

Annexe I

**Nom, forme pharmaceutique, dosage du médicament,
espèce animale, voies d'administration et
demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le
marché**

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale
	Nom & adresse				
Belgique	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre hydrosoluble	Veaux pré-ruminants, cochons, poulets non producteurs d'œufs
Bulgarie	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre hydrosoluble	Veaux, cochons, volailles
Danemark	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre hydrosoluble	Cochons
Grèce	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre hydrosoluble	Poulets (poulets de chair), veaux, cochons
Hongrie	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre pour solution buvable	Veaux, cochons, poulets
Lituanie	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre pour solution buvable	Veaux, cochons, volailles

Pays-Bas	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Poulets non producteurs d'œufs
Pologne	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre hydrosoluble	Veaux, poulets, cochons
Portugal	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre hydrosoluble	Bovins (veaux), cochons, oiseaux
Roumanie	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAYS-BAS	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre hydrosoluble	Volailles (utilisation interdite chez les oiseaux pondeurs produisant des œufs pour la consommation humaine), veaux, cochons

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique de Doxycycline 50 % WSP et noms associés (voir Annexe I)

1. Introduction

Doxycycline 50 % WSP et noms associés est une poudre à utiliser dans l'eau de boisson, contenant le principe actif hyclate de doxycycline 500 mg/g. La doxycycline est un antibiotique semi-synthétique de la famille des tétracyclines. Les tétracyclines ont un large spectre d'activité inhibant les bactéries Gram positives et Gram négatives, les *mycoplasmas*, *chlamydiae*, *rickettsias* et certains autres *protozoa*.

En raison des divergences dans les décisions nationales prises par les États membres concernant l'autorisation de Doxycycline 50 % WSP et noms associés, la question a été transmise au CVMP au titre de l'article 34, paragraphe 1 de la directive 2001/82/CE, afin de lever les divergences dans le résumé des caractéristiques du produits (RCP) autorisé au niveau national dans l'ensemble de l'Union européenne.

Les principales rubriques ne coïncidant pas avec les RCP existants étaient les suivantes:

- Espèces cibles
- Indications
- Quantités à administrer
- Temps d'attente

2. Discussion des données disponibles

Poulets

Aucune donnée relative à la concentration minimale inhibitrice (CMI) n'a été présentée concernant spécifiquement des isolats d'agents pathogènes des poulets. Une étude des propriétés pharmacocinétiques a démontré que lorsque Doxycycline 50 % WSP était administré dans l'eau de boisson à des poulets de chair à une dose d'hyclate de doxycycline de 25 mg/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours, une concentration plasmatique à l'équilibre d'équilibre de doxycycline de 2 µg/ml était atteinte après 6 heures. Les résultats de Goren, 1983¹, concernant la sensibilité *in vitro* d'agents pathogènes isolés chez des poulets entre 1978 et 1981 ont montré que la sensibilité de *P. multocida* était supérieure à 70 %, mais que celle de *E. coli* variait entre 4 et 34 % sur la période étudiée. Une étude a porté sur l'investigation de la sécurité de Doxycycline 50 % WSP administré à des doses de 0, 25 et 75 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours. Aucun état de santé anormal n'a été détecté.

Deux références de littérature scientifique mentionnaient que la doxycycline à 50 mg par litre dans l'eau de boisson pendant 3 à 5 jours était efficace lors d'épreuves de provocation dans le traitement d'infections réalisées avec *E. coli* (George, 1977²), ainsi que *E. coli*, et *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). Dans une étude de Goren, 1988⁴, dans laquelle une épreuve de provocation a été réalisée avec une souche de *E. coli* présentant une CMI de 1 µg/ml, un effet thérapeutique dose-

¹ Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

² George et al, Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

³ Migaki et al, Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

⁴ Goren et al, Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988)

dépendant a été démontré, avec des effets modérés à bons observés dans des groupes ayant reçu des doses de doxycycline de 96 à 196 mg/kg de poids corporel/jour, ayant conduit à des concentrations plasmatiques de 1,7 à 3,6 µg/ml. Une étude de terrain standard conforme aux bonnes pratiques cliniques a été présentée, portant sur l'efficacité de Doxycycline 50 % WSP dans le traitement de foyers de colibacilloses survenant naturellement dans 5 exploitations aux Pays-Bas en 1998. Il s'agissait d'une étude non contrôlée et les poulaillers dans lesquels les souches de *E. coli* se sont avérées non sensibles à la doxycycline dans les tests *in vitro*, ont été exclus. Une dose d'hydrate de doxycycline de 25 mg/kg de poids corporel/jour dans l'eau de boisson pendant 3 jours a induit une baisse des mortalités et la résolution des signes cliniques dans tous les élevages sauf un à la fin du traitement. L'étude a mis en lumière l'importance des tests de sensibilité préalablement au traitement par la doxycycline.

