

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

BOFLOX 100 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS

2. Composition qualitative et quantitative

Un mL contient :

Substance(s) active(s) :

Marbofloxacine 100,0 mg

Excipient(s) :

Métacrésol 2,0 mg

Edéate disodique 0,1 mg

Monothioglycérol 1,0 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

3. Forme pharmaceutique

Solution injectable.

Solution jaune-verte à jaune-brune, limpide.

4.1. Espèces cibles

Bovins et porcins (truies).

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les bovins :

- Traitement des infections respiratoires à souches sensibles à la marbofloxacine de *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis* et *Pasteurella multocida*.
- Traitement des mammites aiguës à souches d'*Escherichia coli* sensibles à la marbofloxacine durant la période de lactation.

Chez les porcins :

- Traitement du syndrome de Métrite-Mammite-Agalactie (syndrome puerpérail de dysgalactiae : PDS) à souches de

bactéries sensibles à la marbofloxacine.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas de résistance à d'autres fluoroquinolones (résistance croisée).

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active, ou à toutes autres quinolones ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Les données d'efficacité ont montré une efficacité insuffisante de la spécialité pour le traitement des mammites aiguës à bactéries à gram positif.

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Les politiques officielles et locales sur l'utilisation d'antimicrobiens doivent être prises en compte lors de l'utilisation du produit.

Les fluoroquinolones doivent être réservées au traitement d'affections cliniques ayant mal répondu ou qui sont susceptibles de répondre insuffisamment à d'autres classes d'antibiotiques.

L'utilisation de fluoroquinolones doit reposer sur la réalisation d'antibiogrammes chaque fois que cela est possible,

L'utilisation de la spécialité en dehors des recommandations du RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes aux fluoroquinolones et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres quinolones compte tenu de possibles résistances croisées.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux (fluoro)quinolones doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Eviter toute auto-injection accidentelle, car cela peut provoquer une irritation légère.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

En cas de contact du produit avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Se laver les mains après usage

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de très rares cas, l'administration par voie intramusculaire ou sous-cutanée peuvent provoquer des lésions

inflammatoires transitoires locales, sans impact clinique.

Dans de très rares cas, l'administration par voie intramusculaire peut provoquer des réactions transitoires locales tels que des douleurs et un gonflement au site d'injection ainsi que des lésions inflammatoires qui peuvent persister pendant au moins 12 jours après l'injection.

Cependant, chez les bovins, l'administration par voie sous-cutanée est mieux tolérée localement que l'administration par voie intramusculaire.

Par conséquent, la voie sous-cutanée est recommandée chez les bovins lourds

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

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

4.7. Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Les études de laboratoire sur le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, fœtotoxiques ou maternotoxiques.

L'innocuité du médicament vétérinaire à la dose de 2 mg/kg de poids vif a été établie chez la vache pendant la gestation, ainsi que chez les veaux et les porcelets allaités par la mère lors de l'utilisation chez la vache et la truie. Peut être administré pendant la gravidité et la lactation.

L'innocuité du médicament vétérinaire à la dose de 8 mg/kg de poids vif n'a pas été établie chez la vache pendant la gestation, ni chez les veaux allaités par la mère lors de l'utilisation chez la vache. Par conséquent, ce schéma posologique ne devra être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire responsable.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue.

4.9. Posologie et voie d'administration

Voies d'administration:

Bovin : Intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse.

Porcins (truies) : Intramusculaire.

Bovins:

Infections respiratoires :

La posologie recommandée est de 8 mg de marbofloxacine par kg de poids vif (2 mL de médicament vétérinaire / 25 kg de poids vif) en une administration unique, par voie intramusculaire. Si le volume à injecter est supérieur à 20 mL, répartir la dose en deux points d'injection, ou plus.

En cas d'infections respiratoires causées par *Mycoplasma bovis*, la posologie recommandée est de 2 mg de marbofloxacine par kg de poids vif (1 mL de médicament vétérinaire/ 50 kg de poids vif), en une administration quotidienne unique, pendant 3 à 5 jours consécutifs, administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La première injection peut être administrée par voie intraveineuse.

Mammites aiguës :

- voie intramusculaire ou sous-cutanée :

La posologie recommandée est de 2 mg de marbofloxacine par kg de poids vif (1 mL de médicament vétérinaire / 50 kg de poids vif) en une administration quotidienne unique pendant 3 jours consécutifs. La première injection peut aussi être administrée par voie intraveineuse.

Porcins (truies):

- voie intramusculaire

La posologie recommandée est de 2 mg de marbofloxacine par kg de poids vif (1 mL de médicament vétérinaire / 50 kg de poids vif) en une administration quotidienne unique pendant 3 jours consécutifs.

Pour assurer l'administration d'une dose correcte, le poids vif des animaux doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un sous-dosage.

Chez les bovins et les porcins, le site d'injection privilégié est la région du cou.

Le flacon ne pouvant être ponctionné plus de 30 fois, l'utilisateur devra choisir une taille de flacon appropriée, en fonction de l'espèce cible à traiter.

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

Aucun signe de surdosage n'a été observé après administration du produit à trois fois la dose recommandée.

Des signes neurologiques aigus peuvent survenir lorsque la dose est dépassée. Ces signes doivent être traités de façon symptomatique. Ne pas dépasser la dose recommandée.

4.11. Temps d'attente

Bovins :

Indications	Infections respiratoires		Mammites
Dosage	2 mg/kg, pendant 3 jours (IV/SC/IM)	Dose unique de 8 mg/kg (IM)	2 mg/kg, pendant 3 jours (IV/IM/SC)
Viande et abats	6 jours	3 jours	6 jours
Lait	36 heures	72 heures	36 heures

Porcins (truies):

Viande et abats : 4 jours.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique: Antibactériens pour usage systémique, fluoroquinolones.

Code ATC-vet : QJ01MA93.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La marbofloxacine est un antimicrobien synthétique bactéricide appartenant au groupe des fluoroquinolones ; elle inhibe l'ADN gyrase et l'ADN topoisomérase de type IV. Elle possède un large spectre d'action *in vitro* contre les bactéries gram-négatives (*E. coli*, *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*) et contre le genre *Mycoplasma* (*Mycoplasma bovis*). Il convient de noter que certaines souches de *Streptococcus*, de *Pseudomonas* et de *Mycoplasma* peuvent ne pas être sensibles à la marbofloxacine.

Un programme de suivi mené par Kroemer, S. et al. (2012) en Europe a montré la sensibilité des souches bactériennes isolées chez les bovins malades avant tout traitement antibiotique entre 2002 et 2008. 1 509 souches bactériennes issues de cas de maladie respiratoire bovine et 2 342 souches bactériennes issues d'échantillons de lait d'animaux souffrant de mammite ont été collectées. Ces 3 851 isolats ont été échantillonnés dans les huit pays européens visés par l'étude : 2 161 provenaient de France, 413 du Royaume-Uni, 16 d'Irlande, 68 de Belgique, 92 des Pays-Bas, 815 d'Allemagne, 183 d'Italie et 103 d'Espagne.

Les valeurs de la CMI de la marbofloxacine ($\mu\text{g/mL}$) calculées pour les espèces bactériennes isolées entre 2002 et 2008 et le pourcentage d'isolats sensibles sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Espèces bactériennes	Souches étudiées	% sensibles	CMI ₅₀	CMI ₉₀	PlageCMI
<i>Pasteurella multocida</i>	751	99,73	0,015	0,120	0,004 - 1
<i>Mannheimia haemolytica</i>	514	98,25	0,030	0,250	0,008 - 1
<i>Mycoplasma bovis</i> *	171	-	1,000	2,000	0,500 - 1
<i>Histophilus somni</i>	73	100 %	0,030	0,060	0,008 - 0,06
<i>Escherichia coli</i>	617	98,22	0,030	0,030	0,008 - 1

* Il n'existe aucune concentration critique clinique validée pour calculer le pourcentage d'isolats sensibles.

Un autre programme de suivi a été effectué par El Garch et al. (2017) pour évaluer la sensibilité des isolats bactériens porcins en Europe (France, Pays-Bas, Belgique, Royaume-Uni, Irlande, Allemagne, Italie et Espagne), provenant de cinq pathologies dont la métrite. Pour *E. coli*, responsable de la métrite (369 isolats), 92,7 % des prélèvements combinés de souches de *E. coli* étaient sensibles entre 2005 et 2013 avec une CIM comprise entre 0,008 et 1 $\mu\text{g/mL}$, 0,3 % des isolats présentaient une sensibilité intermédiaire avec une CMI de 2 et 7 % présentaient une résistance avec une CMI > 4. La CMI₅₀ a été déterminée à 0,03 $\mu\text{g/mL}$ et la CMI₉₀ à 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Les études paneuropéennes ci-dessus de Kroemer, S. et al. (2012) et d'El Garch, F. et al. (2017) ont déterminé des concentrations critiques cliniques pour la marbofloxacine utilisée contre *P. multocida* et la maladie respiratoire bovine associée à *M. haemolytica* et *E. coli* dans la mammite bovine et la mètrite porcine. Les souches résistantes avaient une CMI $\geq 4 \mu\text{g/mL}$, les souches intermédiaires une CMI = $2 \mu\text{g/mL}$ et les souches sensibles une CMI $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. Aucune concentration critique clinique n'a été déterminée pour les espèces de *Mycoplasma*.

