

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

DOXYRAL 50%, Poudre pour administration dans l'eau de boisson/dans le lait
(Doxycyclini hyclas)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de poudre orale hydrosoluble contient:

Substance active:

500 mg de doxycycline equiv 577,07 mg d'hyclate de doxycycline.

Excipients:

Composition qualitative en excipients et autres composants
Dioxyde de silicium colloïdal anhydre
Lactose monohydraté

Poudre pour administration dans l'eau de boisson/dans le lait

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins (veaux) et porcs

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Bovins (veaux) 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.

3.3 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.

3.4 Mises en gardes particulières

Ne pas dépasser les doses maximales conseillées!

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles:

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

La mauvaise utilisation de ce médicament vétérinaire 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. On conseille de vérifier la sensibilité à la Tétracycline d'importants isolats bactériens.

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

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 médicament vétérinaire 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 médicament vétérinaire.

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 médicament vétérinaire.

En cas d'apparition de symptômes après l'exposition au médicament vétérinaire, 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.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement:

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Bovins (veaux) et porcs:

Rare (1 à 10 animaux / 10 000 animaux traités):	La diarrhée*
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Les réactions allergiques** La photosensibilité

* Cette diarrhée disparaît généralement spontanément. En cas de diarrhée fulminante et persistante, il est recommandé d'arrêter le traitement ou de passer à un autre antibiotique.

**Les anti-dotes sont: les corticostéroïdes, les antihistaminiques et les catécholamines.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament. Si vous constatez des effets indésirables, même ceux ne figurant pas sur cette notice, ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez contacter en premier lieu votre vétérinaire. Vous pouvez également notifier tout effet indésirable au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en utilisant les coordonnées figurant à la fin de la notice, ou par l'intermédiaire de votre système national de notification.

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

A n'utiliser qu'en fonction de l'évaluation des bénéfices et des risques par le vétérinaire traitant

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.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

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.

3.9 Voies d'administration et posologie

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

La poudre peut également être mélangée dans l'aliment (ration journalière) d'un porc ou d'un petit nombre de porcs.

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.

Afin de doser de manière aussi correcte que possible, on doit connaître le poids des animaux de manière précise afin d'éviter le sous-dosage.

Bovins (veaux):

10 mg de Doxycycline par kg de poids vif soit 0,2 g de médicament vétérinaire 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.

Sur la base de la dose recommandée et du nombre et du poids des animaux à traiter, la concentration quotidienne exacte du médicament vétérinaire doit être calculée à l'aide de la formule suivante:

20 mg de médicament vétérinaire/kg de poids vif par jour x poids vif moyen des animaux à traiter
Consommation quotidienne moyenne de lait (artificiel) (l/animal)

= mg de médicament vétérinaire par litre de lait (artificiel)

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

La quantité nécessaire de poudre médicament vétérinaire pour le traitement d'un groupe de veaux doit être pesée minutieusement sur une balance calibrée (précision ≤ 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 via l'eau de boisson: 10 mg de Doxycycline par kg de poids vif par jour, soit 20 g de médicament vétérinaire 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.

Sur la base de la dose recommandée et du nombre et du poids des animaux à traiter, la concentration quotidienne exacte du médicament vétérinaire doit être calculée à l'aide de la formule suivante:

20 mg de médicament vétérinaire/kg de poids vif par jour x poids vif moyen des animaux à traiter
Consommation quotidienne moyenne de lait (artificiel) (l/animal)

= mg de médicament vétérinaire par litre de lait (artificiel)

Administration avec l'aliment des porcs (farine): 10 mg de Doxycycline par kg de poids vif par jour ou 1 gramme de médicament vétérinaire par 50 kg de poids vif par jour pendant une durée maximale de 5 jours.

Le médicament vétérinaire doit être mélangé de façon homogène avec une quantité d'aliment limité à la ration journalière de l'animal ou du groupe d'animaux à traiter.

Il est recommandé de préparer l'aliment médicamenteux à une concentration de doxycycline d'environ 250 ppm (200 – 300 ppm).

Sur la base de la dose recommandée et du nombre et du poids des animaux à traiter, la concentration quotidienne exacte du médicament vétérinaire doit être calculée à l'aide de la formule suivante:

20 mg de médicament vétérinaire/kg de poids vif par jour x poids vif moyen des animaux à traiter
Consommation quotidienne moyenne de lait (artificiel) (l/animal)

= mg de médicament vétérinaire par litre de lait (artificiel)

Pour rendre le mélange homogène, on peut suivre pas à pas la procédure décrite ci-dessous:

- Calculer la quantité de poudre de médicament vétérinaire nécessaire pour le traitement d'un seul porc ou d'un groupe de porcs pour une journée et peser minutieusement cette quantité sur une balance appropriée (précision $\leq$ 500 mg de poudre).
- Mélanger la quantité pesée de médicament vétérinaire avec une petite quantité de farine de porc (environ 200 grammes) dans un récipient qui peut se fermer convenablement. Comme récipient on peut utiliser, par exemple, un sac de plastique résistant ou un seau en plastique muni d'un couvercle. Ce récipient doit être suffisamment grand pour pouvoir contenir au moins le double de la ration journalière totale. Pour bien remuer le mélange, il faut ensuite retourner le récipient environ 25 fois.
- Ajouter ensuite une petite quantité de farine de porc (environ 300 grammes) et mélanger une nouvelle fois en retournant le récipient contenant le mélange environ 25 fois.
- Ajouter ensuite le reste des aliments en trois étapes, en retournant à chaque fois le récipient contenant le mélange environ 25 fois. La quantité de farine de porc utilisée ne peut en aucun cas dépasser la ration journalière d'un animal ou de plusieurs animaux à traiter.

Cette procédure doit être répétée chaque jour.

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.

En cas de l'administration avec l'aliment de porc, il faudra créer chaque jour un nouveau mélange d'aliment médicamenteux. Le médicament vétérinaire ne convient pas pour mélanger avec des aliments pelletisés.

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, il faut changer de thérapie.

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

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.

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

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Viande et abats:

Veau: 10 jours

Porc: 5 jours

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet: QJ01AA02

4.2 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.

4.3 Propriétés 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_{MAX} (µg/ml)	T_{MAX} (heures)	T_{½B} (heures)	Conc. plasmatiques 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

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

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

5.2 Durée de conservation

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

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

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

Durée de conservation après mélange à de la farine de porc: 2,5 jours.

5.3 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

À conserver dans un endroit sec.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Boîtes de 100 g, 500 g, 1000 g ou 2000 g.

Sacs de 100 g, 500 g, 1000 g ou 2000 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

EMDOKA bv,

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

BE-V216404

BE-V316741

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/08/2000

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

11/02/2025

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>).