

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MEDICAMENT VETERINAIRE

CURACEF DUO 50 MG/ML + 150 MG/ML SUSPENSION INJECTABLE POUR BOVINS

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient :

Substances actives :

Ceftiofur 50,0 mg

(sous forme de chlorhydrate)

Kétoprofène 150,0 mg

Excipients :

Composition qualitative en excipients et autres composants
Oléate de sorbitan
Lécithine de soja hydrogénée
Huile de coton

Suspension injectable de couleur blanc cassé à rosâtre.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins.

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Traitement des maladies respiratoires bovines (BPI) causées par *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* sensibles au ceftiofur et réduction des signes cliniques d'inflammation associés ou de la fièvre.

3.3 Contre-indications

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

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au ceftiofur et autres antibiotiques β -lactame.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au kétoprofène.

Ne pas administrer d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ni de corticoïdes simultanément ou dans les 24 heures suivant l'administration du produit.

Ne pas utiliser chez des animaux présentant une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale ou des ulcérations gastro-intestinales avec ou sans saignements, ou une dyscrasie sanguine avérée.

3.4 Mises en garde particulières

Aucune.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles

Le médicament vétérinaire sélectionne les souches résistantes comme les bactéries porteuses de bêta-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 médicament vétérinaire 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) au traitement de première ligne.

Dès la disparition de l'inflammation ou de la fièvre, le vétérinaire doit utiliser un médicament vétérinaire contenant seulement du ceftiofur afin de couvrir les 3 à 5 jours de traitement antibiotique continu. Il est important de traiter l'animal pendant la durée appropriée pour limiter le développement d'une antibiorésistance.

Il convient de tenir compte des politiques antimicrobiennes officielles nationales et régionales lors de l'utilisation du médicament vétérinaire. Une utilisation plus intensive, notamment une utilisation du médicament vétérinaire s'écartant des instructions figurant dans le RCP, peut augmenter la prévalence d'une telle résistance. Dans la mesure du possible, le médicament vétérinaire ne doit être utilisé que sur la base des résultats de tests de sensibilité.

Le médicament vétérinaire est destiné au traitement d'animaux individuels. Ne pas utiliser pour la prévention des 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.

L'utilisation concomitante de diurétiques ou de coagulants doit être fondée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Eviter les injections intra-artérielles et intraveineuses.

Eviter l'utilisation chez des animaux déshydratés, hypovolémiques ou hypotendus, car il existe un risque potentiel de toxicité rénale accrue.

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

Les pénicillines et les céphalosporines peuvent provoquer une hypersensibilité (allergie) après injection, inhalation, ingestion ou par contact avec la peau. L'hypersensibilité aux pénicillines peut conduire à des réactions croisées aux céphalosporines et vice-versa. Le kétoprofène peut également provoquer une hypersensibilité.

Parfois les réactions allergiques à ces substances peuvent être graves.

Ne pas manipuler ce médicament vétérinaire si vous savez que vous êtes allergique aux substances actives ou à l'un des excipients, ou si l'on vous a recommandé de ne pas de travailler avec de telles préparations.

Se laver les mains après usage.

Eviter tout contact avec les yeux et la peau. En cas de contact, laver immédiatement à l'eau.

Si, suite à une exposition au médicament vétérinaire, vous constatez l'apparition de symptômes du type éruptions cutanées, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui cette mise en garde.

Un gonflement du visage, des lèvres ou des yeux ou toute difficulté respiratoire sont des symptômes plus graves qui exigent la consultation d'un médecin de toute urgence.

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

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement

Sans objet.

Autres précautions

3.6 Effets indésirables

Bovins :

Fréquent (1 à 10 animaux / 100 animaux traités) :	Inflammation au site d'injection (par exemple, œdème au site d'injection) ¹
Très rare (< 1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés) :	Réactions d'hypersensibilité (par exemple, anaphylaxie, réaction allergique cutanée) ² Troubles gastriques des ruminants ³ Troubles rénaux ³ Altération de la couleur des tissus cutanés et/ou musculaires

¹ Légère et généralement sans douleur.

¹ En cas de survenue d'une réaction allergique, le traitement doit être arrêté.

² Non dose-dépendantes.