Aucune donnée n'a été présentée concernant les infections dues à *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* et *Clostridia spp.*

Les données de pharmacovigilance (résumé des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR)) après utilisation du produit chez les poulets, couvrant les 5 dernières années, ont été examinées dans le cadre de la récente saisine formée au titre de l'article 35 pour tous les dosages de poudres solubles dans l'eau et solutions orales d'hydrate de doxycycline indiquées pour une utilisation chez les volailles et destinées à être administrées dans l'eau de boisson (EMA/V/A/047). Il n'y a pas eu de rapport signalant un événement indésirable chez les poulets, y compris une suspicion d'absence de l'efficacité attendue, pendant cette période.

Les données d'épuisement des résidus dans la viande de poulet justifient un temps d'attente pour la viande de 5 jours, lorsque les poulets reçoivent 25 mg d'hydrate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours.

Aucune donnée n'a été présentée concernant des espèces de volailles autres que les poulets.

Porcs

Des valeurs de CMI tirées de la littérature pour les agents pathogènes des voies respiratoires du porc, isolés à partir de cas cliniques aux Pays-Bas, ont été présentées (Pijpers, 1990⁵). Les valeurs de CMI₉₀ se situaient entre 0,03 µg/ml pour *Mycoplasma hyopneumoniae* et 0,5 µg/ml pour *P. multocida*. Une étude de détermination des doses menée par Pijpers, 1990b⁶, a porté sur l'effet prophylactique de la doxycycline administrée dans l'alimentation, lors d'une épreuve de provocation réalisée avec *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Dans cette étude, des doses de doxycycline équivalentes à 16, 7,5 et 3,6 mg/kg de poids corporel/jour étaient efficaces pour la prévention de la maladie chez 6/6, 5/6 et 1/6 porcs respectivement. Dans le groupe traité par la doxycycline à la dose de 16 mg/kg de poids corporel/jour, les taux plasmatiques s'échelonnaient entre 1,28 et 1,83 µg/ml et dépassaient la CMI de la souche utilisée pour l'épreuve de provocation (1 µg/ml). Une étude des propriétés pharmacocinétiques et des résidus a montré qu'à une dose journalière de 10 mg de chlorhydrate de doxycycline /kg de poids corporel, la doxycycline atteignait une concentration à l'état d'équilibre de 0,4 µg/ml dans les trois jours. Pijpers, 1990, a déterminé la concentration de doxycycline à l'état d'équilibre après une administration orale dans l'alimentation aux doses de 7, 13 et 26 mg/kg/de poids corporel, deux fois par jour. Les taux plasmatiques de doxycycline à l'état d'équilibre se situaient entre 0,37 – 0,89 µg/ml (à la dose de 7

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990)

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990)

mg/kg de poids corporel), 0,7 et 1,14 µg/ml (à la dose de 13 mg/kg de poids corporel) et 1,62 et 3,18 µg/ml (à la dose de 26 mg/kg de poids corporel). Bien que non présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des informations issues du projet ARBAO-II⁷ relatives à l'occurrence de résistances antimicrobiennes parmi les bactéries provoquant des infections chez les porcs dans l'Union européenne sur la période 2002 à 2004 ont montré des niveaux de résistance aux tétracyclines chez *Actinobacillus pleuropneumoniae* entre 0 et 46,0 % et chez *Strep. suis* entre 48,0 et 92,0 %. Il a été admis que ce niveau de résistance ne pouvait pas être extrapolé directement à la doxycycline. Une étude visait à déterminer la sécurité de Doxycycline 50 % WSP administré à des posologies de 0, 10, 50 et 150 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 10 jours. L'administration jusqu'à 5 fois la dose thérapeutique recommandée a été bien tolérée.

Aucune donnée clinique n'a été présentée pour justifier l'utilisation de Doxycycline 50 % WSP dans le traitement de la rhinite atrophique ou de la bronchopneumonie.

Il n'a pas été présenté de donnée issue d'un essai sur le terrain pour justifier l'utilisation du produit chez les porcs.

Des données de pharmacovigilance (résumé de PSUR) de l'utilisation du produit chez les porcs ont été fournies pour les 5 dernières années. Il n'y a pas eu de rapport signalant un événement indésirable chez les porcs, y compris une suspicion d'absence de l'efficacité attendue, pendant cette période.

Les données d'épuisement des résidus dans la viande de porc justifient un temps d'attente pour la viande de 8 jours, lorsque les porcs reçoivent 10 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours.

