

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

EXCENEL Flow, 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins et porcins

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient:

**Substance active:**

Ceftiofur (sous forme de chlorhydrate) 50,0 mg

**Excipient(s):**

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension opaque, blanche à blanc cassé.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Espèce-cible

Porcins et bovins.

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

Affections à germes sensibles au ceftiofur:

Chez les porcins:

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

Chez les bovins:

- Traitement curatif des infections respiratoires associées à *Mannheimia haemolytica* (autrefois *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* (autrefois *Haemophilus somnus*).

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

- Traitement de la composante bactérienne de la métrite aiguë post-partum (puerpérale) associée à *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* et *Fusobacterium necrophorum* sensibles au ceftiofur dans les 10 jours suivant le vêlage, 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 injecter par voie intraveineuse.

Ne pas utiliser dans les cas où une résistance à d'autres céphalosporines ou à des antibiotiques bêta-lactamines s'est produite.

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 connue.

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

##### Précautions particulières d'emploi chez l'animal:

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.

Excenel Flow 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, Excenel Flow doit être réservé au traitement des états cliniques qui ont répondu ou qui sont susceptibles de répondre faiblement (en référence à des cas très aigus, lorsque le traitement doit être instauré sans diagnostic bactériologique) à un traitement de première intention à spectre plus étroit. 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, Excenel Flow ne doit être utilisé que sur la base des résultats de tests de sensibilité.

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

Excenel Flow 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.

##### 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 être graves.

Ne pas manipuler le produit en cas d'hypersensibilité connue ou s'il vous a été recommandé de ne pas travailler avec de telles préparations.

Si, à la suite d'une exposition, vous développez des symptômes comme un érythème cutané, demandez l'avis d'un médecin et montrez-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 usage.

#### **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) ont été rapportées dans de très rares cas (moins d'un animal sur 10 000 animaux, y compris des rapports isolés).

Chez les porcins, au site d'injection, des réactions peu sévères telles qu'une décoloration du fascia ou de la graisse sont observées dans de très rares cas jusqu'à 20 jours après l'injection.

Chez les bovins, induration et gonflement ont été observés au site d'injection après injection sous-cutanée. Une inflammation locale chronique légère à modérée a été observée dans la plupart des animaux jusqu'à 42 jours après l'injection. Des réactions au site d'injection ont été rapportées sur le terrain dans de très rares cas.

#### **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 mise en évidence, la sécurité d'emploi du ceftiofur 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 responsable.

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

Les propriétés bactéricides des bêta-lactames sont neutralisées par l'utilisation simultanée d'antibiotiques bactériostatiques (macrolides, sulfamides et tétracyclines).

Les aminoglycosides peuvent avoir un effet potentialisant sur les céphalosporines.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Avant utilisation, agiter le flacon énergiquement pour un maximum de 60 secondes ou jusqu'à ce que le produit apparaisse correctement remis en suspension.

Pour garantir un dosage correct, le poids corporel doit être déterminé avec autant de précision que possible afin d'éviter tout sous-dosage.

Chez les porcins :

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

N'administrez pas plus de 4 ml par site d'injection

Chez les 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/50 kg à chaque injection;

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

N'administrez pas plus de 13 ml par site d'injection

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

Les injections suivantes doivent être réalisées sur des sites différents.

Les flacons de 50 et 100 ml peuvent être percés un maximum de 50 fois. Les flacons de 250 ml peuvent être percés un maximum de 33 fois. Dans le cas contraire, l'utilisation d'une seringue à doses multiples est recommandée.

#### **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 sodium à des doses 8 fois supérieures à la dose quotidienne recommandée et administrées par voie intra-musculaire 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: 2 jours.

Bovins:

Viande et abats: 6 jours

Lait : zéro heures

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

**Groupe pharmacothérapeutique:** Antibactériens à usage systémique, 3<sup>ème</sup> génération de céphalosporines.

**Code ATCvet:** QJ01D D90

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le ceftiofur est une céphalosporine de dernière génération, active contre de nombreuses bactéries 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 appelés PBP (penicillin-binding-protein).

