

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

INTERFLOX-100, 100 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS

2. Composition qualitative et quantitative

Un mL contient :

Substance(s) active(s) :

Enrofloxacin..... 100,0 mg

Excipient(s) :

N-Butanol..... 30,0 mg

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

3. Forme pharmaceutique

Solution injectable.

Solution limpide, jaune pâle, exempte de particules visibles.

4.1. Espèces cibles

Bovins, ovins, caprins et porcins.

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

Chez les bovins :

- Traitement des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* et *Mycoplasma* spp. sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des mammites aiguës sévères dues à *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des infections digestives dues à *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des septicémies dues à *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.

- Traitement des arthrites aiguës dues à *Mycoplasma bovis* chez les bovins de moins de 2 ans.

Chez les ovins :

- Traitement des infections digestives dues à *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des septicémies dues à *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des mammites dues à *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.

Chez les caprins :

- Traitement des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des infections digestives dues à *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des septicémies dues à *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des mammites dues à *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.

Chez les porcins :

- Traitement des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des infections urinaires causées par *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement du syndrome de dysgalactie post-partum (SDPP), syndrome MMA dues à *Escherichia coli* et *Klebsiella* spp. sensibles à l'enrofloxacin.
- Traitement des infections digestives dues à *Escherichia coli*.
- Traitement des septicémies dues à *Escherichia coli* sensibles à l'enrofloxacin.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'enrofloxacin, aux autres fluoroquinolones ou à l'un des excipients.

Ne pas administrer chez les chevaux en croissance en raison de possibles lésions des cartilages articulaires.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Il convient de tenir compte des politiques officielles, nationales et régionales concernant l'antibiothérapie lors de l'utilisation du produit.

Les fluoroquinolones doivent être réservées au traitement de troubles cliniques ayant mal répondu à d'autres

classes d'antibiotiques ou dont il est attendu qu'ils répondent mal 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 toutes les autres fluoroquinolones compte tenu de possibles résistances croisées.

Des modifications dégénératives du cartilage articulaire ont été observées chez des veaux traités par voie orale à 30 mg d'enrofloxacin/kg de poids vif pendant 14 jours.

L'utilisation de l'enrofloxacin chez des agneaux en croissance à la dose recommandée pendant 15 jours a causé des modifications histologiques du cartilage articulaire sans signes cliniques associés.

L'enrofloxacin est éliminée par voie rénale. Comme pour toutes les fluoroquinolones, cette élimination peut être retardée en présence de lésions rénales existantes.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux fluoroquinolones doivent éviter tout contact avec le produit.

Éviter le contact avec la peau et les yeux. En cas de contact avec les yeux ou la peau, laver immédiatement avec de l'eau. Se laver les mains après utilisation. Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit.

Prendre toutes les précautions pour éviter une auto-injection accidentelle. En cas d'auto-injection, demander un avis médical immédiatement.

iii) Autres précautions

Dans les pays où l'alimentation des animaux trouvés morts pour les populations d'oiseaux nécrophages est autorisée en tant que mesure de conservation (voir décision de la Commission 2003/322/CE), le risque possible pour le succès d'éclosion doit être considéré avant de fournir pour nourriture les carcasses d'animaux récemment traités avec le médicament.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de très rares cas, des troubles digestifs (par ex. diarrhée) peuvent survenir. Ces effets sont généralement modérés et transitoires.

Dans de très rares cas, une injection par voie intraveineuse chez les bovins peut provoquer des réactions de choc, probablement en raison de troubles circulatoires.

Réactions locales au site d'injection

Chez les porcins, des réactions inflammatoires après administration intramusculaire peuvent apparaître et persister jusqu'à

28 jours après injection.

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

Chez les bovins :

L'innocuité du médicament a été étudiée chez les vaches gestantes pendant le 1^{er} trimestre de gestation. Le produit peut être utilisé chez les vaches gestantes pendant le 1^{er} trimestre de gestation.

L'utilisation du produit pendant les 3 derniers trimestres de gestation doit faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

Le produit peut être utilisé chez les vaches en lactation.

Chez les ovins et les caprins :

L'innocuité du produit n'a pas été étudiée durant la gestation et la lactation.

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

Chez les porcins :

L'innocuité du médicament n'a pas été étudiée pendant la gestation.

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

Le produit peut être utilisé chez les truies en lactation.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Ne pas administrer l'enrofloxacin concomitamment à des antibiotiques ayant des effets antagonistes des quinolones (par ex. macrolides, tétracyclines ou phénicolés).

Ne pas administrer en même temps que la théophylline car l'élimination de la théophylline peut être retardée.

4.9. Posologie et voie d'administration

Voies Intraveineuse (bovins), sous-cutanée (bovins, ovins, caprins) ou intramusculaire (porcins).

Les injections répétées doivent être faites à des sites différents.

Afin de garantir l'administration d'une dose correcte, le poids des animaux devra être déterminé le plus exactement possible pour éviter tout sous dosage.

Chez les bovins

5 mg d'enrofloxacin par kg de poids vif et par jour, soit 1 mL de solution pour 20 kg de poids vif et par jour pendant 3 à 5 jours.