La résistance aux fluoroquinolones est le résultat de mutations chromosomiques dont les mécanismes sont les suivants : diminution de la perméabilité de la paroi cellulaire bactérienne, modification de l'expression des gènes codant pour les pompes d'efflux ou mutation des gènes codant pour les enzymes responsables de la liaison des molécules. La résistance aux fluoroquinolones à médiation plasmidique diminue uniquement la sensibilité des bactéries, mais peut cependant faciliter la survenue de mutations dans les gènes pour les enzymes cibles et peut être transférée horizontalement. En fonction du mécanisme de résistance sous-jacent, une résistance croisée à d'autres (fluoro)quinolones et une corésistance à d'autres classes d'agents antimicrobiens peuvent se produire.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Après administration par voie sous-cutanée ou intramusculaire chez les bovins, et par voie intramusculaire chez les porcins d'une dose recommandée de 2 mg/kg de poids vif, la marbofloxacine est rapidement absorbée et atteint des concentrations plasmatiques maximales de 1,5 $\mu\text{g/mL}$ en moins d'une heure. Sa biodisponibilité est proche de 100 %.

La marbofloxacine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (moins de 10 % chez les porcins et 30 % chez les bovins), et se distribue largement dans tout l'organisme. Dans la majorité des tissus (foie, rein, peau, poumons, vessie, utérus, appareil digestif), les concentrations tissulaires sont supérieures à celle du plasma.

Chez les bovins, la marbofloxacine est éliminée lentement chez les veaux pré-ruminants ($t_{1/2}\beta = 5-9 \text{ h}$) mais plus rapidement chez les bovins ruminants ($t_{1/2}\beta = 4-7 \text{ h}$), principalement sous forme active dans les urines (3/4 chez les veaux pré-ruminants, $\frac{1}{2}$ chez les ruminants) et les fèces (1/4 chez les veaux pré-ruminants, $\frac{1}{2}$ chez les ruminants).

Après administration intramusculaire unique chez les bovins d'une dose recommandée de 8 mg/kg de poids vif, la concentration plasmatique maximale de marbofloxacine (Cmax) est de 7,3 $\mu\text{g/mL}$, atteinte en 0,78 heures (Tmax). La marbofloxacine est éliminée lentement ($T_{1/2}$ terminal = 15,60 heures).

Après administration intramusculaire chez les vaches laitières, la concentration maximale de marbofloxacine dans le lait (Cmax après première administration) est de 1,02 $\mu\text{g/mL}$, atteinte en 2,5 heures (Tmax après première administration).

Chez les porcins, la marbofloxacine est éliminée lentement ($t_{1/2}\beta = 8-10 \text{ h}$), principalement sous forme active dans les urines (2/3) et les fèces (1/3).

6.1. Liste des excipients

Métacrésol
Edétate disodique
Monothioglycérol
Glucono-delta-lactone
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités majeures

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

À conserver dans l'emballage d'origine de façon à protéger de la lumière.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon verre ambre type II
Bouchon caoutchouc bromobutyl
Capsule aluminium.
Capsule aluminium filp-off

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

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

INDUSTRIAL VETERINARIA
ESMERALDA, 19
08950 ESPLUGUES DE LLOBREGAT
ESPAGNE

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/5589281 8/2013

Boîte de 1 flacon de 100 mL
Boîte de 1 flacon de 250 mL
Boîte de 6 flacons de 100 mL
Boîte de 6 flacons de 250 mL
Boîte de 10 flacons de 100 mL
Boîte de 10 flacons de 250 mL
Boîte de 12 flacons de 100 mL
Boîte de 12 flacons de 250 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

22/02/2013 - 23/01/2018

10. Date de mise à jour du texte

09/02/2021