Les bactéries développent une résistance selon quatre mécanismes de base: 1) par altération ou acquisition de PBP non-sensible 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, trouvés dans des organismes bactériens entériques Gram-négatifs, peuvent conférer des CMI élevées de degrés variables vis à vis de céphalosporines de troisième et quatrième génération, aussi bien que vis à vis des pénicillines, de l'ampicilline, des combinaisons beta-lactamines-inhibiteurs et des 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 insensible au ceftiofur.

Il est également actif sur les bactéries impliquées dans les affections respiratoires des bovins: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (autrefois *Pasteurella haemolytica*), *Histophilus somni* (autrefois *Haemophilus somnus*); sur les bactéries responsables du panaris interdigité aigu des bovins (nécrobacillose interdigitée): *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (*Porphyromonas asacharolytica*); et sur les bactéries associées aux métrites aiguës post-partum (puerpérales) 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

<b>Organismes (nombre d'isolats)</b>	<b>Échelle de CMI (µg/ml)</b>	<b>CMI<sub>90</sub> (µg/ml)</b>
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (157)	0.008 - 2	0.03
<i>Pasteurella multocida</i> (152)	≤ 0.02 - 0.06	0.004
<i>Streptococcus suis</i> (151)	0.06 ≥ 16	0.5

**Bovins**

<b>Organismes (nombre d'isolats)</b>	<b>Échelle de CMI (µg/ml)</b>	<b>CMI<sub>90</sub> (µg/ml)</b>
<i>Mannheimia haemolytica</i> (149)	≤ 0.002 – 0.12	0.015
<i>Pasteurella multocida</i> (134)	≤ 0.002 - 0.015	0.004
<i>Histophilus somni</i> (66)	≤ 0.002 – 0.008	0.004
<i>Truiperella pyogenes</i> (35)	0.25 - 4	2
<i>Escherichia coli</i> (209)	0.13 – 2	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

ND : 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 d'EXCENEL Flow:

<b>Diamètre de la Zone (mm)</b>	<b>CMI (µg/ml)</b>	<b>Interprétation</b>
≥ 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 desfuoylceftiofur, métabolite actif principal.

Le desfuoylceftiofur a 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 intramusculaire unique de 3 mg/kg de poids vif, des concentrations plasmatiques maximales de  $11,8 \pm 1,67$  µg/ml sont atteintes au bout d'une heure; la demi-vie d'élimination du desfuoylceftiofur est de  $16,7 \pm 2,3$  heures. Aucune accumulation de desfuoylceftiofur n'est observée après des administrations répétées de 3 mg/kg/jour pendant 3 jours consécutifs.

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

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

Après administration sous-cutanée d'une dose unique d'1 mg/kg chez les bovins, des concentrations plasmatiques maximales de  $2,85 \pm 1,11$  µg/ml sont atteintes en 2 heures après administration. Chez les vaches en bonne santé, un  $C_{\max}$  de  $2,25 \pm 0,79$  µg/ml est atteint 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  $1,11 \pm 0,24$  µg/ml et de  $0,98 \pm 0,25$  µg/ml.

Chez les bovins, la demi-vie d'élimination du desfuroylceftiofur est de  $11,5 \pm 2,57$  heures. Aucune accumulation n'a été observée lors d'un traitement quotidien de 5 jours.

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

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

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Polysorbate 80

Eau pour injection

Triglycérides à chaîne moyenne

### **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 : 2 ans.

Durée de conservation après ouverture du récipient: 28 jours.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Boîte en carton de 1 flacon verre (Type I) de 50 ml , 100 ml ou 250 ml.

Boîte en carton de 10 flacons verre (Type I) de 50 ml ou 100 ml.

Les flacons de 50 et de 100 ml possèdent un bouchon en chlorobutyle et une capsule aluminium avec un capuchon flip-off en plastique.

Le flacon de 250 ml contient un bouchon en bromobutyle et une capsule aluminium avec un capuchon pull-off.

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 locales.

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

Rue Laid Burniat 1

B-1348 Louvain-la-Neuve

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

V 087/97/11/0552

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

Date de première autorisation : 05/11/1997

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 13/01/2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Décembre 2016

**SUR PRESCRIPTION VETERINAIRE**