

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT VETERINAIRE:**

DOXYRAL 80%, Poudre pour administration dans l'eau de boisson/dans le lait  
(*Doxycyclini hyclas*)

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:**

1 g de poudre hydrosoluble contient:

**Substance active:**

Doxycyclini hyclas 923,32 mg, équiv. Doxycyclinum 800 mg

**Excipient(s):**

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE:**

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/dans le lait.  
Poudre homogène et jaune.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES:****4.1. Espèces cibles:**

Veau et porc.

**4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles:****Veau et porcs:**

Traitement des infections à micro-organismes sensibles à la Doxycycline chez lequel on doit tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique à savoir: atteindre oui ou non les concentrations efficaces au site d'infection.

**4.3. Contre-indications:**

Ne pas utiliser:

- en cas d'insuffisances hépatiques graves.
- en cas d'hypersensibilité aux Tétracyclines.
- chez les ruminants possédant un rumen fonctionnel.
- chez les rongeurs.

**4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible:**

Ne pas dépasser les doses maximales conseillées!

**4.5. Précautions particulières d'emploi:****Précautions particulières d'emploi chez l'animal:**

Lorsqu'on emploie le produit dans l'eau, on conseille d'utiliser de l'eau potable appropriée.

La mauvaise utilisation de ce médicament peut stimuler le développement des bactéries résistantes à la Doxycycline. Ainsi l'efficacité d'autres antibiotiques Tétracyclines peut diminuer à cause de la résistance croisée.

La sensibilité à la Tétracycline de certaines bactéries pathogènes peut être limitée dans le temps et peut varier selon la région. Il est à conseiller de vérifier des isolats bactériens importants à la sensibilité aux Tétracyclines.

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

Éviter la manipulation du produit en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines.

Veiller à éviter le contact avec le produit lors de la préparation et l'administration de celui-ci aux animaux.

Prendre les mesures nécessaires pour éviter la propagation de la poudre lors de la préparation du produit.

L'utilisation d'un masque anti-poudre est recommandée (conformément à la norme EN140FFP1), ainsi que de gants, vêtements de travail et lunettes protectrices homologuées.

Éviter le contact avec la peau et les yeux. En cas de contact avec la peau et les yeux laver avec abondance d'eau.

Ne pas fumer, manger ou boire pendant la manipulation du produit.

En cas d'apparition de symptômes après l'exposition au produit, par ex. éruption cutanée, consulter un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette. Le gonflement du visage, des lèvres et des yeux et la difficulté respiratoire sont des symptômes plus sérieux qui représentent une urgence médicale.

#### **4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité):**

Dans de rares cas le traitement peut provoquer une diarrhée légère qui le plus souvent disparaît spontanément.

En cas de diarrhée grave et persistante, on conseille de cesser le traitement ou de passer à l'usage d'un autre antibiotique.

Chez les jeunes animaux, les Tétracyclines se fixent dans le tissu dentaire et osseux.

Chez les animaux sensibilisés, les Tétracyclines peuvent causer des réactions allergiques. Antidotes: des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des catécholamines.

Des réactions de photosensibilité peuvent se produire.

Chez le veau, la marge thérapeutique est minime. Lors de dosage thérapeutique double, l'œdème pulmonaire, la dégénération myocardique et la myocardite pouvant causer la mort pourraient se manifester.

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 et de lactation:**

Pendant la gravidité et la lactation l'emploi des doses thérapeutiques de Doxycycline n'est pas contre-indiqué.

Les Tétracyclines peuvent s'accumuler dans les dents de lait et dans la denture permanente où elles peuvent causer la décoloration, l'hypoplasie de l'émail dentaire et la minéralisation diminuée. Les Tétracyclines peuvent ralentir la croissance du squelette fœtal.

#### **4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction:**

Un antagonisme possible de la Tétracycline existe avec des antibiotiques bactéricides.

