

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Cevaxel-RTU 50 mg/ml suspension injectable pour bovins et porcins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

Substance active:

Ceftiofur (sous forme de chlorhydrate) 50 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension injectable huileuse beige.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovins et porcins.

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Affections à germes sensibles au ceftiofur.

Chez les bovins :

- Traitement des infections respiratoires à *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* et *Histophilus somni*.

- Traitement de la nécrobacillose interdigitée aiguë (panaris interdigité) à *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

- Traitement de la composante bactérienne de la métrite post-partum (puerpérale) aiguë à *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* et *Fusobacterium necrophorum* dans les 10 jours suivant le vêlage.

L'indication est limitée aux cas dans lesquels un traitement par un autre agent antimicrobien a échoué.

Chez les porcins :

- Traitement des infections respiratoires à *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Streptococcus suis*.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les animaux ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftiofur ou aux autres bêta-lactamines.

Ne pas injecter par voie intraveineuse.

Ne pas utiliser en cas de résistance aux autres céphalosporines ou bêta-lactamines.

Ne pas utiliser chez les volailles (y compris les œufs) en raison du risque de diffusion d'une résistance antimicrobienne à l'homme.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune connue.

4.4 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Ne pas utiliser comme traitement prophylactique en cas de rétention placentaire.

Ce produit sélectionne les souches résistantes comme les bactéries porteuses de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et peut représenter un risque pour la santé humaine *si ces souches se propagent à l'homme, par exemple via des aliments*. De ce fait, Ce produit doit être réservé au traitement des affections cliniques qui ont mal répondu ou qui sont susceptibles de mal répondre à un traitement de première intention (fait référence à des cas très aigus, lorsque le traitement doit être instauré sans diagnostic bactériologique). Il convient de tenir compte des politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales lors de l'utilisation du produit. Une utilisation plus large, notamment une utilisation du médicament s'écartant des instructions figurant dans le RCP, peut augmenter la prévalence d'une telle résistance. Dans la mesure du possible, ce produit ne doit être utilisé que sur la base des résultats de test de sensibilité.

Ce produit est destiné au traitement d'animaux malades. Ne pas utiliser pour la prévention de maladies ou dans le cadre de programmes sanitaires des élevages. Le traitement de groupes d'animaux doit être strictement limité aux foyers de maladie en cours, conformément aux conditions d'utilisations approuvées.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les pénicillines et les céphalosporines peuvent provoquer une hypersensibilité (allergie) à la suite de leur injection, inhalation, ingestion ou au contact de la peau. L'hypersensibilité aux pénicillines et aux céphalosporines peut être croisée. Les réactions allergiques à ces substances peuvent occasionnellement être graves.

Eviter tout contact avec le produit, en cas d'hypersensibilité connue ou s'il vous a été déconseillé de manipuler ces préparations.

Manipuler le produit avec grand soin afin d'éviter le contact. Se laver les mains après utilisation.

En cas d'apparition de symptômes après l'exposition au produit tel qu'un érythème cutané, demander l'avis d'un médecin et lui montrer la notice.

Un œdème du visage, des lèvres, des yeux ou une difficulté respiratoire, sont des symptômes plus sérieux qui nécessitent une consultation médicale d'urgence.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de très rares cas des réactions d'hypersensibilité, (par exemple : réactions cutanées, anaphylaxie) ont été rapportées. En cas d'apparition de réactions d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu.

Chez les porcins, des réactions peu sévères au site d'injection, telles qu'une décoloration du fascia ou de la graisse, ont été observées chez certains animaux jusqu'à 20 jours après l'injection.

Chez les bovins, des réactions inflammatoires au site d'injection, peu sévères, telles qu'un œdème tissulaire, un épaississement du tissu conjonctif, une décoloration du tissu sous-cutané et/ou du fascia musculaire, peuvent être observés dans de rares cas.

Leur résolution clinique a lieu 10 jours après l'injection chez la plupart des animaux. Cependant, une légère décoloration peut persister jusqu'à 28 jours, voire plus.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

Les études menées chez les animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques. L'innocuité du produit n'a pas été établie chez la truie ou la vache durant la gravidité et la lactation.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établi par le vétérinaire.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'utilisation simultanée d'antibiotiques bactériostatiques (macrolides, sulfonamides et tétracyclines) peut avoir un effet antagoniste sur les propriétés bactéricides des céphalosporines.