Veaux

Aucune donnée relative à la CMI n'a été présentée concernant spécifiquement des isolats d'agents pathogènes cibles chez les veaux. Une étude des propriétés pharmacocinétiques et des résidus a montré qu'à la dose quotidienne de 10 mg de chlorhydrate de doxycycline/kg de poids corporel, administrée une fois par jour dans le lait de substitution pendant 5 jours, la C_{max} était atteinte dans les 2 à 3 jours, avec une valeur moyenne de 2,2 à 2,5 µg/ml. Dans une étude menée par Meijer, 1993⁸, à la suite de l'administration d'hyclate de doxycycline à raison de 5 mg/kg de poids corporel deux fois par jour dans le lait de substitution pendant 5 jours à des veaux immatures, les concentrations plasmatiques variaient entre 1,0 et 2,3 µg/ml. Kremer, 1988⁹ et Hartman, 1993¹⁰ & 1994¹¹ ont mis en évidence des niveaux élevés de résistance chez des *Pasteurella spp* isolés chez des veaux aux Pays-Bas. Une étude a montré que l'hyclate de Doxycycline 50 % était bien toléré lorsqu'il est administré à la dose recommandée de 5 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel deux fois par jour pendant une durée double de celle recommandée (10 jours).

⁷ The ARBAO-II study, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

⁸ Meijer et al, Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves, Vet. Quart. 15 (1)1 1-5 (1993)

⁹ Kremer et al, Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298-1302 (1988)

¹⁰ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991, Tijdschr. Diergeneeskd., 118 (6), 193-195 (1993)

¹¹ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten voor dieren in Nederland in 1992, Tijdschr. Diergeneeskd., 119 (1), 17 (1994)

Cependant, l'administration à une dose 5 fois et 10 fois la dose thérapeutique recommandée n'était pas bien tolérée chez les animaux présentant de l'anorexie, une diarrhée et des signes d'insuffisance rénale nécessitant une euthanasie.

Un résumé de données d'études de terrain (Van Gool, 1986¹²) a apporté des éléments de preuve de l'efficacité de Ronaxan P.S. 5 % (hyclate de doxycycline), administré dans le lait de substitution à une dose de 10 mg/kg de poids corporel/jour pendant 4 à 6 jours dans le traitement de veaux souffrant d'une pneumonie due à *Mycoplasma* et *Past. haemolytica*. Le traitement a été considéré comme ayant été efficace chez 98 % des veaux traités par Ronaxan (n = 361), contre 85 % des veaux traités par des produits antimicrobiens de référence (n = 174). Une étude de Kuttler, 1978¹³ a montré que la doxycycline était efficace pour atténuer l'anaplasmose chez des veaux splénectomisés, infectés par *Anaplasma marginale*.

Aucune donnée clinique ou de terrain n'a été présentée pour justifier l'utilisation du produit dans le traitement de la pleuropneumonie (*Histophilus somni*) ou de la bronchopneumonie induite par *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* ou *Arcanobacterium pyogenes*.

Les données disponibles d'épuisement des résidus dans la viande de veau justifient un temps d'attente pour la viande de 7 jours, lorsque les veaux reçoivent une administration de 5 mg d'hyclate de doxycycline/kg poids corporel deux fois par jour pendant 5 jours.

Des données de pharmacovigilance (résumé de PSUR) sur l'utilisation du produit chez les veaux ont été fournies pour les 5 dernières années. Il n'y a pas eu de rapport signalant un événement indésirable chez les veaux, y compris une suspicion d'absence de l'efficacité attendue, pendant cette période.

3. Evaluation des bénéfices et des risques

Evaluation des bénéfices

Poulets

Aucune donnée n'ayant été fournie pour des espèces de volailles autres que les poulets, il a été admis que les espèces cibles doivent se limiter aux «poulets» dans l'ensemble des États membres dans lesquels le produit est autorisé ou en attente d'autorisation. En corrélation avec la récente saisine formée au titre de l'article 35, pour tous les dosages de poudres solubles dans l'eau et solution orales contenant de l'hyclate de doxycycline, indiquées pour une utilisation chez les volailles et destinées à être administrées dans l'eau de boisson (EMEA/V/A/047), les indications suivantes peuvent être acceptées:

- Infections du système respiratoire dues à *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* et *Bordetella avium*
- Entérites dues à *Clostridium perfringens* et *Clostridium colinum*

Des données concernant certaines indications étaient manquantes; cependant, au moment de la saisine formée au titre de l'article 35, il n'y avait pas de preuve documentée concernant une suspicion d'absence de l'efficacité attendue pour les produits contenant de la doxycycline chez les

¹² Gool et al, Caractéristiques pharmacocinétiques et bilan des essais cliniques pour le traitement ou la métaphylaxie des bronchopneumonies infectieuses des veaux par le roxanan, Proc. 14th World Congr. Dis. Cattle, 627-631 (1986)

¹³ Kuttler et al, Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

poulets. En l'absence de données justifiant la posologie pour des infections autres que les colibacillooses, la posologie harmonisée de 25 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel pendant 3 à 5 jours pour toutes les indications peut être acceptée, car elle correspond à la borne supérieure de l'intervalle des doses utilisées historiquement et ne représente pas de risque pour la sécurité.

Les données d'épuisement des résidus chez les poulets justifient un temps d'attente pour la viande de 5 jours, lorsque les poulets reçoivent une administration de 25 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours.

Porcs

Les porcs étant une espèce cible dans tous les RCP actuels (sauf pour le produit commercialisé aux Pays-Bas), il a été convenu que l'espèce cible «porcs» peut être acceptée dans les informations harmonisées sur le produit. Il n'y avait pas de divergence majeure entre les États membres pour les indications suivantes:

- Rhinite atrophique due à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*
- Bronchopneumonie due à *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* et *Mycoplasma hyorhinis*
- Pleuropneumonie due à *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Des données cliniques limitées ont été fournies pour justifier l'utilisation du produit pour le traitement de la pleuropneumonie due à *A. pleuropneumoniae* et aucune donnée clinique ou de terrain n'a été présentée pour justifier l'utilisation de la doxycycline dans le traitement de la rhinite atrophique ou de la bronchopneumonie chez les porcs. Il n'y avait pas de divergence manifeste entre les États membres dans la posologie de 10 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel pendant 3 à 5 jours. Bien que les données présentées aient suggéré que cette dose pourrait ne pas être optimale et qu'il existe des signes récents dans la littérature scientifique d'un développement de résistances aux tétracyclines chez les agents pathogènes du système respiratoire des porcs, il n'y avait pas de preuve claire sur laquelle fonder une révision de la dose et/ou des indications. Le résumé des données des PSUR n'indiquait aucune inquiétude quant à la sécurité, ni une suspicion d'absence de l'efficacité attendue, en ce qui concerne cette indication ou durée d'administration de la dose.

Les données d'épuisement des résidus chez les porcs justifient un temps d'attente pour la viande de 8 jours, lorsque les porcs reçoivent une administration de 10 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours.

Veaux

Les veaux sont une espèce cible dans tous les RCP actuels (sauf pour le produit commercialisé aux Pays-Bas). Il a été convenu qu'il doit être précisé que l'espèce cible est constituée des «veaux pré-ruminants» dans les informations harmonisées sur le produit. Il n'y avait pas de divergence entre les États membres pour les indications suivantes:

- Bronchopneumonie et pleuropneumonie dues à *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma spp.*

Quelques données de terrain ont été présentées pour justifier l'utilisation du produit dans le traitement de la pneumonie due à *Mycoplasma* et *P. haemolytica* chez les veaux, mais il n'y avait pas de donnée clinique ou de terrain pour justifier l'utilisation du produit dans le traitement de la pleuropneumonie (*H. somni*) ou de la bronchopneumonie due à *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* ou *A. pyogenes*. Le résumé des données des PSUR n'indiquait aucune inquiétude

quant à la sécurité, ni une suspicion d'absence de l'efficacité attendue, en ce qui concerne cette indication ou durée d'administration de la dose. Compte tenu de tous les facteurs, il n'y avait pas suffisamment de preuves pour justifier une modification de la posologie.

Les données d'épuisement des résidus chez les veaux justifient un temps d'attente pour la viande de 7 jours, lorsque les veaux reçoivent une administration de 5 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel deux fois par jour pendant 5 jours.

Evaluation des risques

La doxycycline figure sur la liste des «agents antimicrobiens de haute importance» pour l'usage humain et «d'importance cruciale» pour l'usage vétérinaire, selon les critères de l'OMS, 2007. En médecine humaine, la doxycycline est le traitement de choix pour la trachéobronchite aiguë, la bronchite aiguë et la bronchiolite aiguë dues à des infections bactériennes primaires (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) et des surinfections bactériennes (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). La transmission par les denrées alimentaires, directe, ainsi qu'environnementale de microorganismes résistants (déterminants résistants) doit être considérée comme un risque lié à l'utilisation du produit, malgré le fait qu'il est extrêmement difficile de quantifier *in vivo* la transmission d'agents zoonotiques et le transfert horizontal de gènes de résistance entre des bactéries animales et humaines (F. J. Angulo et al., 2004)¹⁴. Il a été identifié au moment de la saisine au titre de l'article 35 relatives aux poudres solubles dans l'eau et aux solutions orales contenant de l'hyclate de doxycycline, qu'il existe un niveau élevé de résistance aux tétracyclines chez *E. coli* isolé à partir de poulets (De Jong *et al.*, 2009)¹⁵. Des niveaux élevés de résistance aux tétracyclines chez les agents pathogènes du système respiratoire du porc ont également été documentés (étude ARBAO-II, 2008)⁷. Une définition appropriée des indications apportant aux utilisateurs du produit des informations claires sur l'efficacité attendue, ainsi qu'une posologie adéquate pour les indications, sont nécessaires pour assurer l'utilisation efficace et sûre du produit sur le terrain.

Vu que les données relatives aux veaux, présentées dans le dossier à l'appui des données cliniques, concernent des veaux pré-ruminants, dont la maturité n'était pas claire pour certaines des études présentées dans le dossier, et compte tenu des modifications des paramètres pharmacocinétiques clés après une administration IV chez les veaux non-ruminants vs. veaux ruminants, ainsi que du fait qu'il n'y a pas de marge de sécurité claire qui pourrait permettre de réviser la dose journalière chez les veaux, les espèces cibles doivent être indiquées clairement comme étant les veaux pré-ruminants.

Il n'y a pas de proposition de modification de la posologie chez les poulets, les porcs et les veaux; il n'y aura donc pas d'augmentation de l'exposition de l'environnement à la doxycycline. L'utilisation du produit telle que proposée n'est pas susceptible de présenter un risque pour l'environnement.

Gestion des risques ou mesures d'atténuation

Les précautions visant à limiter le développement d'une résistance, qui ont été recommandées par le CVMP au cours de la saisine au titre de l'article 35, ont été incluses dans la rubrique 4.5 du RCP. Ces mises en garde ont été élargies pour tenir compte de la résistance aux tétracyclines reconnue dans des isolats obtenus chez des porcs et des veaux. Des informations complémentaires ont été

¹⁴ F. J. Angulo et al., Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance, *J. Vet. Med.* 51: 374 – 379

¹⁵ De Jong et al.: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals. *J Antimicrob. Chemotherapy* 63, 733-744, 2009

ajoutées dans le RCP en ce qui concerne les mécanismes de résistance aux tétracyclines en général.

Pour aider à assurer une biodisponibilité optimale sur le terrain, une mise en garde a été incluse dans la section 4.8 du RCP concernant le pouvoir de la doxycycline de chélater les cations.

Lorsque les poulets reçoivent une dose de 25 mg d'hydrate de doxycycline/kg de p.c./jour pendant 5 jours, les porcs une dose de 10 mg d'hydrate de doxycycline/kg de p.c./jour pendant 5 jours et les veaux 5 mg d'hydrate de doxycycline/kg de p.c. deux fois par jour pendant 5 jours, des temps d'attente pour la viande respectivement de 5, 8 et 7 jours assureront la sécurité des consommateurs.

Pour s'assurer que le produit n'est utilisé que chez de jeunes veaux avant que la rumination ne soit établie, les espèces cibles doivent être actualisées et de façon à indiquer «veaux pré-ruminants».

Evaluation du rapport bénéfices/risques

Il est clair qu'il y a une quantité très limitée de données scientifiques disponibles pour justifier une grande partie des indications proposées pour l'utilisation du produit; il a toutefois été possible de considérer qu'il existe «une utilisation bien établie».

De plus, il n'a pas été démontré qu'une preuve quelconque d'un risque grave, issue de la pharmacovigilance, est associée aux posologies actuelles pour les poulets, les porcs et les veaux pré-ruminants, qui peuvent donc être maintenues telles quelles.

Étant donné la faiblesse des données existantes, les indications ont été formulées avec davantage de précision et les mises en garde et conseils figurant dans le RCP concernant la résistance antimicrobienne ont été renforcés.

La conclusion finale concernant le bénéfice est la suivante: le rapport bénéfices/risques pour l'utilisation du produit reste positif.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant que

- le CVMP a estimé que le champ d'application de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le CVMP a examiné le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et a pris en compte l'ensemble des données présentées,

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Doxycycline 50 % WSP et noms associés (*voir Annexe I*).

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit et conditionnement primaire

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

À compléter dans chaque pays

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Par gramme :

Principe actif :

Hyclate de doxycycline : 500 mg
(équivalent à 433 mg de doxycycline)

Excipient :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution orale.

Poudre légèrement jaunâtre

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Veaux prérumnants, porcs, poulets.

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Traitement des infections des voies respiratoires et du tube digestif causées par des microorganismes sensibles à la doxycycline.

Veaux prérumnants :

- Bronchopneumonie et pleuropneumonie causées par *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma spp.*

Porcs :

- Rhinite atrophique causée par *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie causée par *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* et *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Poulets :

- Infections des voies respiratoires causées par *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* et *Bordetella avium*;
- Entérite causée par *Clostridium perfringens* et *Clostridium colinum*.

4.3 Contre-indications

Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines ou à l'un des excipients.
Ne pas administrer aux animaux souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

4.4 Mises en garde particulières pour chaque espèce cible

Aucune.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

En raison de la variabilité (dans le temps, géographique) de la sensibilité des bactéries à la doxycycline, il est fortement recommandé d'effectuer dans les exploitations des prélèvements d'échantillons bactériologiques et des tests de sensibilité des microorganismes sur les animaux malades.

Un taux élevé de souches d'E. Coli, isolées chez des poulets, résistantes aux tétracyclines a été décrit. Dès lors, le produit ne doit être utilisé pour le traitement d'infections causées par E. coli qu'après avoir procédé à un test de sensibilité. La résistance aux tétracyclines a également été documentée chez les pathogènes respiratoires du porc (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) et les pathogènes du veau (*Pasteurella spp*) dans certains pays de l'UE.

Comme l'éradication des agents pathogènes cibles pourrait être impossible, le traitement doit être associé à de bonnes pratiques de gestion, comme une bonne hygiène, une ventilation appropriée, une absence de surpeuplement.

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

Au cours de la manipulation du produit, le contact avec la peau et l'inhalation seront évités et il conviendra de tenir compte des risques de sensibilisation et de dermatite de contact. À ce titre, porter des gants et un masque à poussière.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Aucun connu.

4.7 Utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte

Gravidité et lactation :

À cause du dépôt de doxycycline dans les tissus osseux jeunes, l'utilisation du produit devrait être limitée pendant la grossesse et la lactation.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Ne pas utiliser avec des antibiotiques bactéricides comme les pénicillines et les céphalosporines. Les tétracyclines peuvent chélater les cations (p .ex. Mg, Mn, Fe et Al) ce qui peut entraîner une chute de la biodisponibilité

4.9 Posologie et voie d'administration

Administrer oralement dans le lait de remplacement et/ou l'eau de boisson.

Veaux préruminants : 10 mg d'hydrate de doxycycline / kg poids corporel / jour, correspondant à 20 mg de produit par kilo de poids corporel, pendant 3 à 5 jours consécutifs, divisés en deux prises.

Porcs: 10 mg d'hydrate de doxycycline / kg poids corporel / jour, correspondant à 20 mg de produit par kilo de poids corporel, pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Poulets : 25 mg d'hydrate de doxycycline / kg poids corporel / jour, correspondant à 50 mg de produit par kilo de poids corporel, pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Pour l'administration dans l'eau de boisson, la quantité exacte de produit devrait être calculée en se basant sur la dose recommandée ainsi que le nombre et le poids des animaux à traiter conformément à la formule suivante :

$$\frac{\text{mg produit / kg poids corporel / jour} \times \text{Poids (kg) corporel moyen des animaux à traiter}}{\text{Consommation d'eau moyenne par animal (litre)}} = \dots \text{ mg produit par litre d'eau de boisson}$$

Pour garantir la justesse de la dose administrée, le poids corporel devra être déterminé aussi précisément que possible.

La consommation d'eau contenant la substance médicamenteuse dépend de l'état clinique des animaux. Pour obtenir la dose correcte, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la concentration dans l'eau de boisson.

Il est recommandé d'utiliser un dispositif de pesage étalonné de manière appropriée en cas d'utilisation partielle des conditionnements. La quantité journalière doit être ajoutée à l'eau de boisson de telle sorte que le médicament soit entièrement consommé en 24 heures. L'eau de boisson contenant la substance médicamenteuse doit être fraîchement préparée toutes les 24 heures. Il est recommandé de préparer une pré-solution concentrée, approximativement 100 grammes de produit par litre d'eau de boisson, qui sera ensuite diluée aux concentrations thérapeutiques, si nécessaire. Il est également possible d'utiliser la solution concentrée dans un distributeur proportionnel de médicament dans l'eau. Le lait de remplacement contenant la substance médicamenteuse devrait être utilisé immédiatement.

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

Chez les veaux, une dégénérescence du myocarde grave, parfois mortelle, peut survenir après une seule ou plusieurs doses. Comme ceci est principalement dû à un surdosage, il est important de mesurer le dosage avec précision.

4.11 Temps d'attente

Viande et abats :

Veaux préruminants : 7 jours

Porcs : 8 jours

Poulets : 5 jours

Utilisation interdite chez les oiseaux producteurs d'œufs pour la consommation humaine.

Utilisation interdite chez les bovins produisant du lait pour la consommation humaine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique Antibactérien à usage systémique, tétracyclines

ATCvet-code : QJ01AA02

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La doxycycline est un antibiotique à large spectre. Elle inhibe la synthèse intracellulaire de la protéine bactérienne en liant les sous-unités 30-S du ribosome. Ceci interfère avec la liaison d'aminocétyl-tRNA sur le site de l'accepteur sur le complexe ribosome mRNA et évite l'accouplement des acides aminés sur les chaînes peptidiques allongées.

La doxycycline inhibe les bactéries, les mycoplasmes, les chlamydias, les rickettsies et certains protozoaires.

En général, quatre mécanismes de résistance aux tétracyclines acquise par les microorganismes ont été signalés : Baisse de l'accumulation de tétracyclines (baisse de la perméabilité de la paroi de la cellule bactérienne et efflux actif), protection protéique du ribosome bactérien, inactivation enzymatique des mutations de l'antibiotique et du rRNA (empêchant la liaison de la tétracycline sur le ribosome). La résistance de la tétracycline est généralement acquise à l'aide de plasmides ou autres éléments mobiles (p.ex. transposons conjugatifs). La résistance croisée entre les tétracyclines a également été décrite. Grâce à une plus grande liposolubilité et une plus grande facilité à passer dans les membranes de la cellule (par rapport à la tétracycline), la doxycycline conserve un certain degré d'efficacité contre les microorganismes avec une résistance acquise aux tétracyclines.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

La doxycycline est rapidement et pratiquement intégralement absorbée dans l'intestin. La présence d'aliments dans l'intestin n'a aucun effet sur l'absorption de doxycycline. La distribution de la doxycycline et sa pénétration dans la plupart des tissus du corps sont bonnes. Après absorption, les tétracyclines sont très peu métabolisées. Contrairement aux autres tétracyclines, la doxycycline est principalement excrétée par les fèces.

Veaux

Après un dosage de 10 mg/kg/jour pendant 5 jours, une demi-vie variant entre 15 et 28 heures a été constatée. Le niveau plasmatique de doxycycline a atteint une moyenne de 2,2 à 2,5 µg/ml.

Porcs Chez les porcs, aucune accumulation de doxycycline dans le plasma n'a été constatée après traitement par eau de boisson. Des valeurs moyennes plasmatiques de $0,44 \pm 0,12$ µg/ml après 3 jours de traitement avec une dose moyenne de 10 mg/kg ont été découvertes.

Volailles

Des concentrations plasmatiques stationnaires de $2,05 \pm 0,47$ µg/ml ont été atteintes dans les 6 heures après le début du traitement et elles ont varié entre 1,28 et 2,18 µg/ml avec un dosage de 25 mg/kg pendant 5 jours.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique
Lactose

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit ne devrait pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel qu'il est conditionné pour la vente : 36 mois.
Durée de conservation après la première ouverture de l'emballage immédiat : 3 mois.
Durée de conservation après la reconstitution dans l'eau de boisson : 24 heures.
Durée de conservation après reconstitution dans du lait de remplacement : utiliser immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Stocker à une température inférieure à 25°C.
Ne pas réfrigérer ni congeler.
Protéger du gel.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Conteneur de 1 000 g en polypropylène blanc, recouvert d'un bouchon de polyéthylène basse densité.

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

Le produit non utilisé ou les déchets devraient être mis au rebut conformément aux exigences nationales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Les Pays-Bas
research@dopharma.com

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

À compléter dans chaque pays

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

À compléter dans chaque pays

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

À compléter dans chaque pays

INTERDICTION DE VENTE, DE DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet

ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Conteneur en PP

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

À compléter dans chaque pays

2. LISTE DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) ET D'AUTRES SUBSTANCES

Hyclate de doxycycline 500 mg/g
(équivalent à 433 mg/g de doxycycline)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution orale.

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

1 kg.

5. ESPÈCES CIBLES

Veaux préruminants, porcs et poulets.

6. INDICATION

Traitement des infections des voies respiratoires et du tube digestif causées par des microorganismes sensibles à la doxycycline.

Veaux préruminants :

- Bronchopneumonie et pleuropneumonie causées par *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma spp.*

Porcs :

- Rhinite atrophique causée par *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie causée par *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* and *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Poulets :

- Infections des voies respiratoires causées par *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* et *Bordetella avium*;
- Entérite causée par *Clostridium perfringens* et *Clostridium colinum*.

7. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Administration orale après dissolution dans l'eau de boisson ou le lait de remplacement.

Lire la notice avant utilisation

8. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats :

Veaux préruminants : 7 jours

Porcs : 8 jours

Poulets : 5 jours

Utilisation interdite chez les oiseaux producteurs d'œufs pour la consommation humaine.

Utilisation interdite chez les bovins produisant du lait pour la consommation humaine.

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Lire la notice avant utilisation

10. DATE DE PÉREMPTION

Exp <<EXP month/year>>

Durée de conservation après la première ouverture de l'emballage immédiat : 3 mois.

Durée de conservation après la reconstitution dans l'eau de boisson : 24 heures.

Durée de conservation après reconstitution dans du lait de remplacement : utiliser immédiatement.

Après ouverture, utiliser avant :

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Stocker à une température inférieure à 25°C.

Ne pas réfrigérer ni congeler.

Protéger du gel.

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Le produit inutilité ou les déchets devraient être mis au rebut conformément aux exigences nationales.

13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, le cas échéant

À usage vétérinaire - à ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION «TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS»

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Les Pays-Bas

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

À compléter dans chaque pays

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot <<partijnummer>>

NOTICE

NOTICE

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Les Pays-Bas

Fabricant responsable de la libération du lot :

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Les Pays-Bas

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

À compléter dans chaque pays

3. LISTE DU (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Principe actif :

Hyclate de doxycycline 500 mg/g
(équivalent à 433 mg/g de doxycycline)

Poudre légèrement jaunâtre

4. INDICATION

Traitement des infections des voies respiratoires et du tube digestif causées par des microorganismes sensibles à la doxycycline.

Veaux préruminants :

- Bronchopneumonie et pleuropneumonie causées par *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma spp.*

Porcs :

- Rhinite atrophique causée par *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie causée par *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* and *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Poulets :

- Infections des voies respiratoires causées par *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* et *Bordetella avium*;
- Entérite causée par *Clostridium perfringens* et *Clostridium colinum*.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines ou à l'un des excipients.
Ne pas administrer aux animaux souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun connu.

Si vous remarquez des effets indésirables graves ou d'autres effets non mentionnés dans cette notice, veuillez informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCES CIBLES

Veaux préruminants, porcs, poulets

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Veaux préruminants : 10 mg d'hyclate de doxycycline / kg poids corporel / jour, correspondant à 20 mg de produit par kilo de poids corporel, pendant 3 à 5 jours consécutifs, divisés en deux prises.

Porcs : 10 mg d'hyclate de doxycycline / kg poids corporel / jour, correspondant à 20 mg de produit par kilo de poids corporel, pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Poulets : 25 mg d'hyclate de doxycycline / kg poids corporel / jour, correspondant à 50 mg de produit par kilo de poids corporel, pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Administrer oralement dans le lait de remplacement et/ou l'eau de boisson.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Pour l'administration dans l'eau de boisson, la quantité exacte de produit devrait être calculée en se basant sur la dose recommandée ainsi que le nombre et le poids des animaux à traiter conformément à la formule suivante :

$$\frac{\text{mg produit / kg poids corporel / jour}}{\text{Consommation d'eau moyenne par animal (litre)}} \times \text{Poids (kg) corporel moyen des animaux à traiter} = \dots \text{ mg produit par litre d'eau de boisson}$$

Pour garantir la justesse de la dose administrée, le poids corporel devra être déterminé aussi précisément que possible.

La consommation d'eau contenant la substance médicamenteuse dépend de l'état clinique des animaux. Pour obtenir la dose correcte, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la concentration dans l'eau de boisson.

Il est recommandé d'utiliser un dispositif de pesage étalonné de manière appropriée en cas d'utilisation partielle des conditionnements. La quantité journalière doit être ajoutée à l'eau de boisson de telle sorte que le médicament soit entièrement consommé en 24 heures. L'eau de boisson contenant la substance médicamenteuse doit être fraîchement préparée toutes les 24 heures. Il est recommandé de préparer une pré-solution concentrée, approximativement 100 grammes de produit par litre d'eau de boisson, qui sera ensuite diluée aux concentrations thérapeutiques, si nécessaire. Il est également possible d'utiliser la solution concentrée dans un dispenseur proportionnel de médicament dans l'eau. Le lait de remplacement contenant la substance médicamenteuse devrait être utilisé immédiatement.

10. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats :

Veaux préruminants : 7 jours

Porcs : 8 jours

Poulets : 5 jours

Utilisation interdite chez les oiseaux producteurs d'œufs pour la consommation humaine.

Utilisation interdite chez les bovins produisant du lait pour la consommation humaine.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Stocker à une température inférieure à 25°C.

Ne pas réfrigérer ni congeler.

Protéger du gel.

Ne pas utiliser après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette date exp.

Durée de conservation après la première ouverture de l'emballage : 3 mois.

Durée de conservation après la reconstitution dans l'eau de boisson : 24 heures.

Durée de conservation après reconstitution dans du lait de remplacement : utiliser immédiatement.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

En raison de la variabilité (dans le temps, géographique) de la sensibilité des bactéries à la doxycycline, il est fortement recommandé d'effectuer dans les exploitations des prélèvements d'échantillons bactériologiques et des tests de sensibilité des microorganismes sur les animaux malades.

Un taux élevé de souches d'E. Coli, isolées chez des poulets, résistantes aux tétracyclines a été décrit.

Dès lors, le produit ne doit être utilisé pour le traitement d'infections causées par *E. coli* qu'après avoir procédé à un test de sensibilité. La résistance aux tétracyclines a également été documentée chez les pathogènes respiratoires du porc (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) et les pathogènes du veau (*Pasteurella spp*) dans certains pays de l'UE.

Comme l'éradication des agents pathogènes cibles pourrait être impossible, le traitement doit être associé à de bonnes pratiques de gestion, comme une bonne hygiène, une ventilation appropriée, une absence de surpeuplement.

Mise en garde des personnes administrant le produit

Au cours de la manipulation du produit, le contact avec la peau et l'inhalation seront évités et il conviendra de tenir compte des risques de sensibilisation et de dermatite de contact. À ce titre, porter des gants et un masque à poussière.

Utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte

À cause du dépôt de doxycycline dans les tissus osseux jeunes, l'utilisation du produit devrait être limitée pendant la grossesse et la lactation.

Interactions médicamenteuses et autres

Ne pas utiliser avec des antibiotiques bactéricides comme les pénicillines et les céphalosporines.

Les tétracyclines peuvent chélater les cations (p .ex. Mg, Mn, Fe et Al) ce qui peut entraîner une chute de la biodisponibilité

Surdosage (symptômes, procédures d'urgence, antidotes)

Chez les veaux, une dégénérescence du myocarde grave, parfois mortelle, peut survenir après une seule ou plusieurs doses. Comme ceci est principalement dû à un surdosage, il est important de mesurer le dosage avec précision.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Le produit non utilisé ou les déchets devraient être mis au rebut conformément aux exigences nationales.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

À compléter dans chaque pays

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

À compléter dans chaque pays