³ Comme pour tous les AINS, en raison de leur action d'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir également la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Gestation et lactation:

Les études de laboratoire avec le ceftiofur ou le kétoprofène n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, d'avortement ou d'influence sur la reproduction. L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation.

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

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Certains AINS peuvent être fortement liés aux protéines plasmatiques et être en concurrence avec d'autres médicaments fortement liés, ce qui peut entraîner des effets toxiques.

Ne pas utiliser avec d'autres AINS ou avec des corticoïdes, des diurétiques, des médicaments néphrotoxiques ou des anticoagulants.

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

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie intramusculaire.

1 mg de ceftiofur par kg de poids vif et par jour et 3 mg de kétoprofène par kg de poids vif et par jour par injection intramusculaire, soit 1 mL de suspension pour 50 kg de poids vif à chaque injection. Le médicament vétérinaire ne doit être utilisé que lorsque la maladie est associée à des signes cliniques d'inflammation ou de pyrexie. Le médicament vétérinaire peut être administré pendant 1 à 5 jours consécutifs selon la réponse clinique au cas par cas. Comme la durée de l'antibiothérapie ne doit pas être inférieure à 3 à 5 jours, dès que l'inflammation et la fièvre se sont atténuées, le vétérinaire doit utiliser un produit contenant seulement du ceftiofur afin de maintenir le traitement continu pendant 3 à 5 jours. Seuls quelques animaux devraient nécessiter une quatrième ou cinquième injection du produit associé.

Secouez vigoureusement le flacon pendant 20 secondes avant de l'utiliser pour homogénéiser la suspension. L'homogénéisation de la suspension peut être plus longue à obtenir suite à la conservation à basse température.

Afin de garantir une posologie appropriée et éviter tout sous-dosage, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible.

L'utilisateur doit utiliser la présentation la plus adaptée au nombre d'animaux à traiter. Les flacons de 50 mL et 100 mL ne doivent pas être percés plus de 10 fois et les flacons de 250 mL pas plus de 18 fois. L'utilisation d'une aiguille d'aspiration

dédiée est recommandée afin d'éviter que le bouchon ne se déchire.

Des administrations répétées doivent être faites à différents sites d'administration.

Ne pas administrer plus de 16 mL par site d'injection.

Utiliser de préférence une aiguille de calibre 14 G.

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Aucun signe de toxicité systémique du médicament vétérinaire n'a été observé à des doses allant jusqu'à 5 fois la dose quotidienne recommandée pendant 15 jours consécutifs.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Ne pas utiliser chez les volailles (y compris les œufs) en raison du risque de diffusion de l'antibiorésistance à l'homme.

3.12 Temps d'attente

Viande et abats : 8 jours.

Lait : zéro heure.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet

QJ01DD99.

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

Le ceftiofur est une céphalosporine de troisième génération, active contre de nombreuses bactéries Gram-positif et Gram-négatif. Le ceftiofur, comme les autres bêta-lactamines, agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, ce qui est à l'origine de ses propriétés bactéricides.

La synthèse de la paroi cellulaire dépend d'enzymes appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Les bactéries peuvent développer une résistance aux céphalosporines par le biais de quatre mécanismes fondamentaux : 1) en modifiant ou en acquérant des protéines de liaison à la pénicilline insensibles à une bêta-lactamine dont l'activité est différente ; 2) en altérant la perméabilité de la cellule aux bêta-lactamines ; 3) en produisant des bêta-lactamases qui coupent le noyau bêta-lactame de la molécule, ou 4) par le biais d'une élimination par efflux actif.

Certaines bêta-lactamases, documentées dans des organismes Gram-négatif entériques, peuvent entraîner des CMI élevées à des degrés divers pour les céphalosporines de troisième et de quatrième génération, comme pour les pénicillines, les aminopénicillines, des associations avec des inhibiteurs de bêta-lactamines et les céphalosporines de première et de deuxième génération.

Le ceftiofur est actif contre les microorganismes suivants qui sont impliqués dans les maladies respiratoires des bovins : *Pasteurella multocida*, *Mannheimia hæmolytica* (anciennement *Pasteurella hæmolytica*).

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour le ceftiofur ont été déterminées sur des isolats européens de bactéries cibles, isolés sur des animaux malades entre 2014 et 2016.