Traitement des arthrites aiguës dues à *Mycoplasma bovis* sensibles à l'enrofloxacin chez les bovins de moins de 2 ans : 5 mg d'enrofloxacin par kg de poids vif et par jour, soit 1 mL de solution pour 20 kg de poids vif et par jour, pendant 5 jours.

Le produit peut être administré par voie intraveineuse lente ou sous cutanée.

Traitement des mammites aiguës dues à *Escherichia coli* : 5 mg d'enrofloxacin par kg de poids vif et par jour, soit 1 mL de solution pour 20 kg de poids vif et par jour, par voie intraveineuse lente, pendant 2 jours consécutifs.

La deuxième injection peut être administrée par voie sous-cutanée. Dans ce cas, le temps d'attente par voie sous-cutanée s'applique.

Ne pas injecter plus de 10 mL par site d'injection sous-cutanée.

Chez les ovins et les caprins

5 mg d'enrofloxacin par kg de poids vif, soit 1 mL pour 20 kg de poids vif, par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant 3 jours.

Ne pas injecter plus de 6 mL par site d'injection sous-cutanée.

Chez les porcins

2,5 mg d'enrofloxacin par kg de poids vif soit 0,5 mL pour 20 kg de poids vif, par jour, par voie intramusculaire pendant 3 jours.

Traitement des infections digestives ou septicémies causés par *Escherichia coli*: 5 mg d'enrofloxacin par kg de poids vif, soit 1 mL pour 20 kg de poids vif, par voie intramusculaire, une fois par jour pendant 3 jours.

Chez les porcins, l'administration doit se faire dans le cou, à la base de l'oreille.

Ne pas administrer plus de 3 mL par site d'injection intramusculaire.

Le bouchon en caoutchouc peut être percé en toute sécurité jusqu'à 15 fois.

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

En cas de surdosage accidentel, des troubles digestifs (par ex. vomissements, diarrhées) et des troubles neurologiques peuvent apparaître.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez les porcins après administration de 5 fois la dose recommandée.

Chez les bovins, les ovins et les caprins, le surdosage n'a pas été documenté.

En cas de surdosage accidentel, il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

4.11. Temps d'attente

Bovins :

Par voie intraveineuse :

Viande et abats : 5 jours.

Lait : 3 jours.

Par voie sous cutanée :

Viande et abats : 12 jours.

Lait : 4 jours.

Ovins :

Viande et abats : 4 jours.

Lait : 3 jours.

Caprins :

Viande et abats : 6 jours.

Lait : 4 jours.

Porcins :

Viande et abats: 13 jours.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : antibiotique, classe des fluoroquinolones.

Code ATC-vet : QJ1MA90.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Mode d'action

Deux enzymes essentielles à la réplication et la transcription de l'ADN, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV ont été identifiées comme les cibles moléculaires des fluoroquinolones. L'inhibition de la cible est due à une liaison non-covalente des molécules de fluoroquinolones à ces enzymes. Les fourches de réplication et les complexes translationnels ne peuvent pas aller au-delà de ces complexes enzyme-ADN-Fluoroquinolones, et l'inhibition de la synthèse de l'ADN et l'ARNm déclenche des événements aboutissant à la mort rapide et concentration-dépendante des bactéries pathogènes. Le mode d'action de l'enrofloxacin est de type bactéricide et l'activité bactéricide est concentration-dépendante.

Spectre antibactérien

L'enrofloxacin est active contre de nombreuses bactéries Gram négatif telles qu'*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella* spp. (par ex. *Pasteurella multocida*), contre des bactéries Gram positif telles que *Staphylococcus* spp. (par ex. *Staphylococcus aureus*) et contre *Mycoplasma* spp. aux doses thérapeutiques recommandées.

Types et mécanismes de résistance

Il a été observé que la résistance aux fluoroquinolones avait cinq sources principales, (i) mutations ponctuelles dans les gènes codant pour l'ADN gyrase et/ou topoisomérase IV conduisant à des altérations de l'enzyme correspondante, (ii) modifications de la perméabilité des bactéries Gram négatif aux médicaments, (iii) mécanismes d'efflux, (iv) résistance à médiation plasmidique et (v) protéines de protection de la gyrase. Ces mécanismes entraînent une diminution de la sensibilité des bactéries aux fluoroquinolones. La résistance croisée au sein de la classe des antimicrobiens fluoroquinolones est courante.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) suivantes ont été déterminées pour l'enrofloxacin dans des isolats européens de bactéries cibles isolées d'animaux malades :

Bovins							
Espèce	Pays	Période	Nombre d'isolats	CMI 50 (µg/mL)	CMI 90 (µg/mL)	La résistance (%)	Ref
<i>Pasteurella multocida</i>	UE	2009 – 2012	134	0,015	0,03	3,0	(1)
	République Tchèque	2017	41	≤ 0,06	0,25	2,4	(2)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	UE	2009 – 2012	149	0,03	0,25	0,7	(1)
	République Tchèque	2017	26	≤ 0,06	1	7,7	(2)
<i>Mycoplasma bovis</i> (respiratoire)	UE	2010 – 2012	156	0,25	4	n.a.	(3)