Les Tétracyclines forment des chélates avec des ions bivalents et trivalents comme par exemple Ca, Mg et Fe, ce qui provoque souvent une diminution de leur action antimicrobienne.

Pour l'administration de la Doxycycline dans l'eau de boisson, on conseille de ne pas utiliser des récipients ou des abreuvoirs métalliques. L'association avec des agents qui lient les mycotoxines peut entraîner aussi bien une augmentation qu'une diminution des concentrations plasmatiques de Doxycycline et doit donc être évitée. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit le risque de telles interactions.

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

A diluer dans l'eau de boisson ou dans le lait.

Pour l'administration de la Doxycycline dans l'eau de boisson, on conseille de ne pas utiliser des récipients, des abreuvoirs ou des tuyaux métalliques.

La Doxycycline se précipite dans l'eau de boisson dur ou basique. On peut éviter ce problème par l'incorporation préalable de l'acide citrique dans l'eau de boisson. En général, 150 grammes d'acide

citrique suffisent pour 1000 litres d'eau. Exceptionnellement, il faut ajouter 300 grammes par 1000 litres d'eau.

Pour assurer l'administration de la dose correcte, le poids corporel doit être déterminé le plus exactement que possible afin d'éviter de sous-doser.

*Veau:*

10 mg de Doxycycline par kg de poids vif soit 0,125 g de "Doxyral 80%" par 10 kg de poids vif par jour dilués dans le lait ou le lait reconstitué.

Dans les cas graves, pratiquer 3 administrations à intervalles de 24 heures.

Vu que la marge thérapeutique de Doxycycline chez le veau est minime, on doit doser minutieusement chez cette espèce animale. Le produit ne peut pas être utilisé pour un traitement individuel. On peut seulement utiliser le produit pour le traitement de plusieurs animaux à la fois avec un poids total minimal de 2000 kg.

La quantité nécessaire de poudre Doxyral 80% pour le traitement d'un groupe de veaux doit être pesée minutieusement sur une balance calibrée (précision  $\leq$  500 mg poudre). En agitant continuellement, cette dose doit être ajoutée à une quantité de lait préparée pour un seul repas destiné à tout le groupe dans un récipient.

*Porc:*

Administration par l'eau de boisson: 10 mg de Doxycycline par kg de poids vif par jour, soit 12,5 g de "Doxyral 80%" par poids vif total de 1000 kg par jour et ceci pendant 5 jours au maximum.

Le dosage mentionné ci-dessus doit être adapté en fonction de la consommation d'eau effective.

Lors de l'administration par l'eau de boisson, pour des raisons hygiéniques, on conseille de préparer une solution antibiotique fraîche toutes les 12 heures. Des solutions de Doxycycline dans le lait doivent être administrées aussi vite que possible après la préparation.

Si aucune amélioration ne se manifeste après 3 jours de traitement, celui-ci ne sera poursuivi qu'après un contrôle préalable de la sensibilité du germe responsable, au moyen d'un antibiogramme.

Au besoin, changer de traitement.

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

Chez le veau, la marge thérapeutique est minime. Lors de dosage thérapeutique double, l'œdème pulmonaire, la dégénération myocardiale et la myocardite pouvant causer la mort pourraient se manifester.

#### **4.11. Temps d'attente:**

Viande et abats:

Veau (viande et abats): 10 jours

Porc (viande et abats): 5 jours

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:**

Groupe pharmacothérapeutique: antibactérien à usage systémique, tétracyclines, doxycycline.  
Code ATCvet : QJ01AA02

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques:**

La Doxycycline est un antibiotique à large spectre appartenant à la famille des Tétracyclines. Son effet s'exerce sur un grand nombre de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, sur certains *Mycoplasmes*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae* et protozoaires.

Les antibiotiques Tétracyclines ne sont pas actifs sur les champignons, les levures et les virus.