Espèces (nombre d'isolats)	Intervalle CMI ($\mu\text{g/mL}$)	CMI ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	CMI ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Mannheimia haemolytica</i> (91)	0,002 - 4	0,015	0,06
<i>Pasteurella multocida</i> (155)	0,008 - 0,25	0,015	0,03

Les CMI des pathogènes respiratoires cibles ont des profils de distribution monomodale montrant une forte sensibilité au ceftiofur. Les seuils cliniques critiques (document CLSI VET08 (5) et VET06 (6) pour le ceftiofur sont établis pour les maladies respiratoires bovines et *M. haemolytica*, *P. multocida* : sensibles : $\leq 2 \mu\text{g/mL}$; intermédiaire : $4 \mu\text{g/mL}$; résistant : $\geq 8 \mu\text{g/mL}$. D'après ces seuils, aucune souche clinique de pathogène respiratoire cible résistante n'a été observée.

Le kétoprofène est un dérivé de l'acide phénylpropionique et appartient au groupe des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Son mécanisme d'action est lié à la capacité du kétoprofène d'interférer avec la synthèse des prostaglandines à partir de précurseurs tels que l'acide arachidonique. Bien que le kétoprofène n'ait aucun effet direct sur les endotoxines une fois qu'elles ont été produites, il réduit la production de prostaglandine et réduit donc les nombreux effets en cascade de la prostaglandine. Les prostaglandines font partie des processus complexes impliqués dans le développement d'un choc endotoxique. L'action pharmacologique principale du kétoprofène, comme l'ensemble des molécules de cette classe thérapeutique, est anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration, le ceftiofur est rapidement métabolisé en desfuroylceftiofur, le principal métabolite actif.

Le desfuroylceftiofur a une activité antimicrobienne équivalente à celle du ceftiofur contre les bactéries cibles chez les animaux. Le métabolite actif se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques. Transporté ainsi par ces protéines, le métabolite se concentre sur un site d'infection, est actif et reste actif en présence de tissus nécrotiques et de débris tissulaires.

Le ceftiofur est totalement biodisponible après injection intramusculaire.

Après injection d'une dose unique de 1 mg/kg de ceftiofur (sous forme de chlorhydrate) par voie intramusculaire aux bovins, les concentrations plasmatiques maximales de métabolites de ceftiofur et de desfuroylceftiofur sont de $6,11 \pm 1,56 \mu\text{g/mL}$ (Cmax) et sont atteintes en 5 heures (Tmax). La demi-vie d'élimination apparente ($t_{1/2}$) des métabolites de ceftiofur et de desfuroylceftiofur est de 22 heures. Les métabolites sont principalement éliminés dans les urines (plus de 55 %), 31 % de la dose est éliminée dans les selles.

Le kétoprofène est totalement biodisponible après injection intramusculaire.

Après injection d'une dose unique de 3 mg/kg de kétoprofène par voie intramusculaire aux bovins, les concentrations plasmatiques maximales de kétoprofène sont de $5,55 \pm 1,58 \mu\text{g/mL}$ (Cmax) et sont atteintes dans les 4 heures (Tmax). La demi-vie d'élimination apparente ($t_{1/2}$) du kétoprofène est de 3,75 heures.

Chez les bovins, le kétoprofène est fortement lié aux protéines (97 %). L'élimination a lieu principalement dans les urines (90 % des doses), sous forme de métabolites.

Propriétés environnementales

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

5.2 Durée de conservation

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

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans (flacon verre).

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

5.3 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Conserver le flacon en verre dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon verre coloré type II

Flacon polypropylène translucide de couleur ambre contenant une bille en acier inoxydable

Bouchon caoutchouc bromobutyle

Capsule aluminium

5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VIRBAC
1ERE AVENUE 2065 M L I D
06516 CARROS CEDEX
FRANCE

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

FR/V/2489397 4/2014

Boîte de 1 flacon verre de 50 mL
Boîte de 1 flacon polypropylène de 50 mL
Boîte de 1 flacon verre de 100 mL
Boîte de 1 flacon polypropylène de 100 mL
Boîte de 1 flacon verre de 250 mL
Boîte de 1 flacon polypropylène de 250 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

28/07/2014 - 19/06/2019

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

05/02/2024

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).