<i>Mycoplasma bovis</i> (divers infections)	France	2010 – 2012	143 (136 resp, 3 arthrites, 3 otite, 1 mammites)	0,5	0,5	n.a.	(4)
<i>Escherichia coli</i> (mammites)	UE	2009 – 2012	207	0,03	0,06	n.a.	(5)
	République Tchèque	2017	57	≤ 0,03	0,06	n.a.	(6)
<i>Escherichia coli</i>	République Tchèque	2017	73	≤ 0,03	> 4	n.a.	(6)

Porcins

Espèce	Pays	Période	Nombre d'isolats	CMI 50 (μg/mL)	CMI 90 (μg/mL)	La résistance (%)	Ref
<i>Pasteurella multocida</i>	UE	2009 – 2012	152	0,008	0,03	0,0	(1)
	République Tchèque	2017	31	≤ 0,06	0,125	0,0	(2)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	UE	2009 – 2012	158	0,03	0,06	1,3	(1)
	République Tchèque	2017	27	≤ 0,06	0,25	0,0	(2)
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	UE	2010 – 2012	50	0,03	0,5	n.a.	(3)
<i>Escherichia coli</i>	République Tchèque	2017	108	≤ 0,03	0,5	n.a.	(6)

Ovins

Espèce	Pays	Période	Nombre d'isolats	CMI 50 (μg/mL)	CMI 90 (μg/mL)	La résistance (%)	Ref
<i>Staphylococcus aureus</i>	Espagne	n.d.	12	0,25	0,5	n.a.	(7)

(mammites)							
Caprins							
Espèce	Pays	Période	Nombre d'isolats	CMI 50 (µg/mL)	CMI 90 (µg/mL)	La résistance (%)	Ref
<i>Staphylococcus aureus</i> (mammites)	Espagne	n.d.	12	0,125	0,18	n.a.	(7)

n.a. – sans objet; n.d. – non déterminé; (1) Veterinary Microbiology 2016, 194:11-22; (2) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikum u veterinárníc významných patogenu za rok 2017 část I; (3) Veterinary Microbiology 2017, 204:188-193; (4) PLOS One, 2014, 9:e87672; (5) Veterinary Microbiology 2018, 213:73-81; (6) State Veterinary Institute Jihlava, Czech Republic. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikum u veterinárníc významných patogenu za rok 2017 část II; (7) Veterinary Record 2017, 180:376.

Les seuils critiques de résistance à l'enrofloxacin (R) sont disponibles pour *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* isolé du bovins (R ≥ 2 µg/mL, CLSI document VET08, 4th ed., 2018) et pour *Pasteurella multocida* et *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolé du porcins (R ≥ 1 µg/mL, CLSI document VET08, 4th ed., 2018).

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

L'enrofloxacin est rapidement absorbée après injection parentérale. Sa biodisponibilité est élevée (approximativement 100 % chez les porcins et les bovins) avec un taux de fixation aux protéines plasmatiques faible à modéré (approximativement 20 à 50 %). L'enrofloxacin est métabolisée en substance active ciprofloxacine à environ 40 % chez les ruminants et moins de 10 % chez les porcins.

L'enrofloxacin et la ciprofloxacine se distribuent bien dans tous les tissus cibles par exemple les poumons, les reins, la peau et le foie atteignant des concentrations 2 à 3 fois plus élevées que dans le plasma. La substance mère et son métabolite actif sont éliminés de l'organisme par l'urine et les fèces.

L'accumulation dans le plasma ne se produit pas après un intervalle de traitement de 24 heures.

Dans le lait, la majeure partie de l'activité du médicament est due à la ciprofloxacine. Les pics de concentrations à 2 heures après traitement montrent une exposition totale environ 3 fois plus élevée au cours des 24 heures de dosage comparée au plasma.

	Porcins	Porcins	Bovins	Bovins
Posologie (mg/kg PV)	2,5	5	5	5
Voie d'administration	IM	IM	IV	SC

Tmax (h)	2	2	/	3,5
Cmax (µg/mL)	0,7	1,6	/	0,733
AUC (µg.h/mL)	6,6	15,9	9,8	5,9
Demi-vie terminale (h)	13,12	8,10	/	7,8
Demi-vie d'élimination (h)	7,73	7,73	2,3	
F (%)	95,6	/	/	88,2

6.1. Liste des excipients

N-butanol

Hydroxyde de potassium (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités majeures

En l'absence d'étude 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

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Après première ouverture du conditionnement primaire, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon verre type I coloré

Bouchon caoutchouc bromobutyle

Capsule aluminium ou capsule Flip-off avec joint aluminium et couvercle polypropylène

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

INTERCHEMIE WERKEN DE ADELAAR EESTI AS
VANAPERE TEE 14
PUUNSI VILLAGE
74013 VIIMSI
ESTONIE

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

FR/V/8719997 0/2019

Boîte de 1 flacon de 100 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

26/03/2019

10. Date de mise à jour du texte

12/01/2021