Ils freinent la synthèse protéique microbienne par la liaison spécifique à la sous-unité 30S des ribosomes ce qui provoque la perturbation de la liaison de l'aminoacétyl tRNA au complexe ribosome mRNA.

Par l'usage massif des antibiotiques Tétracyclines dans la médecine vétérinaire, la résistance bactérienne vis-à-vis les Tétracyclines a augmenté, qui est principalement transportée via des plasmides. Les principaux mécanismes de cette résistance acquise: par une interférence avec le transport actif de Tétracyclines dans, et un efflux augmenté de, la cellule microbienne ou par une activité protectrice au niveau des ribosomes ce qui entraîne la résistance vis-à-vis l'action inhibitrice des Tétracyclines sur la synthèse protéique. Ainsi la plupart des souches pathogènes *E. coli* et *Salmonella* sont devenues résistantes. Entre la Doxycycline et d'autres Tétracyclines il y a une résistance croisée totale.

Les *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* du bovin ainsi que les *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* et *Mycoplasma hyopneumoniae* du porc sont sensibles à la Doxycycline. Les *Actinobacillus pleuropneumoniae* du porc présentent une sensibilité très variable.

Il faut tenir compte du fait qu'une sensibilité diminuée et/ou une résistance accrue (> 20%) peut survenir dans certaines régions et élevages. Ceci concerne particulièrement les souches de *Mannheimia haemolytica* du bovin, d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* du porc et de *Pasteurella multocida* du bovin et du porc.

## 5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques:

La Doxycycline se distingue des antibiotiques Tétracyclines connus par sa résorption intestinale et sa pénétration tissulaire plus élevées.

Chez toutes les espèces animales, la Doxycycline a une grande affinité pour les protéines sériques: la fraction liée aux protéines sériques est toujours d'environ 90%.

Grâce à son caractère lipophile net, la Doxycycline pénètre mieux la paroi cellulaire bactérienne, ce qui résulte dans des valeurs CMI plus basses que chez les autres Tétracyclines.

L'excrétion rénale de la Doxycycline est limitée à environ 25%, ce qui implique qu'il n'y a pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

Les principaux paramètres moyens pharmacocinétiques de la Doxycycline hyclate administrée oralement chez les deux espèces cibles sont représentés dans le tableau suivant:

ESPÈCES CIBLES	DOSE & MODE D'ADMINISTRATION	C <sub>MAX</sub> (µg/ml)	T <sub>MAX</sub> (heures)	T <sub>½β</sub> (heures)	Conc. plasmatique s après 24 heures
VEAU	10 mg/kg P.O. (dans le lait reconstitué)	1,46 µg/ml	9,70 h	14,50 h	0,94 µg/ml
PORC	10 mg/kg P.O. (gavage)	2,27 µg/ml	3,06 h	6,08 h	0,24 µg/ml

## 6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES:

### 6.1. Liste des excipients:

Silica colloidalis anhydrica

Lactosum monohydricum

### 6.2. Incompatibilités majeures:

La Doxycycline peut former des complexes avec des cations polyvalents et se précipite en milieu basique.

### 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: 3 mois.

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson: 12 heures.

Durée de conservation après dilution dans le lait: 6 heures.

**6.4. Précautions particulières de conservation:**

Après ouverture, fermer minutieusement le sac laminé partiellement rempli.  
Protéger de la lumière.

**6.5. Nature et composition du conditionnement primaire:**

Sacs laminés en polyéthylène de 100g, 500g, 1000 g ou 2000 g.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6. Précautions particulières à prendre lors de l'éliminations 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:**

EMDOKA bvba, John Lijzenstraat 16, B-2321 Hoogstraten.

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:**

BE-V288251

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:**

Date de première autorisation: 11/12/2006

Date du dernier renouvellement: 8/5/2013

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

22/08/2018

**INTERDICTION DE VENTE, DE DELIVRANCE ET/OU D'UTILISATION:****Canalisation:**

Sur prescription vétérinaire.