

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

DOXYVETO 50% Pulvis, 577 mg, poudre pour administration dans l'eau de boisson/le lait pour les veaux non-ruminants, porcins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active: 577 mg hyclate de doxycycline correspondant à 500 mg de doxycycline par g.

Excipients: Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

Poudre jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Veau non-ruminants, porcins.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement des infections provoquées par des micro-organismes sensibles à la doxycycline, compte tenu des propriétés pharmacocinétiques de cet antibiotique, lesquelles nécessitent d'atteindre des concentrations efficaces à la hauteur du siège de l'infection.

Veaux non-ruminants

Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma bovis*.

Porcs

Pasteurella multocida.

4.3 Contre-indications

- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines ou à l'un des excipients.
- Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Chez les animaux, une maladie peut modifier la prise d'un médicament. Si les animaux absorbent de l'eau insuffisante, ils doivent être traités par voie parentérale.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

En raison de la variabilité (observée dans le temps et géographiquement) de la sensibilité des bactéries à la doxycycline, il est vivement recommandé aux exploitations de prélever des échantillons bactériologiques sur les animaux malades et d'effectuer des tests de sensibilité des micro-organismes. Si cela n'est pas possible, le traitement doit se reposer sur des informations épidémiologiques locales (niveau régional, niveau de l'exploitation) sur la sensibilité des micro-organismes (cibles) et il convient de prendre en compte les politiques antimicrobiennes officielles nationales.

Étant donné qu'il n'est pas toujours possible de parvenir à éradiquer les pathogènes cibles, le traitement doit être associé à de bonnes pratiques d'exploitation telles que, par exemple, une hygiène satisfaisante, une ventilation appropriée, l'absence de surpeuplement.

Il faut éviter l'administration du produit dans des abreuvoirs rouillés.

L'utilisation inappropriée du médicament vétérinaire peut entraîner une multiplication des micro-organismes résistants à la doxycycline et peut diminuer l'efficacité du traitement par d'autres tétracyclines en raison du risque potentiel de résistance croisée.

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

Ce médicament vétérinaire peut provoquer une dermatite de contact ou des réactions d'hypersensibilité en cas de contact avec la peau ou les yeux (poudre et solution), ou bien en cas d'inhalation de la poudre.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux tétracyclines doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Éviter le contact du produit avec la peau et l'inhalation de particules de poussière pendant la préparation et l'administration de l'eau de boisson médicamenteuse. Porter des gants imperméables (par exemple, en caoutchouc ou en latex) et un masque anti-poussière approprié (masque jetable conforme à la norme européenne EN149) lors de l'utilisation du médicament vétérinaire.

En cas de contact du médicament vétérinaire avec les yeux ou la peau, rincer abondamment avec de l'eau claire. Consulter immédiatement un médecin si une irritation persiste. Laver les mains et la peau contaminée immédiatement après la manipulation du médicament vétérinaire.

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

Si après l'exposition au médicament vétérinaire, des symptômes tels qu'une éruption cutanée apparaissent, demander immédiatement l'avis du médecin et lui montrer la notice ou l'étiquetage.

Un gonflement de la face, des lèvres ou des yeux, ou des difficultés respiratoires sont des symptômes graves qui nécessitent des soins médicaux urgents.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Après l'administration du médicament vétérinaire à des veaux, les effets secondaires suivants ont été observés dans de rares cas: paralysie de la langue, augmentation de l'écoulement nasal et décès.

L'autopsie a démontré des lésions du myocarde.

En cas de traitement de groupe, plusieurs cas peuvent se présenter simultanément.

Toutefois il n'a pas été possible d'établir un lien causal direct entre les symptômes observés et l'administration du médicament vétérinaire.

- Photosensibilisation et réactions allergiques peuvent être observées chez les bovins dont la peau est pigmentée
- Hypersensibilité, toxicité hépatique et effets hématologiques ont été occasionnellement décrits
- Des tétracyclines peuvent se lier au calcium et jaunir la dentition
- l'administration de tétracyclines peut provoquer des troubles cardio-vasculaires et une hypocalcémie.

Si ces effets indésirables typiques surviennent, le traitement doit être immédiatement interrompu. En cas d'effets indésirables ne figurant pas sur la notice, il convient d'en informer le vétérinaire.

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

Utilisation non recommandée durant la gestation et la lactation.

Les tétracyclines se déposent aussi bien dans les dents de lait que les dents permanentes en provoquant une décoloration, une hypoplasie de l'émail et une réduction de la minéralisation.

Les tétracyclines sont susceptibles de freiner la formation du squelette fœtal.

L'innocuité de ce médicament vétérinaire n'est pas été établie chez les truies gravides ou allaitantes.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Antagonisme entre les tétracyclines et d'autres médicaments bactéricides tels que les pénicillines, céphalosporines et aminoglycosides.

La doxycycline est susceptible d'accroître les effets des anticoagulants.

Les tétracyclines sont susceptibles de chélater certains cations (p. ex., Mg, Mn, Fe et Al) au risque d'entraîner une réduction de la biodisponibilité.

L'absorption de la doxycycline peut être réduite en présence de quantités élevées de calcium, fer, magnésium ou aluminium dans l'alimentation. Ne pas administrer avec des antiacides, du kaolin et des préparations à base de fer.

Il est conseillé de respecter un intervalle de 1 à 2 heures avant l'administration d'autres médicaments vétérinaires contenant des cations polyvalents car ils réduisent l'absorption des tétracyclines.

La doxycycline renforce l'action des anticoagulants.

Ne pas conserver l'eau de boisson dans des récipients 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

Le médicament vétérinaire est destiné à l'administration par voie orale dans de l'eau, des aliments ou du lait.

Veau : 10 mg de doxycycline par kg de poids vif par jour

(= 20 mg DOXYVETO 50% Pulvis par kg de poids vif) répartie en 2 administrations avec le lait ou l'eau de boisson pendant 3 à 5 jours.

Porc : 10 mg doxycycline par kg de poids vif par jour (= 20 mg DOXYVETO 50% Pulvis par kg de poids vif), avec l'eau de boisson pendant 3 à 5 jours.

Une cuillerée mesure rase contient 0,8 g (pour le traitement de 40 kg de poids vif).

Posologie à observer strictement!

Afin de garantir la justesse de la dose administrée et d'éviter le sous-dosage, le poids vif doit être déterminé aussi précisément que possible.

La consommation d'eau médicamenteuse dépend de l'état clinique des animaux. Pour obtenir la posologie correcte, la concentration de DOXYVETO 50 % Pulvis doit être ajustée en conséquence.

Le médicament vétérinaire peut être utilisé dans des systèmes de distribution automatique. La solubilité de 50 g DOXYVETO 50 % Pulvis par litre a été démontrée dans de l'eau de boisson de différentes qualités. Une solution de 50 g DOXYVETO 50 % Pulvis/l présente une teinte jaune. La stabilité de l'eau de boisson à cette concentration a été démontrée pendant 24 h. Après dilution ultérieure, l'eau de boisson doit être immédiatement consommée.

La solubilité maximale de DOXYVETO 50 % Pulvis dans l'eau et le lait s'élève respectivement à 200 g/litre et 0,5 g/litre.

Ne pas utiliser à des concentrations dont le pH est supérieur ou égal à 10 afin d'éviter la précipitation.

Ne pas ajouter d'acide dans l'eau de boisson médicamenteuse.

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

Un surdosage quintuple du médicament vétérinaire chez des veaux, entraîne indolence, amaigrissement, déshydratation et insuffisance rénale et peut conduire à un décès.

Chez les veaux, une dégénérescence aiguë, parfois fatale, du myocarde est susceptible de se manifester après l'administration d'une ou plusieurs doses. Comme une telle dégénérescence est le plus souvent imputable à un surdosage, il est important de mesurer les doses avec précision.

4.11 Temps d'attente

Viande et abats: Veau : 7 jours.

Porc : 5 jours.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Antibactériens.

Code ATCvet : QJ01AA02

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La doxycycline est un antibiotique appartenant au groupe des tétracyclines. À l'instar des autres tétracyclines, la doxycycline freine la synthèse des protéines bactériennes et se distingue par une action essentiellement bactériostatique. À quelques exceptions près, on est en mesure de poser que l'activité antimicrobienne de la doxycycline, *in vitro*, est supérieure à celle des tétracyclines plus anciennes.

La doxycycline interfère avec la synthèse des protéines en empêchant la fixation de l'aminocyl-ARNt au site accepteur du complexe ribosomique de l'ARNm. La liaison de l'antibiotique a surtout lieu à la hauteur de la sous-unité ribosomique bactérienne 30S. Cette liaison se traduit par une inhibition de la synthèse protéique et donc par un arrêt de la croissance de la culture bactérienne (l'effet observé est essentiellement bactériostatique).

La doxycycline présente un large spectre d'activité antimicrobienne contre bon nombre de bactéries aérobies et anaérobies Gram-positif et Gram-négatif. Ce médicament est également efficace dans le traitement de *Mycoplasma*.

À cet égard, *Pasteurella multocida* (veaux et porcs), *Mannheimia haemolytica* (veaux) et *Mycoplasma hyopneumoniae* (porcs), entre autres, comptent au nombre des pathogènes sensibles qui infectent les voies respiratoires.

Résistance

Les trois principaux mécanismes de résistance s'énoncent comme suit : (i) baisse de l'accumulation de tétracyclines consécutive à une diminution du flux d'entrée de l'antibiotique ou à l'acquisition d'un mécanisme d'efflux actif (ii) accès restreint des tétracyclines au ribosome en raison d'une modification ou d'une protection ribosomale et (iii) inactivation des tétracyclines.

D'origine habituellement génétique, cette résistance est localisée sur un chromosome ou, le plus souvent, sur un plasmide (facteur R).

Il convient de faire la distinction entre deux sortes de résistance aux tétracyclines : une résistance élevée à toutes les tétracyclines (caractérisée par une résistance croisée complète) ou une résistance modérée en fonction de la tétracycline administrée, la minocycline et la doxycycline demeurant souvent actives.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

- Veau :

Lors de l'administration par voie orale de 10 mg de doxycycline/kg/jour pendant 5 jours (via le lait de remplacement – répartie en deux prises), on observe des concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) de l'ordre de 1,9 µg/ml.

La concentration moyenne observée lors de l'administration suivante s'élève à près de 1 µg/ml, tant et si bien que les concentrations plasmatiques se situent toujours entre ces valeurs pendant la durée du traitement.

Le tableau ci-après présente une synthèse des paramètres pharmacocinétiques les plus importants :

Paramètre	Valeur moyenne
C _{max} (ng/ml)	1920,48
T _{max} (u)*	5
t _{1/2} (u)	8,8
MRT (u)	66,0
AUC _{0-∞} (ng·u/ml)	174971,0

* mesure effectuée après la première administration

- Porc :

Lors de l'administration par voie orale de 10 mg de doxycycline/kg/jour pendant 5 jours consécutifs (via l'eau de boisson – répartie en deux prises, administrées dans les douze heures suivant la première), on observe des concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) de l'ordre de 470,0 ng/ml après la première dose et une concentration voisine de 584,2 ng/ml après la dernière dose.

Le tableau ci-après présente une synthèse des paramètres pharmacocinétiques mesurés les plus importants :

<i>Paramètre</i>	<i>Valeur moyenne</i>
C _{max} (ng/ml)	584,2
T _{max} (u)*	4
C _{min} (ng/ml)*	98,51
t _{1/2} (u)	10,5
AUC _{0-∞} (ng·u/ml)*	6510

* mesure effectuée après la première administration

- Les concentrations en doxycycline dans les tissus pulmonaires étaient beaucoup plus élevées que les concentrations plasmatiques.

La doxycycline est éliminée par les reins, par le foie et dans les fèces (lentement).

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté

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

Sac :

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

Durée de conservation après reconstitution conforme aux instructions: à utiliser immédiatement.

Pot :

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

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 3 mois.

Durée de conservation après reconstitution conforme aux instructions: à utiliser immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Sac :

À conserver dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière.

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

Pot :

À conserver en dessous de 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Sacs laminés de 100 g, 250 g, 500 g, 1 kg et de 2 kg de poudre.

Matière : polyester (couche extérieure) – feuille d'aluminium – polyéthylène LD (couche intérieure)

Apparence : sac rectangulaire thermosoudé, blanc et brillant

Pots de 100 g, 250 g, 500 g et de 1 kg de poudre.

Matériel: pot: HDPE

couvercle: couvercle en PE ou PP avec une couche interne de carton, qui est
revêtu unilatéralement d'aluminium / PE

Apparence: pot rond, blanc, fermé avec un couvercle

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

V.M.D. s.a.

Hoge Mauw 900

2370 Arendonk

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

BE-V176461 (pot)

BE-V320372 (sac)

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

Date de première autorisation : 21/06/1996.

Date du dernier renouvellement : 13/04/2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

24/05/2018

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

À usage vétérinaire

À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.