4.9 Posologie et voie d'administration

Chez les bovins : voie sous-cutanée

- Traitement des affections respiratoires : 1 mg de ceftiofur (sous forme de chlorhydrate) /kg de poids vif /jour pendant 3 à 5 jours, soit 1 ml de suspension pour 50 kg de poids vif à chaque injection.
- Traitement du panaris interdigité : 1 mg de ceftiofur (sous forme de chlorhydrate) / kg de poids vif / jour pendant 3 jours, soit 1 ml de suspension pour 50 kg de poids vif à chaque injection.
- Traitement de la métrite post-partum aiguë dans les 10 jours suivant le vêlage : 1 mg de ceftiofur (sous forme de chlorhydrate) /kg de poids vif /jour pendant 5 jours, soit 1 ml de suspension pour 50 kg de poids vif à chaque injection.

Dans le cas de métrite puerpérale aiguë, une thérapie de soutien complémentaire peut être requise dans certains cas.

Chez les porcins : voie intramusculaire

3 mg de ceftiofur (sous forme de chlorhydrate) / kg de poids vif /jour pendant 3 jours, soit 1 ml de suspension pour 16 kg de poids vif à chaque injection.

Bien secouer le flacon avant utilisation pour amener le produit en suspension.

Pour garantir l'administration d'une dose correcte, le poids de l'animal devra être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter un sous-dosage. Les injections doivent être réalisées à des sites différents.

Le flacon ne devant pas être ponctionné plus de 50 fois, il est conseillé de choisir la taille de flacon la plus appropriée.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

La faible toxicité du ceftiofur a été démontrée chez les porcins, en utilisant du ceftiofur de sodium à des doses 8 fois supérieures à la dose recommandée et administrées par voie intramusculaire pendant 15 jours consécutifs.

Chez les bovins, aucun signe de toxicité systémique n'a été observé lors de surdosage important par administration parentérale.

4.11 Temps d'attente

Bovins :

Viande et abats : 8 jours.

Lait : zéro heure.

Porcins :

Viande et abats : 5 jours.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, céphalosporines de 3^{ème} génération.

Code ATC-vet : QJ01DD90.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le ceftiofur est une céphalosporine de troisième génération active contre de nombreuses bactéries Gram-positif et Gram-négatif et résistante aux bêta-lactamases.

Le ceftiofur a des propriétés bactéricides, agissant par inhibition de la synthèse de la paroi des cellules bactériennes.

Les bêta-lactamines agissent en interférant avec la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie. La synthèse de la paroi cellulaire dépend d'enzymes appelées PBP (protéines liant les pénicillines).

Les bactéries développent une résistance aux céphalosporines selon quatre mécanismes de base :

1/ par altération ou acquisition de PBP non-sensibles à une bêta-lactamine, efficace autrement ;

2/ par altération de la perméabilité de la cellule aux bêta-lactamines,

3/ par la production de bêta lactamases qui coupent le noyau bêta-lactame de la molécule,

ou

4/ par élimination active.

Quelques bêta-lactamases, trouvées dans des organismes bactériens entériques Gram-négatif, peuvent conférer des CMI élevées de degrés variables vis-à-vis de céphalosporines de troisième et quatrième générations, aussi bien que vis-à-vis des pénicillines, ampicilline, combinaison de bêta-lactamines et d'inhibiteurs, céphalosporines de première et deuxième générations.

Le ceftiofur est actif contre les germes suivants, impliqués dans les affections respiratoires du porc : *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, et *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* est naturellement résistante au ceftiofur.

Il est également actif chez les bovins contre :

- les bactéries responsables des maladies respiratoires: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia spp.*, et *Histophilus somni*,

- les bactéries responsables de la nécrobacillose interdigitée aiguë (panaris interdigité) : *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*), et

- les bactéries associées aux métrites post-partum (puerpérales) aiguës : *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* et *Fusobacterium necrophorum*.

Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) suivantes ont été déterminées pour le ceftiofur sur des isolats européens (France, Royaume-Uni, Pays-Bas, Danemark, Allemagne, Belgique, Italie, République Tchèque, Irlande, Pologne, Espagne) issus d'animaux malades, entre 2000 et 2008 :

Espèces bactériennes	Origine	Année		CMI de ceftiofur (µg/ml)
----------------------	---------	-------	--	--------------------------

			Nb de souches	Gamme	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Bovins	2009 à 2012	149	≤0,002 – 0,012	0,015	0,015
	Porcins	2004 à 2006	152	≤0,002 – 0,06	0,04	0,04
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bovins	2009 à 2012	149	≤0,002 – 0,12	0,015	0,015
<i>Histophilus somni</i>	Bovins	2009 à 2012	66	0,002 – 0,008	0,002	0,004
<i>Escherichia coli</i>	Bovins	2005 à 2006	163	0,06 - 1	0,23	0,44
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	Bovins	2007 à 2008	30	0,06 – 0,25	0,09	0,12
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Bovins	2000 à 2006	27	0,015 – 16	0,1	0,2
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Porcins	2009 à 2012	157	0,008 – 2	0,015	0,03
<i>Streptococcus suis</i>	Porcins	2009 à 2012	151	0,06 – 16	0,12	0,5

Les valeurs limites utilisées pour le ceftiofur sont les suivantes : ≤ 2 µg (sensibles), 4 µg/ml (intermédiaire), et ≥ 8 µg/ml (résistant).

Aucune valeur limite n'a été déterminée à ce jour pour les germes pathogènes associés au panaris ou aux métrites post-partum chez les bovins.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Après administration, le ceftiofur est rapidement métabolisé en desfuoylceftiofur, métabolite actif principal.

Le desfuoylceftiofur présente une activité anti-microbienne, équivalente à celle du ceftiofur, sur les germes impliqués dans les affections respiratoires animales.

Le métabolite actif est lié de façon réversible aux protéines plasmatiques. Du fait de ce transport par ces protéines, le métabolite se concentre au site d'infection, est actif et reste actif en présence de tissu nécrotique et de débris.

Chez les porcs recevant une injection unique intramusculaire de 3 mg par kg de poids vif, des concentrations plasmatiques maximales de 13,2 µg/ml ont été atteintes en 2 heures. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du desfuoylceftiofur était de 16,4 heures. Aucune accumulation de desfuoylceftiofur n'est observée après administration de 3 mg de ceftiofur /kg de poids vif et par jour pendant 3 jours.

La voie d'élimination principale est urinaire (plus de 70 %). La quantité moyenne éliminée par les fèces est de 12-15 % de la dose initiale.

La biodisponibilité du ceftiofur, après injection intramusculaire, est totale.

Chez les bovins, après administration d'une dose unique sous-cutanée, des concentrations plasmatiques maximales de 2,82 µg/ml sont atteintes dans les 4 heures après administration. Dans d'autres études menées sur des vaches en bonne santé, une Cmax de 2,25 µg/ml a été atteinte dans l'endomètre 5 heures après une administration unique.

Les concentrations maximales atteintes dans les caroncules et les lochies chez les vaches saines étaient de 1,11 µg/ml et 0,98 µg/ml, respectivement.

La demi-vie d'élimination du desfuoylceftiofur chez les bovins est de 12,1 heures. Aucune accumulation n'a été observée lors d'un traitement de 5 jours.

Les voies d'élimination principales sont urinaire (plus de 55%) et fécale (30 %).

La biodisponibilité du ceftiofur, après administration sous-cutanée, est totale.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Oléate de sorbitan
Dicaprylocaprato de propylène glycol

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire de doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.
Durée de conservation après première ouverture du flacon : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans la boîte de façon à protéger de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon plastique pp/alcool vinyl éthylène/pp multi-couches transparent
Bouchon caoutchouc chlorobutyle
Capsule aluminium

Présentations commerciales :

Boîte de 1 flacon de 50 ml.
Boîte de 1 flacon de 100 ml.
Boîte de 1 flacon de 250 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ceva Santé Animale N.V.
Metrologielaan 6
1130 Bruxelles

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V387134

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02/03/2011

Date de renouvellement de l'autorisation : 29/11/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

29/04/2016

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire