

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

CEFOKEL 50 mg/ml, suspension injectable pour porcins et bovins.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de suspension contient :
Ceftiofur (sous forme de chlorhydrate) 50 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.
Suspension blanc à blanc cassé, beige.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Porcins et bovins.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Infections associées aux germes sensibles au ceftiofur.

Chez les porcins :

Pour le traitement des infections respiratoires associées à *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Streptococcus suis*.

Chez les bovins :

Pour le traitement des infections respiratoires associées à *Mannheimia haemolytica* (précédemment *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* (précédemment *Haemophilus somnus*).

Pour le traitement de la nécrobacillose interdigitée aiguë (panaris, piétin) associée à *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).

Pour le traitement de la composante bactérienne de la métrite aiguë postpartum (puerpérale) associée à *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* et *Fusobacterium necrophorum* sensibles au ceftiofur dans les 10 jours suivant le vêlage. L'indication est limitée aux cas dans lesquels un traitement par un autre agent antimicrobien a échoué.

4.3 Contre-indications

Ne pas administrer aux animaux ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftiofur ou aux autres β -lactamines.

Ne pas injecter par voie intraveineuse.

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

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

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Ce médicament vétérinaire ne contient aucun préservatif antimicrobien.

Le produit sélectionne les souches résistantes comme les bactéries produisant des β -lactamases 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, le 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, le produit ne doit être utilisé que sur la base des résultats de test de sensibilité.

Le produit est destiné au traitement d'animaux individuels. 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.

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

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 cet avertissement.

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)

Des réactions d'hypersensibilité, sans lien avec la dose peuvent se produire. Des réactions allergiques (par exemple : réactions cutanées, anaphylaxie) peuvent se produire occasionnellement. En cas d'apparition de réactions allergiques, le traitement doit être interrompu.

Chez les porcins, au site d'injection, des réactions peu sévères telles qu'une décoloration du fascia ou de la graisse sont observées chez certains animaux jusqu'à 20 jours après l'injection. Chez les bovins, au site d'injection, des réactions inflammatoires peu sévères telles qu'œdème tissulaire et une décoloration du tissu sous-cutané ou du fascia musculaire peuvent être observées.

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

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

Bien que chez les espèces de laboratoire, aucun signe de tératogenèse, d'avortement ou d'influence sur la reproduction n'a été mis en évidence, l'innocuité du ceftiofur sur la reproduction n'a pas été démontrée chez la truie ou la vache gravide.

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, sulfamides et tétracyclines) peut avoir un effet antagoniste sur les propriétés bactéricides des céphalosporines.

4.9 Posologie et voie d'administration

Porcins :

3 mg de ceftiofur par kg de poids vif par jour pendant 3 jours, par voie intramusculaire, soit 1 ml pour 16 kg de poids vif à chaque injection.

Bovins :

Affections respiratoires : 1 mg de ceftiofur par kg de poids vif par jour pendant 3 à 5 jours, par voie sous-cutanée, soit 1 ml pour 50 kg de poids vif à chaque injection.

Nécrobacillose interdigitée aiguë : 1 mg par kg de poids vif par jour pendant 3 jours, par voie sous-cutanée, soit 1 ml pour 50 kg de poids vif à chaque injection.

Métrite puerpérale aiguë dans les dix jours suivant le vêlage : 1 mg par kg de poids vif par jour pendant 5 jours, par voie sous-cutanée, soit 1 ml pour 50 kg de poids vif à chaque injection.

Bien agiter le flacon avant utilisation pendant au moins 30 secondes pour amener le produit en suspension. Après agitation le flacon doit être visuellement examiné pour se rassurer que le

produit est remis en suspension. L'absence de matière déposée peut être confirmée en inversant le flacon et en inspectant le contenu à la base du flacon.

Le volume maximal pouvant être administré à un site d'injection unique est de 4 ml chez les porcins et de 6 ml chez les bovins. Des injections répétées doivent être administrées à différents endroits.

Le flacon ne peut pas être ponctionné plus de 66 fois.

En cas de métrite postpartum aiguë, une thérapie de soutien supplémentaire pourrait être nécessaire dans certains cas.

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

Porcins :

Viande et abats : 5 jours.

Bovins :

Viande et abats : 8 jours.

Lait : zéro heure.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, céphalosporine de troisième génération.

Code ATCvet : QJ01DD90

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le ceftiofur est une céphalosporine de troisième génération active contre de nombreuses bactéries à Gram-positif et Gram-négatif, y compris des souches produisant des β -lactamases (à l'exception des souches produisant certains types de β -lactamases à spectre élargi).

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 β -lactamine, efficace autrement ;
- 2) par altération de la perméabilité de la cellule aux β -lactamine ; 3) par la production β -lactamases qui coupent le noyau β -lactame de la molécule, ou 4) par élimination active.

Quelques β -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, combinaisons d'inhibiteurs de β -lactamines et 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 contre les bactéries responsables des maladies respiratoires chez les bovins: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (précédemment *Pasteurella haemolytica*), *Histophilus somni* (précédemment *Haemophilus somnus*) ; les bactéries responsables du piétin aigu (nécrobacillose interdigitée) chez les bovins : *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*) ; et les bactéries associées aux métrites post-partum (puerpérales) aiguës chez les bovins : *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* et *Fusobacterium necrophorum*.

Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) suivantes ont été déterminées sur des isolats européens sur une certaine période de temps.

Vu que la situation peut varier géographiquement ainsi que dans le temps, des souches de certaines bactéries énumérées peuvent montrer de développement vers des valeurs plus élevées CMI₉₀ et pourraient produire des β -lactamases à spectre élargi. Dans certains cas ceci pourrait avoir un impact sur la réponse clinique au traitement. Par conséquent, les recommandations figurant dans la rubrique 4.5 doivent être soigneusement suivies.

Porcins

Organisme (quantité d'isolats)	MIC intervalle (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)
<i>A. pleuropneumoniae</i> (28)	$\leq 0,03^*$	$\leq 0,03$
<i>Pasteurella multocida</i> (37)	$\leq 0,03 - 0,13$	$\leq 0,03$
<i>Streptococcus suis</i> (227)	0,002 - 8	0,25

Bovins

Organisme (quantité d'isolats)	MIC intervalle (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)
<i>Mannheimia spp.</i> (87)	$\leq 0,03^*$	$\leq 0,03$
<i>P. multocida</i> (42)	$\leq 0,03 - 0,12$	$\leq 0,03$
<i>H. somnus</i> (24)	$\leq 0,03^*$	$\leq 0,03$
<i>Arcanobacterium pyogenes</i> (123)	$\leq 0,03 - 0,5$	0,25
<i>Escherichia coli</i> (188)	0,13 - $> 32,0$	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (isolates des cas de panaris)	$\leq 0,06 - 0,13$	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (isolates des cas de métrite aiguës)	$\leq 0,03 - 0,06$	ND

* absence d'intervalle ; tous les isolements ont donné la même valeur. N.D : non déterminé.

Les valeurs limites suivantes sont recommandées par NCCLS pour les germes pathogènes respiratoires des bovins et des porcins figurant actuellement sur l'étiquetage:

Diamètre de la zone (mm)	MIC (µg/ml)	Interprétation
≥ 21	≤ 2,0	(S) Sensible
18 - 20	4,0	(I) Intermédiaire
≤ 17	≥ 8,0	(R) Résistant

Aucune valeur limite n'a été déterminée à cette date 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 desfuroylceftiofur, métabolite actif principal.

Le desfuroylceftiofur présente une activité antimicrobienne sur les germes impliqués dans les affections respiratoires animales, équivalente à celle du ceftiofur. Le métabolite actif est lié de façon réversible aux protéines plasmatiques. Du fait de ce transport avec ces protéines, le métabolite se concentre au point d'infection, est actif et reste actif en présence de tissu nécrotique et de débris.

Chez les porcins recevant une injection unique intramusculaire de 3 mg par kg de poids vif, des concentrations plasmatiques maximales de $7,20 \pm 0,52$ µg/ml sont atteintes au bout de 2 heures. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du desfuroylceftiofur est de $14,1 \pm 2,8$ heures. Aucune accumulation de desfuroylceftiofur n'est observée après administration de 3 mg de ceftiofur par kg de poids vif et par jour pendant trois jours consécutifs. La voie d'élimination principale est urinaire (plus de 70 %). La quantité moyenne éliminée par les fèces est de 12 à 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 $4,29 \pm 0,73$ µg/ml sont atteintes en 2 heures. Chez les vaches en bonne santé, une C_{max} de $2,25 \pm 0,79$ µg/ml est atteinte dans l'endomètre 5 ± 2 heures après une administration unique. Les concentrations maximales atteintes dans les caroncules et les lochies chez les vaches saines, sont de $1,11 \pm 0,24$ µg/ml et de $0,98 \pm 0,25$ µg/ml respectivement. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du desfuroylceftiofur chez les bovins est de $15,7 \pm 4,2$ heures. Aucune accumulation n'a été observée lors d'un traitement de 5 jours. La voie d'élimination principale est urinaire (supérieure à 55 %). La quantité moyenne éliminée par les fèces est de 31 % de la dose initiale. La biodisponibilité du ceftiofur, après administration sous-cutanée, est totale.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L'oléate d'éthyle

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne 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 conditionnement primaire : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon incolore en verre de type I, de 100 ml, fermé avec des bouchons gris enrobés en caoutchouc bromobutyle et capsules en aluminium.
Les flacons sont emballés individuellement dans une boîte en carton.
Un, six, dix ou douze flacons sont groupés dans un emballage clinique.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de 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 nationales.

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

KELA N.V., St. Lenaartseweg 48, 2320 Hoogstraten, Belgique.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V439704

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

Date de première autorisation : 01/07/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/07/2013

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire