

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

**Ceftiocyl 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins et porcins**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient:

### Principe actif:

Ceftiofur (sf de chlorhydrate) 50 mg

### Excipients:

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable

Suspension laiteuse, légèrement jaune à légèrement rose

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Espèces cibles

Bovins et porcins

### 4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Affections aux bactéries sensibles au ceftiofur :

Chez les porcins:

Pour le traitement de maladies respiratoires bactériennes associées à *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Streptococcus suis*.

Chez les bovins:

Pour le traitement de maladies respiratoires bactériennes associées à *Pasteurella haemolytica* (*Mannheimia spp.*), *Pasteurella multocida* et *Haemophilus somnus*.

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

Pour le traitement de la composante bactérienne de la métrite post-partum aiguë (puerpérale) dans les 10 jours suivant le vêlage associée à *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* et *Fusobacterium necrophorum* sensibles au ceftiofur. 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  $\beta$ -lactamines.

Ne pas utiliser en cas de résistance connue au principe actif.

*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**

Toute injection accidentelle est dangereuse.

#### **4.5 Précautions particulières d'emploi**

##### Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Secouer énergiquement le flacon avant utilisation pour permettre la remise en suspension du produit.

Si une réaction allergique se produit, le traitement doit être interrompu.

*Ceftiocyl 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, Ceftiocyl doit être réservé au traitement des maladies cliniques qui ont induit ou qui sont susceptibles d'induire une réponse faible (fait référence à des cas très aigus, lorsque le traitement doit être instauré sans diagnostic bactériologique) à un traitement de première intention. Il convient de tenir compte des politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales lors de l'utilisation du produit. Une utilisation plus intensive, 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, Ceftiocyl ne doit être utilisé que sur la base des résultats de tests de sensibilité.*

*Ceftiocyl est destiné au traitement d'animaux individuels. Ne pas utiliser pour la prévention de maladies ou dans le cadre de programmes de santé des troupeaux. Le traitement de groupes d'animaux doit être strictement limité aux foyers de maladie en cours, conformément aux conditions d'utilisation 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 peut conduire à des réactions croisées aux céphalosporines et vice versa. Les réactions allergiques à ces substances peuvent parfois être graves.

1. Ne pas manipuler ce produit en cas d'hypersensibilité ou si l'on vous a conseillé de ne pas travailler avec ce type de préparation.
2. Manipuler ce produit en prenant toutes les précautions recommandées afin d'éviter toute exposition.
3. En cas d'injection accidentelle ou d'apparition de symptômes après exposition au produit tel qu'un érythème cutané, demander l'avis d'un médecin et montrer lui cette mise en garde. Un œdème du visage, des lèvres, des yeux ou une difficulté respiratoire, sont des problèmes plus sérieux qui nécessitent une consultation médicale d'urgence.

Se laver les mains après utilisation.

#### **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.

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'un 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 les études de laboratoire sur les espèces n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, d'avortement ou d'influence sur la reproduction, l'innocuité du ceftiofur sur la reproduction n'a pas été démontrée chez la truie ou la vache gravide.

Ce produit doit être utilisé après l'évaluation par un vétérinaire du rapport bénéfice / risque.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

L'érythromycine et les tétracyclines peuvent avoir un effet antagoniste sur les céphalosporines alors que les aminosides peuvent potentialiser leur action.

#### **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:

- Maladie respiratoire : 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.
- Panaris interdigité : 1 mg de ceftiofur 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 de ceftiofur par kg de poids vif par jour pendant 5 jours consécutifs, par voie sous-cutanée, soit 1 ml pour 50 kg de poids vif à chaque injection.

Les injections doivent être réalisées à des sites différents. Chez les bovins, l'encolure est le site préférentiel pour les injections.

Dans le cas de la métrite puerpérale aiguë, une thérapie de soutien complémentaire peut être requise 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 sodique 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: 6 jours

Bovins:

Viande et abats: 8 jours

Lait : zéro heure

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique.

Code ATC-vet: QJ01DD90.

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le ceftiofur est une céphalosporine résistante aux b-lactamases dont le spectre d'activité couvre les bactéries à Gram-positif et Gram-négatif. Le ceftiofur agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, ce qui est à l'origine de ses propriétés bactéricides. 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 (penicillin-binding-proteins).

Les bactéries développent une résistance selon quatre mécanismes de base: 1) par altération ou acquisition de PBP insensible à une bêta-lactamine normalement efficace; 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; 4) par élimination active.

Quelques bêta-lactamases, trouvées dans des organismes bactériens entériques à Gram-négatif, peuvent conférer des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées de degrés variables vis-à-vis de céphalosporines de troisième et quatrième génération, mais également vis-à-vis des pénicillines, de l'ampicilline, de combinaison d'inhibiteurs de bêta-lactamines, de céphalosporines de première et deuxième génération.

Le ceftiofur est actif sur les germes suivants, impliqués dans les affections respiratoires du porc: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Streptococcus suis*. *Bordetella bronchiseptica* est naturellement résistante au ceftiofur. Ceftiofur est également actif sur les bactéries responsables des affections respiratoires des bovins: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia* spp. (autrefois *Pasteurella haemolytica*), *Haemophilus somnus*; les bactéries responsables du panaris interdigité (nécrobacillose interdigitée) des bovins: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*); et les bactéries associées aux métrites aigües post-partum (puerpuérales) des bovins: *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* et *Fusobacterium necrophorum*.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) suivantes ont été déterminées pour le ceftiofur vis-à-vis des bactéries cibles de souches européennes, isolées à partir d'animaux malades :

#### Porcs

Organismes (nombre d'isolats)	Échelle de CMI (µg/ml)	CMI90 (µg/ml)
<i>A. pleuropneumoniae</i> (28)	≤ 0,03*	≤ 0,03

<i>Pasteurella multocida</i> (37)	≤ 0,03 – 0,13	≤ 0,03
<i>Streptococcus suis</i> (495)	≤ 0,03 – 0,25	≤ 0,03

### **Bovins**

Organismes (nombre d'isolats)	Échelle de CMI (µg/ml)	CMI90 (µg/ml)
<i>Mannheimia spp.</i> (87)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>P. multocida</i> (42)	≤ 0,03 – 0,12	≤ 0,03
<i>H. somnus</i> (24)	≤ 0,03*	≤ 0,03
<i>Arcanobacterium pyogenes</i> (123)	≤ 0,03 – 0,5	0,25
<i>Escherichia coli</i> (188)	0,13 - > 32,0	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (67) (isolements à partir de cas de panaris)	≤ 0,06 – 0,13	ND
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (2) (isolement à partir de cas de métrite aiguë)	≤ 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 (*National Committee for Clinical Standards*) pour les germes pathogènes respiratoires des bovins et des porcins figurant actuellement sur l'étiquetage du médicament Ceftiofyl:

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

A cette date, aucune valeur limite n'a été déterminée 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 porcs recevant une injection unique intramusculaire de 3 mg par kg de poids vif, des concentrations plasmatiques maximales de  $10,58 \pm 2,06$  µg/ml sont atteintes au bout d'une heure ( $1,6 \pm 0,7$  h). La demi-vie d'élimination du desfuroylceftiofur est de  $15,56 \pm 4,32$  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 de 1 mg/kg en sous-cutanée, des concentrations plasmatiques maximales de  $7,08 \pm 4,32 \mu\text{g/ml}$  sont atteintes en 2 heures ( $1,9 \pm 0,9\text{h}$ ). Chez les vaches en bonne santé, une  $C_{\text{max}}$  de  $2,25 \pm 0,79 \mu\text{g/ml}$  est atteinte dans l'endomètre  $5 \pm 2$  heures après une administration unique. Les concentrations maximales atteintes dans les caroncules et les lochies chez les vaches saines sont respectivement de  $1,11 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$  et de  $0,98 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ .

Chez les bovins, la demi-vie d'élimination du desfuroylceftiofur est de  $11,38 \pm 2,33$  heures.

Aucune accumulation n'a été observée lors d'un traitement de 5 jours.

La voie d'élimination principale est urinaire (supérieure à 55 %) ; 31 % de la dose initiale est éliminée dans les fèces.

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

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lécithine de soja hydrogénée

Polysorbate 80

Huile de coton

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, cette spécialité ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments vétérinaires.

### **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 28 jours.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation pour ce médicament vétérinaire.

### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Flacon de 50, 100 et 250 ml en verre foncé de type I fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et une capsule en aluminium.

Boîte en carton de 1 flacon en verre de 50 ml fermé par un bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium.

Boîte en carton de 1 flacon en verre de 100 ml fermé par un bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium.

Boîte en carton de 1 flacon en verre de 250 ml fermé par un bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium.

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 nationales.

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

Vétoquinol SA  
Kontichsesteenweg 42  
B-2630 Aartselaar

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE : BE-V376424

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION OU DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26/08/2010  
Date de renouvellement de l'autorisation : 04/12/2014

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

27/03/2015

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire