtbakterite vastu. Aktiivne metaboliit seondub pöörduvalt plasmavalkudega. Seoses transpordiga nende valkude abil kontsentreerub metaboliit infektsioonikohal, on aktiivne ja püsib aktiivsena nekrootilise koe ja surnud koeosade juuresolekul.

Tseftiofuur on intramuskulaarsel manustamisel täielikult biosaadav.

Pärast 1 mg/kg tseftiofuuri (vesinikkoriidina) annuse ühekordset intramuskulaarset manustamist veistele saavutatakse tseftiofuuri ja desfuroüültseftiofuuriga seotud metaboliitide maksimaalne kontsentratsioon $6,11 \pm 1,56$ µg/ml ($C_{\max}$) plasmas 5 tunni ($T_{\max}$) jooksul. Tseftiofuuri ja desfuroüültseftiofuuriga seotud metaboliitide näiv lõplik eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 22 tundi. Eritumine toimus peamiselt uriiniga (üle 55%); 31% annusest oli leitav roojas.

Ketoprofeen on intramuskulaarsel manustamisel täielikult biosaadav.

Pärast 3 mg/kg ketoprofeeni annuse ühekordset intramuskulaarset manustamist veistele saavutatakse maksimaalne ketoprofeeni kontsentratsioon $5,55 \pm 1,58$ µg/ml ($C_{\max}$) plasmas 4 tunni ($T_{\max}$) jooksul. Ketoprofeeni näiv lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 3,75 tundi.

Veistel seondub ketoprofeen tugevalt valkudega (97%). Metaboliitide eritumine toimub peamiselt uriiniga (90% annusest).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitaanoleaat
Hüdrogeenitud sojaletsitiin
Puuvilla seemneõli

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat (polüetüleenist viaal)
Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat (klaasviaaal)

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

6.4. Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

Hoida klaasviaal välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Värviline II tüüpi klaasviaal bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumkattega, pakendatud pappkarpi

või

merevaiguvärvi poolläbipaistev polüpropüleenist (PP) viaal, mis sisaldab roostevabast terasest kuuli ja on suletud bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumkattega, pakendatud pappkarpi.

Pakendi suurused

1 × 50 ml

1 × 100 ml

1 × 250 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata jäänud veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Virbac

1ère avenue – 2065m – LID

06516 Carros

Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

1864

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19.09.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2019