

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels
(Summary of Product Characteristics)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Curacef duo, 50 mg/ml / 150 mg/ml, Injektionssuspension für Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält:

Wirkstoffe:

Ceftiofur (als Hydrochlorid) 50,0 mg

Ketoprofen 150,0 mg

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Weißer bis blassrosa Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Rind.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen beim Rind (BRD), hervorgerufen durch Ceftiofur-empfindliche *Mannheimia haemolytica*- und *Pasteurella multocida*-Stämme und zur Reduktion der damit verbundenen klinischen Entzündungszeichen oder Fieber.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Resistenz gegenüber anderen Cephalosporinen oder Beta-Laktam-Antibiotika.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber Ceftiofur und anderen Beta-Laktam-Antibiotika.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber Ketoprofen.

Nicht bei Geflügel (einschließlich Eiern) anwenden, da die Gefahr der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen auf Menschen besteht.

Nicht gleichzeitig oder innerhalb von 24 Stunden mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) und Corticosteroiden anwenden.

Nicht anwenden bei Tieren mit Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen, bei denen die Gefahr von gastrointestinalen Ulzera oder Blutungen besteht, oder bei Vorliegen einer Blutdyskrasie.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Die Anwendung bei dehydrierten, hypovolämischen oder hypotensiven Tieren vermeiden, da die potentielle Gefahr einer erhöhten renalen Toxizität besteht.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Im Falle einer allergischen Reaktion sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Das Tierarzneimittel selektiert auf resistente Stämme wie z. B. Bakterien, die Extended-Spektrum-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 das Tierarzneimittel der Behandlung klinischer Erkrankungen vorbehalten bleiben, die auf eine Erstlinientherapie unzureichend angesprochen haben oder 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). Wenn Entzündungsanzeichen und Fieber abgeklungen sind, sollte der Tierarzt zu einem Ceftiofur-Monopräparat wechseln, um eine kontinuierliche antibiotische Behandlung über 3 bis 5 Tagen zu gewährleisten. Die Behandlung über einen angemessenen Zeitraum ist notwendig, um die Resistenzentwicklung zu limitieren.

Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die offiziellen, nationalen und regionalen Richtlinien für Antibiotika zu beachten. Eine vermehrte Anwendung, einschließlich einer von

den Vorgaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Resistenzen erhöhen. Das Tierarzneimittel sollte möglichst nur nach erfolgter Empfindlichkeitsprüfung angewendet werden. Das Tierarzneimittel 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Diuretika oder Koagulantien sollte auf der Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen.

Die intraarterielle und intravenöse Injektion vermeiden.

Vorzugsweise eine 14-Gauge-Nadel verwenden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Penicilline und Cephalosporine können eine Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie) nach Injektion, Inhalation, Einnahme oder Hautkontakt verursachen. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen kann zu Kreuzreaktionen gegenüber Cephalosporinen und umgekehrt führen. Ketoprofen kann ebenfalls Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen. Allergische Reaktionen auf diese Substanzen können gelegentlich schwerwiegend sein.

Das Tierarzneimittel nicht handhaben, wenn Sie überempfindlich auf einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile reagieren oder wenn Ihnen geraten wurde, mit solchen Zubereitungen nicht umzugehen.

Hände nach der Anwendung waschen.

Kontakt mit Augen und Haut vermeiden. Im Falle eines Kontaktes sofort mit Wasser waschen.

Falls Sie nach der Anwendung Symptome wie Hautrötung entwickeln, sollten Sie einen Arzt aufsuchen und ihm diesen Warnhinweis zeigen.

Eine Schwellung des Gesichts, der Lippen oder Augenlider oder Atembeschwerden sind ernsthafte Symptome und erfordern eine sofortige medizinische Behandlung.

Im Falle einer versehentlichen Selbstinjektion sofort medizinischen Rat suchen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett vorzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In Feldstudien wurde das Tierarzneimittel bei Rindern im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren angewendet, ohne dass sich Hinweise auf Unverträglichkeiten ergaben.

An der Injektionsstelle wurden in Studien häufig leichte Entzündungsreaktionen wie meist schmerzlose Gewebsödeme beobachtet.

Sehr selten können unabhängig von der Dosis Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautreaktionen, Anaphylaxie) und Verfärbung des subkutanen Gewebes und/oder des Muskels auftreten.

Wie bei allen NSAIDs kann es durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese, in sehr seltenen Fällen bei einzelnen Tieren zu Magen- oder Nierenunverträglichkeiten kommen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte)

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Curacef Duo sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 39-42, 10117 Berlin, oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter o. g. Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internetseite <http://www.vet-uaw.de>).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Studien an Labortieren mit Ceftiofur oder Ketoprofen ergaben keine Hinweise auf Teratogenität, Aborte oder einen Einfluss auf die Fortpflanzung; die Verträglichkeit hinsichtlich der Fortpflanzung wurde jedoch nicht spezifisch an tragenden Kühen überprüft. Die Anwendung sollte deshalb nur nach Nutzen-Risiko-Bewertung durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Einige NSAIDs können stark an Plasmaproteine gebunden werden, mit anderen stark gebundenen Arzneimitteln konkurrieren und dadurch zu toxischen Effekten führen.

Nicht in Kombination mit anderen NSAIDs oder Corticosteroiden, Diuretika, nephrotoxischen Arzneimitteln oder Gerinnungshemmern anwenden.

Die bakteriziden Eigenschaften der Beta-Laktame werden durch die gleichzeitige Anwendung von bakteriostatischen Antibiotika (Makrolide, Sulfonamide und Tetracycline) aufgehoben.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

1 mg Ceftiofur/kg/Tag und 3 mg Ketoprofen/kg/Tag intramuskulär verabreichen, entsprechend 1 ml/50 kg Curacef duo bei jeder Injektion. Das Tierarzneimittel sollte nur angewendet werden, wenn die Erkrankung mit klinischen Entzündungszeichen oder Fieber einhergeht. Das Tierarzneimittel kann an 1 bis 5 aufeinander folgenden Tagen, in Abhängigkeit des Therapieerfolges und auf der Basis einer Fall-zu-Fall-Abschätzung, angewendet werden. Die Dauer einer antibiotischen Behandlung sollte nicht weniger als 3 bis 5 Tage betragen. Wenn Entzündungsanzeichen und Fieber abgeklungen sind, sollte der Tierarzt zu einem Ceftiofur-Monopräparat wechseln, um eine kontinuierliche Antibiotikabehandlung über 3 bis 5 Tage zu gewährleisten. Eine vierte oder fünfte Injektion mit dem Kombinationspräparat dürfte nur für wenige Tiere erforderlich sein.

Die Flasche vor der Anwendung 20 Sekunden kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.

Das Aufschütteln kann nach Lagerung bei niedrigen Temperaturen länger dauern.

Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Der Anwender sollte je nach der Anzahl der zu behandelnden Tiere eine geeignete Flaschengröße auswählen.

Die 50 ml- und 100 ml-Flasche sollte nicht mehr als 10mal und die 250 ml-Flasche nicht mehr als 18mal durchstochen werden. Der Gebrauch einer Mehrfachentnahmenadel wird empfohlen, um ein zu häufiges Durchstechen des Stopfens zu vermeiden.

Wiederholte intramuskuläre Injektionen sollten an unterschiedlichen Stellen verabreicht werden. Es sollten nicht mehr als 16 ml pro Injektionsstelle appliziert werden.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei Dosierungen bis zum Fünffachen der empfohlenen Dosis über 15 aufeinander folgende Tage wurden keine Anzeichen von systemischer Toxizität beobachtet.

4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: 8 Tage

Milch: 0 Stunden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Ceftiofur, Kombinationen

ATCvet Code: QJ01DD99

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Ceftiofur ist ein Cephalosporin der dritten Generation, das gegen viele grampositive und gramnegative Bakterien wirksam ist. Wie andere Beta-Laktame hemmt Ceftiofur die bakterielle Zellwandsynthese und wirkt dadurch bakterizid.

Die Zellwandsynthese ist von Enzymen, sogenannten Penicillin-bindende-Proteine (PBP), abhängig. Bakterien entwickeln eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen basierend auf vier grundlegenden Mechanismen: 1) Änderung oder Erwerb von Penicillin-bindenden Proteinen, die gegen sonst wirksame Beta-Laktam-Antibiotikum unempfindlich sind; 2) Änderung der Zellwandpermeabilität gegenüber Beta-Laktamen; 3) Erzeugung von Beta-Laktamasen, die den Beta-Laktam-Ring des Moleküls spalten, oder 4) durch aktive Ausschleusung.

Einige in gramnegativen enteralen Organismen nachgewiesene Beta-Laktamasen können bei Cephalosporinen der dritten und vierten Generation sowie gegenüber Penicillinen, Ampicillin, Kombinationen von β -Laktamase-Hemmern und bei Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation zu erhöhten MHK-Werten von unterschiedlichem Ausmaß führen.

Ceftiofur ist wirksam gegen folgende Erreger, die respiratorische Erkrankungen bei Rindern verursachen: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (vormals *Pasteurella haemolytica*).

Für Zielerreger wurden Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für Ceftiofur bestimmt, die in Europa zwischen 2014 und 2016 aus erkrankten Tieren isoliert wurden.

| Spezies (Anzahl der Isolate) | MHK-Bereich ($\mu\text{g/ml}$) | MHK ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$) | MHK ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| <i>Mannheimia</i> | 0,002-4 | 0,015 | 0,06 |

| | | | |
|---------------------------------------|------------|-------|------|
| <i>haemolytica</i> (91) | | | |
| <i>Pasteurella multocida</i> (155) | 0,008-0,25 | 0,015 | 0,03 |

Die minimalen Hemmkonzentrationen von Zielerregern aus Atemwegserkrankungen zeigten monomodale Verteilungsprofile mit einer guten Empfindlichkeit gegenüber Ceftiofur. Klinische Grenzwerte (CLSI-Dokument VET08 (5) und VET06 (6)) für Ceftiofur wurden für Atemwegserkrankungen bei Rindern für *M. haemolytica* und *P. multocida* festgelegt: empfindlich: $\leq 2 \mu\text{g/ml}$; intermediär: $4 \mu\text{g/ml}$; resistent: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. Nach diesen Grenzwerten wurde kein klinisch resistenter Stamm der respiratorischen Zielpathogene beobachtet.

Ketoprofen ist ein Derivat der Phenylpropionsäure und gehört zur Gruppe der nichtsteroidalen Entzündungshemmer. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Fähigkeit von Ketoprofen, mit Vorläufern der Prostaglandinsynthese wie Arachidonsäure zu interferieren. Obwohl Ketoprofen keine direkte Wirkung auf bereits produzierte Endotoxine ausübt, reduziert es die Prostaglandinproduktion und verringert daher viele Wirkungen der Prostaglandinkaskade. Prostaglandine sind Teil komplexer Prozesse, die an der Entwicklung eines Endotoxinschocks beteiligt sind. Wie bei allen nicht-steroidalen Entzündungshemmern sind die pharmakologischen Wirkungen vornehmlich entzündungshemmend, schmerzstillend und Fieber senkend.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach der Anwendung wird Ceftiofur schnell zum wirksamen Hauptmetaboliten Desfuroylceftiofur metabolisiert.

Desfuroylceftiofur hat gegenüber den meisten Zielerregern von Tieren eine mit Ceftiofur vergleichbare antimikrobielle Wirkung. Der aktive Metabolit wird reversibel an Plasmaproteine gebunden. Durch den Transport mittels dieser Proteine reichert sich der Metabolit am Ort der Infektion an, ist dort wirksam und bleibt auch in Gegenwart von nekrotischem Gewebe und Zelldetritus aktiv.

Ceftiofur ist nach intramuskulärer Gabe vollständig bioverfügbar.

Nach einer einmaligen intramuskulären Dosis von 1 mg/kg Ceftiofur (als Hydrochlorid) werden bei Rindern maximale Plasmakonzentrationen von Ceftiofur und Desfuroylceftiofur verwandten Metaboliten in Höhe von $6,11 \pm 1,56 \mu\text{g/mL}$ (C_{max}) innerhalb von 5 Stunden er-

reicht (T_{max}). Die Halbwertszeit von Ceftiofur und Desfuoylceftiofur verwandten Metaboliten betrug 22 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Urin (mehr als 55 %); 31 % der Dosis wurde in den Faezes wiedergefunden.

Ketoprofen ist nach intramuskulärer Gabe vollständig bioverfügbar.

Nach einer einmaligen intramuskulären Dosis von 3 mg/kg Ketoprofen an Rinder werden maximale Plasmakonzentrationen von Ketoprofen in Höhe von $5,55 \pm 1,58 \mu\text{g/ml}$ (C_{max}) innerhalb von 4 Stunden erreicht (T_{max}). Die Halbwertszeit von Ketoprofen (t_{1/2}) betrug 3,75 Stunden.

Beim Rind wird Ketoprofen stark an Plasmaproteine gebunden (97 %): Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Urin (90 % der Dosis) in Form von Metaboliten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Sorbitanoleat

Hydriertes (3-sn-Phospatidyl)cholin

Baumwollsaamenöl

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre für die Polypropylen(PP)-Flasche.

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre für die Typ II-Glasflasche.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

Die Glasflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Gefärbte Typ II-Glasflasche mit einem Bromobutylgummistopfen und einer Aluminiumkappe in einem Umkarton

oder

Braune, transparente Polypropylen (PP)-Flasche, die eine Edelstahlkugel enthält und mit einem Bromobutylgummistopfen und einer Aluminiumkappe verschlossen ist, in einem Umkarton.

Packungsgrößen:

1 x 50 ml

1 x 100 ml

1 x 250 ml

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

DE: Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

VIRBAC

1ère avenue – 2065m – LID

06516 CARROS

FRANKREICH

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

DE: Zul.-Nr. 401960.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 26.08.2014

Datum der letzten Verlängerung: 30.03.2019

10. STAND DER INFORMATION

...

11. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.