

Annexe I

Liste reprenant les noms, la forme pharmaceutique, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, la voie d'administration et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les états membres

Etat membre /EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN & Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces
Autriche	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
Autriche	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Belgique	Eurovet N.V. Poorthoevestraat 4, 3 550 Heusen-Zolder Belgium	Soludox 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs Poulets
République tchèque	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Danemark	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
L'Estonie	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber sigadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs

Etat membre /EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN & Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces
l'Estonie	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber kanadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
Finlande	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Finlande	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi kanoille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
France	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour poulets	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
France	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcs.	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Allemagne	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets

Etat membre /EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN & Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces
Allemagne	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Grèce	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό για όρνιθες	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
Hongrie	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50% pulvis A.U.V.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
Italie	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per suini	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Italie	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per polli.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
Lettonie	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Lettonie	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vistām	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets

Etat membre /EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN & Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces
Lituanie	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 500 mg/g, geriamieji milteliai,	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs Poulets
Pays-Bas	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXY ORT 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs Poulets.
Pays-Bas	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXYFAR 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs Poulets.
Pays-Bas	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 50%, poeder voor toediening via het drinkwater aan varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs Poulets.
Pays-Bas	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg per gram voor gebruik in drinkwater voor kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
Pologne	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50%; 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla swiń i kur	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs, Poulets

Etat membre /EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	INN & Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces
Slovaquie	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášok pre užívanie s pitnou vodou pre ošípané	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Espagne	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Espagne	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para pollos.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
Royaume-Uni	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, Water Soluble Powder for Porcs	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs
Royaume-Uni	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for chickens	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Poulets
Royaume-Uni	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for Porcs	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poudre à administrer dans l'eau de boisson	Porcs

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 Doxyfar 50 % et dénominations associées (*voir annexe I*)

1. Introduction

Doxyfar 50 % et dénominations associées est une poudre destinée à une utilisation dans l'eau potable, 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*, les *chlamydiae*, les *rickettsias* et certains *protozoaires*. La doxycycline est bactériostatique et agit en inhibant la synthèse protéique intracellulaire en se liant à la sous-unité 30-S du ribosome bactérien.

En raison des divergences dans les décisions nationales prises par les États membres concernant l'autorisation de Doxyfar 50 % et dénominations associées, la question a été transmise au CVMP au titre de l'article 34, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, afin de permettre de résoudre les divergences entre les différents résumés des caractéristiques du produits (RCP) autorisés au niveau national au sein de l'Union européenne.

Les principales rubriques en disharmonie des RCP existants étaient les suivantes:

- espèces cibles,
- indications,
- quantités à administrer,
- temps d'attente.

Il a été noté qu'aucune décision «réellement» divergente n'avait été prise par les États membres en ce qui concerne les espèces cibles (poulets et porcs), parce que les décisions du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant l'inclusion/l'exclusion des poulets et/ou des porcs en tant qu'espèces cibles étaient fondées sur des motifs commerciaux et que les données présentées à l'appui des demandes étaient les mêmes.

2. Discussion des données disponibles

Poulets

Des données avaient été présentées antérieurement 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 contenant de l'hyclate de doxycycline, indiquées pour une utilisation chez les volailles et destinées à être administrées dans l'eau potable (EMA/V/A/047). Pour le traitement de *P. multocida*, une posologie de 10 mg/kg de poids corporel pendant 4 ou 5 jours a été convenue. Pour *O. rhinotracheale*, aucune dose thérapeutique n'a pu être confirmée. De plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données de rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR), qui indiquaient qu'aucun événement indésirable chez les poulets, y compris une absence suspectée de l'efficacité attendue, n'avait été rapporté au cours des 5 dernières années dans l'Union européenne. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni un argument convaincant en indiquant qu'il était facile de différencier sur le terrain *Pasteurellosis* de *O. rhinotracheale* chez les volailles. Sur la base de l'utilisation bien établie et de l'inexistence de données relatives à une suspicion d'absence de l'efficacité attendue, la posologie de 10 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel pendant 3 à 4 jours consécutifs pour les infections dues à *P. multocida*, ainsi que de 20 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel pendant 3 à 4 jours consécutifs pour les infections dues à *O. rhinotracheale*, ont été considérées comme étant acceptables.

Les données sur la déplétion des résidus dans la viande de poulet pour les deux posologies (10 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel par jour pendant 4 jours et 20 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel par jour pendant 4 jours) ont été présentées. Pour la viande de poulet, un temps d'attente de 3 jours après une posologie de 10 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel par jour pendant 4 jours a été considéré comme étant acceptable. De plus, un temps d'attente de 12 jours pour la viande de poulet après une posologie de 20 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel par jour pendant 4 jours a été considéré comme étant acceptable.

Porcs

Il n'y avait pas de divergence manifeste entre les États membres dans la posologie relative à l'utilisation du produit chez les porcs.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des preuves indiquant que les valeurs pharmacocinétiques initiales de la doxycycline, lorsque la dose orale administrée aux porcs est égale à 12,5 mg/kg de poids corporel, ont pour résultat des taux plasmatiques de 0,71 à 1,14 µg/ml (Pijpers *et al.* (1991))¹. Par ailleurs, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a également fourni des preuves (Bousquet *et al.* 1998)² indiquant que la doxycycline se concentre dans les sécrétions nasales et, si elle est administrée à des posologies comprises entre 11,8 et 13,3 mg/kg de poids corporel pendant une heure par jour, les concentrations atteignent entre 0,7 et 1 µg/ml dans les poumons et 1,7 +/- 0,4 µg/ml dans les sécrétions nasales. Si les mêmes quantités sont données *ad libitum* durant toute la journée, la concentration pulmonaire s'élève à 2,9 +/- 0,6 µg/ml. La publication de Bousquet *et al.* 1997³ fournit des preuves pour les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la doxycycline contre *P. multocida* de 0,13 à 2,0 µg/ml (55 souches), *A. pleuropneumoniae* de 0,25 à 2,0 µg/ml (59 souches), *M. hyopneumoniae* de 0,016 à 2 µg/ml (26 souches). Aucune résistance croisée significative n'a été observée entre l'oxytétracycline et la doxycycline. À partir de ces données, il est possible de prédire que les concentrations de doxycycline ne dépasseront pas la CMI dans le tissu cible pour la majorité des agents pathogènes cités chez les porcs.

Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de présenter des données pour la justification des espèces cibles et des indications chez les porcs. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a répondu en présentant des données issues de PSUR, couvrant les 5 dernières années. Chez les porcs, aucun événement indésirable, y compris une absence suspectée de l'efficacité attendue, n'a été signalé pendant les 5 dernières années.

Les données sur la déplétion des résidus dans la viande de porc ont été mises à disposition et indiquent un temps d'attente de 4 jours pour la viande, lorsque les porcs reçoivent une administration de 12,5 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant une durée maximale de 8 jours.

3. Évaluation des bénéfices et des risques

Évaluation des bénéfices

Poulets

Aucune donnée n'a été soumise pour les poulets. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a cependant présenté à l'appui de la récente saisine formée au titre de l'article 35 pour tous les dosages des poudres solubles dans l'eau et solutions orales contenant de l'hyclate de doxycycline, indiquées

¹ Pijpers A. *et al.* (1991), Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline, and monocyline in pigs after oral administration in feed. J. Amer. Sci. 69, 4512-4522

² Bousquet *et al.* 1998, Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed Vet.Res. 29, 475-485

³ Bousquet E., Morvan H., Aitken I., Morgan J.H.(1997), Comparative in vitro activity of doxycycline and oxytetracycline against porcine respiratory pathogens, Veterinary Record, July 12, 141(2), p. 37-40

pour une utilisation chez les volailles et destinées à être administrées dans l'eau potable (EMEA/V/A/047).

Il a été convenu que les espèces cibles devaient être harmonisées pour l'ensemble des États membres dans lesquels le produit est autorisé ou en attente d'autorisation et en cohérence avec la récente harmonisation au titre de l'article 35. Les termes harmonisés de «poulets (poulet de chair, poulette, poulet reproducteur)», de même que les indications suivantes pour Doxyfar 50 % et dénominations associées, ont donc été acceptées:

- poulets (poulet de chair, poulette, poulet reproducteur): en cas de présence de maladie clinique dans le troupeau, pour diminuer la mortalité, la morbidité et les signes cliniques et pour réduire les lésions induites par *Pasteurella multocida* ou la morbidité et les lésions dans les infections respiratoires dues à *O. rhinotracheale*.

Au moment de la saisine 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 poulets. Des données ont été présentées pour justifier l'indication pour *P. multocida* à une dose de 10 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel par jour. Les données n'étaient pas concluantes concernant l'indication pour *O. rhinotracheale*, mais il a été conclu que sur la base de l'utilisation bien établie et dans la mesure où aucun événement indésirable, y compris une absence suspectée de l'efficacité attendue, n'a été signalé, le dosage actuel pouvait être considéré comme étant sûr et efficace.

La dose recommandée suivante pour Doxyfar 50 % et dénominations associées a été acceptée:

- poulets (poulet de chair, poulette, poulet reproducteur): 10 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel par jour pendant 3 à 4 jours pour le traitement des infections dues à *P. multocida* et 20 mg d'hyclate de doxycycline par kg de poids corporel par jour pendant 3 à 4 jours pour le traitement des infections dues à *O. rhinotracheale*.

Les données sur la déplétion des résidus chez les poulets indiquent un temps d'attente de 3 jours pour la viande, lorsque les poulets reçoivent une dose de 10 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 4 jours.

Les données sur la déplétion des résidus chez les poulets indiquent un temps d'attente de 12 jours, lorsque les poulets reçoivent une dose de 20 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 4 jours.

Porcs

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a soumis un ensemble de références bibliographiques, qui étayaient l'hypothèse selon laquelle lorsque le produit est administré à la posologie proposée, la concentration en doxycycline dans les tissus concernés dépasserait la CMI pour la plupart des agents pathogènes. Aucune autre donnée provenant d'études cliniques ou de terrain n'a été présentée.

Des données publiées sur les niveaux existants de résistance à la doxycycline chez les agents pathogènes cibles ont également été présentées. La majorité des données citées concernaient la résistance aux tétracyclines en général et il a été noté que la résistance à la doxycycline en particulier était moins souvent documentée. Il n'y avait pas de donnée indiquant une augmentation des niveaux de résistance et l'importance de la résistance croisée entre la doxycycline et des tétracyclines plus anciennes a également été examinée, mais là encore les données étaient insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions définitives.

Aucun événement indésirable, y compris une absence suspectée de l'efficacité attendue pour le produit chez les porcs, n'a été rapporté dans les données des rapports périodiques de pharmacovigilance couvrant la période des 5 dernières années. L'hyclate de doxycycline peut être considéré comme étant «d'une utilisation bien établie».

Les indications suivantes pour Doxyfar 50 % et dénominations associées ont été acceptées:

- porcs: pour le traitement des signes cliniques associés à l'affection respiratoire induite par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibles à la doxycycline.

La dose recommandée suivante pour Doxyfar 50 % et dénominations associées a été acceptée:

- porcs: 12,5 mg d'hyclate de doxycycline (25 mg de produit) par kg de poids corporel par jour pendant 4 jours consécutifs. Si aucune amélioration des signes cliniques n'est observée pendant cette période, il convient de revoir le diagnostic et de modifier le traitement. En cas d'infection sévère, la durée de traitement peut être prolongée pendant 8 jours consécutifs au maximum, sur décision du vétérinaire traitant.

Les données sur la déplétion des résidus chez les porcs indiquent un temps d'attente pour la viande de 4 jours, lorsque les porcs reçoivent une dose de 12,5 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant une durée maximale de 8 jours.

Évaluation des risques

La doxycycline figure sur la liste des «médicaments antimicrobiens hautement importants» pour une utilisation chez l'homme et «d'une importance capitale» pour l'usage vétérinaire, selon les critères de l'OMS, 2007. En médecine humaine, la doxycycline est le traitement de choix de la trachéobronchite aiguë, de la bronchite aiguë et de 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)⁴. Il a été identifié au moment de la saisine au titre de l'article 35 pour les poudres solubles dans l'eau et les 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)⁵. Des niveaux élevés de résistance aux tétracyclines chez les agents pathogènes du système respiratoire du porc ont été documentés (étude ARBAO-II, 2008)⁶. Bien que la résistance chez ces derniers agents pathogènes puisse être de moindre importance pour la santé publique, il est nécessaire de fournir une posologie appropriée pour limiter le développement d'une résistance afin de protéger la santé des animaux.

En traitant le sujet de la posologie, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas examiné les propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques en termes de paramètre limitant le développement de la résistance. Cependant, il est accepté que les niveaux de résistance aux tétracyclines rapportés dans la littérature ne peuvent être extrapolés directement à la doxycycline et qu'une plus grande liposolubilité de la doxycycline peut expliquer pourquoi *in vitro* la sensibilité des

⁴ 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

⁵ 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

⁶ 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)

organismes a été maintenue malgré la résistance émergente à la tétracycline. L'absence d'un programme de surveillance basé sur des études épidémiologiques et d'une méthodologie standardisée de détermination de la sensibilité complique l'interprétation des rapports. De plus, en l'absence de toute donnée de pharmacovigilance indésirable indiquant une suspicion d'absence de l'efficacité attendue, il est considéré qu'une révision de la posologie n'est pas justifiée.

Il n'est proposé aucune modification de la posologie, ni chez les poulets ni chez les porcs; il n'y aura donc pas d'augmentation de l'exposition de l'environnement à la doxycycline.

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 les porcs. Des informations complémentaires ont été ajoutées dans le RCP en ce qui concerne les mécanismes de résistance aux tétracyclines en général.

Les données sur la déplétion des résidus chez les poulets qui ont été soumises ont permis d'établir des temps d'attente pour la viande chez les poulets. Un temps d'attente de 3 jours pour la viande de poulet, en cas de traitement de ces derniers par 10 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 4 jours, ainsi qu'un temps d'attente de 12 jours pour la viande, lorsque les poulets sont traités par 20 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 4 jours, peuvent être acceptés.

Lorsque les porcs reçoivent une dose de 12,5 mg d'hyclate de doxycycline/kg de poids corporel/jour pendant 8 jours, un temps d'attente de 4 jours pour la viande assurera la sécurité des consommateurs.

Évaluation du rapport bénéfice / risque

Il est clair qu'il y a une quantité très limitée de données scientifiques disponibles pour justifier les 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'un élément quelconque de pharmacovigilance de risque grave est associé aux posologies actuelles pour les poulets et les porcs, qui peuvent donc être maintenues telles quelles.

Les mises en garde générales et les conseils concernant la résistance antimicrobienne ont été renforcés.

La conclusion finale concernant le rapport bénéfice/risque pour l'utilisation du produit reste positive.

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 recommande 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 Doxyfar 50 % et dénominations associées ([voir annexe I](#)).

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, texte d'etiquette, notice

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Soludox 500 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.
Soludox 433 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets (France uniquement).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gramme de poudre contient:

Principe actif:

Hyclate de doxycycline 500 mg, correspondant à 433 mg de doxycycline
FR: Doxycycline 433 mg, correspondant à 500 mg d'hyclate de doxycycline.

Excipients:

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre à administrer dans l'eau de boisson
Poudre cristalline de couleur jaune

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Porcs et poulets (poulet de chair, poulette, reproducteur).

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Porcs: Traitement des signes cliniques associés à une maladie respiratoire du porc causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* ou *Mycoplasma hyopneumoniae*, sensibles à la doxycycline.

Poulets: Quand une maladie clinique est présente dans le cheptel, utilisé pour réduire la mortalité, la morbidité et les signes cliniques ainsi que pour réduire les lésions provoquées par la pasteurellose due à *Pasteurella multocida* ou pour réduire la morbidité et les lésions dans les infections respiratoires dues à *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
Ne pas administrer aux animaux dont la fonction hépatique est altérée.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Etant donné la variabilité probable (temporelle, géographique) de la sensibilité de la bactérie à la doxycycline, et en particulier la sensibilité de *A. pleuropneumoniae* et *O. rhinotracheale* qui peuvent

varier d'un pays à l'autre, voire d'un élevage à l'autre, il est recommandé de procéder à un échantillonnage bactériologique et à des tests de sensibilité. Il y a lieu de baser l'administration du produit sur la culture et la sensibilité de micro-organismes prélevés sur des animaux malades de l'élevage. Si ce test n'est pas possible, la thérapie sera basée sur les informations épidémiologiques locales (au niveau de la région ou de l'élevage) concernant la sensibilité des bactéries cibles.

Comme il se peut qu'on ne parvienne pas à éradiquer les agents pathogènes cibles, il y a lieu de combiner la médication avec des pratiques de bonne gestion, p. ex. bonne hygiène, ventilation correcte, pas de surpopulation.

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

Les personnes présentant une allergie connue aux antibiotiques de la classe des tétracyclines doivent prendre des précautions particulières pour manipuler ce produit ou la solution médicamenteuse.

Tout contact cutané avec le produit et toute inhalation de particules de poudre doivent être évités pendant la préparation et l'administration de l'eau de boisson médicamenteuse. Portez des gants imperméables (en caoutchouc ou en latex, p.ex.) et un masque antipoussières approprié (p.ex. un demi-masque filtrant conforme à la norme européenne EN 149) pour administrer le produit.

En cas de contact accidentel avec les yeux ou la peau, rincez abondamment la zone touchée à l'eau claire et, en cas d'irritation, demandez conseil à un médecin. Lavez les mains et la peau contaminée immédiatement après avoir manipulé le produit.

Si, après exposition, vous développez des symptômes tels qu'un érythème cutané, consultez un médecin et montrez-lui la présente mise en garde. Un gonflement du visage, des lèvres ou des yeux, ou une difficulté respiratoire sont des symptômes plus sérieux et nécessitent des soins médicaux d'urgence.

Ne pas fumer, manger ou boire pendant l'utilisation du produit.

Prenez les précautions voulues pour ne pas produire de poussière pendant que vous incorporez le produit dans l'eau. Évitez tout contact direct avec la peau et les yeux pendant que vous manipulez le produit afin d'empêcher toute sensibilisation et toute dermatite de contact.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de très rares cas, les tétracyclines peuvent provoquer une photosensibilité et des réactions allergiques. En cas d'effets indésirables suspects, il y a lieu de suspendre le traitement. Informez votre vétérinaire en cas d'effets indésirables non mentionnés.

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

La doxycycline a une faible affinité pour la formation de complexes avec le calcium et des études ont démontré que la doxycycline affecte très faiblement la formation du squelette. Aucun effet négatif n'a été observé dans la volaille après administration de doses thérapeutiques de doxycycline.

En l'absence d'études spécifiques, l'administration du médicament vétérinaire n'est pas recommandée en cas de grossesse ou de lactation.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Ne pas combiner avec des antibiotiques bactéricides, comme les pénicillines ou les céphalosporines.

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

Il est conseillé de maintenir un intervalle de 1-2 heures par rapport à l'administration d'autres produits contenant des cations polyvalents car ces derniers limitent l'absorption des tétracyclines.

La doxycycline renforce l'action des anticoagulants.

La solubilité du médicament dépend du pH et le produit précipite s'il est mélangé dans une solution alcaline.

Ne pas entreposer l'eau de boisson dans des récipients métalliques.

4.9 Posologie et voie d'administration

Administration par voie orale dans l'eau de boisson.

La dose recommandée chez les porcs est de:

12.5 mg d'hyclate de doxycycline (25 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 4 jours consécutifs. En l'absence d'amélioration des signes cliniques durant cette période, il y a lieu de revoir le diagnostic et de modifier le traitement. En cas d'infections sévères, le traitement peut être prolongé pendant un maximum de 8 jours consécutifs sur décision du médecin vétérinaire traitant.

La dose recommandée chez les poulets est de:

10 mg d'hyclate de doxycycline (20 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 3-4 jours consécutifs en cas d'infections causées par *P. multocida* et

20 mg d'hyclate de doxycycline (40 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 3-4 jours consécutifs en cas d'infections causées par *O. rhinotracheale*.

Il est possible de calculer la quantité journalière exacte de médicament en fonction de la posologie à administrer ainsi que du nombre et du poids des animaux à traiter. La formule suivante peut s'utiliser pour calculer la concentration de médicament dans l'eau de boisson:

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

Pour garantir une posologie correcte, il convient de déterminer le poids vif aussi précisément que possible. L'absorption d'eau de boisson médicamenteuse dépend de l'état clinique des porcs/poulets. Il y a lieu d'ajuster la concentration de doxycycline en fonction de cet état pour obtenir la posologie correcte. Il est recommandé d'employer un matériel de pesage correctement calibré en cas d'utilisation partielle des sachets. La quantité journalière doit être ajoutée à l'eau de boisson de manière à ce que toute la médication soit consommée en 24 heures. L'eau de boisson médicamenteuse doit être rafraîchie ou remplacée toutes les 24 heures. Il est recommandé de préparer une pré-solution concentrée – environ 100 grammes de médicament par litre d'eau de boisson – et de la diluer ensuite aux concentrations thérapeutiques si nécessaire. Une autre solution consiste à utiliser la solution concentrée dans un doseur d'eau proportionnel. La solubilité du médicament dépend du pH et le produit peut précipiter si on le mélange à une eau de boisson dure et alcaline. Administrez au moins des concentrations de 200 mg de poudre par litre d'eau de boisson dans les régions où l'eau de boisson est dure et alcaline (dureté supérieure à 10.2 °d et pH supérieur à 8.1). Au cours de la période de traitement, les animaux ne doivent pas avoir accès à des sources d'eau autres que l'eau médicamenteuse.

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

Des surdosages de 1,6 fois la posologie recommandée sur l'étiquetage n'ont pas provoqué de signes cliniques attribuables au traitement. La volaille tolère des surdosages doubles de doxycycline (40 mg/kg) sans le moindre effet clinique.

4.11 Temps d'attente

Porcs:

- Viande et abats: 4 jours

Poulets:

- Viande et abats: 3 jours, après une dose de 10 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

- Viande et abats: 12 jours, après une dose de 20 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

- Œufs: L'administration du produit n'est pas autorisée chez les oiseaux pondeurs dont les œufs sont destinés à la consommation humaine.

Ne pas administrer dans les 4 semaines suivant le début de la période de ponte

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Antibactériens – Tétracycline. Code ATCvet: QJ 01 AA 02

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La doxycycline fait partie des antibiotiques de la famille des tétracyclines. Ces antibiotiques ont un large spectre d'action antimicrobienne, car ils partagent la même structure de base que la naphtalène carboxamide polycyclique.

La doxycycline est avant tout un médicament bactériostatique. Elle exerce son action par inhibition de la synthèse protéique de la cellule bactérienne. L'inhibition de la synthèse protéique bactérienne perturbe toutes les fonctions nécessaires à la survie de la bactérie. Ce sont essentiellement la division cellulaire et la formation de la paroi cellulaire qui sont réduites.

La doxycycline est un antibiotique à large spectre, actif contre un grand nombre d'organismes Gram-positifs et Gram-négatifs, tant aérobies qu'anaérobies, de Mycoplasmes, de Chlamydias et de Rickettsies. En ce qui concerne *Ornithobacterium*, des prélèvements rhinotrachéaux montrent une grande variation de sensibilité d'élévée à basse, selon la région géographique d'où proviennent les isolats.

La résistance des agents pathogènes à la doxycycline peut également varier chez les porcs; en particulier, la sensibilité de *A. pleuropneumoniae* peut être différente d'un pays à l'autre, voire d'un élevage à l'autre. On rapporte généralement quatre mécanismes de résistance aux tétracyclines acquis par les micro-organismes: Une diminution de l'accumulation de tétracyclines (diminution de la perméabilité de la paroi de la cellule bactérienne et efflux actif), protection protéique du ribosome bactérien, inactivation enzymatique des mutations des antibiotiques et de l'ARN ribosomal (empêchant la liaison de la tétracycline au ribosome). La résistance aux tétracyclines est généralement acquise au moyen de plasmides ou d'autres éléments mobiles (par exemple des transposons conjuguatifs). Une résistance croisée entre tétracyclines a également été décrite. Etant donné sa plus grande liposolubilité et sa plus grande facilité à traverser les membranes cellulaires (comparé à la tétracycline), la doxycycline conserve un certain degré d'efficacité contre les micro-organismes qui ont acquis une résistance aux tétracyclines.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

La doxycycline est absorbée dans l'estomac et la première partie du duodénum. En comparaison des tétracyclines plus anciennes, l'absorption de la doxycycline est moins affectée par la présence de cations bivalents dans la nourriture. La biodisponibilité chez les porcs non à jeun est d'environ 21%.

Après administration orale à une posologie de 12.8 mg/kg, les concentrations stabilisées durant le traitement se situent entre une $C_{\min}$ de 0.40 µg/ml en début de matinée et une $C_{\max}$ de 0.87 µg/ml en fin d'après-midi chez les porcs.

Après administration d'hyclate de doxycycline à une posologie effective de 21 mg/kg PV aux poulets, des concentrations plasmatiques moyennes supérieures à 1 µg/ml ont été atteintes dans les 6 heures et ont duré 6 heures après arrêt du traitement. Entre 24 h et 96 h après le début du traitement, les concentrations plasmatiques de doxycycline ont dépassé 2 µg/ml. Après administration d'hyclate de doxycycline à une posologie effective de 10 mg/kg PV, les concentrations plasmatiques stables étaient comprises entre 0.75 et 0.93 µg/g entre 12 et 96 heures après le début du traitement.

La doxycycline étant très liposoluble, elle possède une bonne pénétration tissulaire. Tissus respiratoires: on a signalé des taux plasmatiques de 1,3 (poumons sains), 1,9 (poumons pneumoniques) et 2,3 (muqueuse nasale) pour la doxycycline. La liaison aux protéines plasmatiques est élevée (plus de 90%). La doxycycline est très peu métabolisée. La doxycycline est excrétée principalement avec les fèces.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide tartrique

6.2 Incompatibilités

La solubilité de la doxycycline dépend du pH. Le produit précipite dans une solution alcaline. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments vétérinaires.

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: 9 mois

Durée de conservation après dilution ou reconstitution suivant les instructions: Après reconstitution à l'eau, tout reliquat de produit subsistant après 24 heures doit être éliminé.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation.

Conserver le sachet soigneusement fermé après première ouverture, de façon à protéger le médicament de l'humidité.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Sachets de 100g, 250g, 500g et 1 kg et 10x 100g dans une boîte en carton.

Fabriqués dans un stratifié polyester/polyéthylène/aluminium/polyéthylène ou polyester/polyéthylène/aluminium/ionomère..

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

A compléter au niveau national

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

A compléter au niveau national

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

A compléter au niveau national

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

A compléter au niveau national

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

A compléter au niveau national

**TEXTE
D'ETIQUETTE
SACHETS/SACS UNIQUES**

1x 100g/250g/500g/1kg

**Le texte sera imprimé dans son intégralité sur le sachet/sac unique
Le format utilisé est spécialement conçu pour ce type d'étiquetage**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
=
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
=
NOTICE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Soludox 500 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.

Hyclate de doxycycline

FR: Soludox 433 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.

Doxycycline

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Composition par gramme de médicament

Principe actif:

Hyclate de doxycycline 500 mg, correspondant à 433 mg de doxycycline

FR: Doxycycline 433 mg, correspondant à 500 mg d'hyclate de doxycycline

Excipients

Acide tartrique 500 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre jaune à administrer dans l'eau de boisson.

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

100 g (250 g, 500 g, 1 kg)

5. ESPÈCES CIBLES

Porcs et poulets (poulet de chair, poulette, reproducteur)

6. INDICATION(S)

Porcs: Traitement des signes cliniques associés à une maladie respiratoire du porc causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* ou *Mycoplasma hyopneumoniae*, sensibles à la doxycycline.

Poulets: Quand une maladie clinique est présente dans le cheptel, utilisé pour réduire la mortalité, la morbidité et les signes cliniques ainsi que pour réduire les lésions provoquées par la pasteurellose due à *Pasteurella multocida* ou pour réduire la morbidité et les lésions dans les infections respiratoires dues à *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Ne pas administrer aux animaux dont la fonction hépatique est altérée.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

Dans de très rares cas, les tétracyclines peuvent provoquer une photosensibilité et des réactions allergiques. En cas d'effets indésirables suspects, il y a lieu de suspendre le traitement. Si vous observez des effets indésirables graves ou d'autres effets ne figurant pas dans les présentes informations, veuillez en informer votre vétérinaire ou votre pharmacien.

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

Administration par voie orale dans l'eau de boisson.

La dose recommandée chez les porcs est de:

12.5 mg d'hyclate de doxycycline (25 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 4 jours consécutifs. En l'absence d'amélioration des signes cliniques durant cette période, il y a lieu de revoir le diagnostic et de modifier le traitement. En cas d'infections sévères, le traitement peut être prolongée pendant un maximum de 8 jours consécutifs sur décision du médecin vétérinaire traitant.

La dose recommandée chez les poulets est de:

10 mg d'hyclate de doxycycline (20 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 3-4 jours consécutifs en cas d'infections causées par *P. multocida* et

20 mg d'hyclate de doxycycline (40 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 3-4 jours consécutifs en cas d'infections causées par *O. rhinotracheale*.

Il est possible de calculer la quantité journalière exacte de médicament en fonction de la posologie à administrer ainsi que du nombre et du poids des animaux à traiter. La formule suivante peut s'utiliser pour calculer la concentration de médicament dans l'eau de boisson:

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

Pour garantir une posologie correcte, il convient de déterminer le poids vif aussi précisément que possible. L'absorption d'eau de boisson médicamenteuse dépend de l'état clinique des porcs/poulets. Il y a lieu d'ajuster la concentration de doxycycline en fonction de cet état pour obtenir la posologie correcte. Il est recommandé d'employer un matériel de pesage correctement calibré en cas d'utilisation partielle des sachets. La quantité journalière doit être ajoutée à l'eau de boisson de manière à ce que toute la médication soit consommée en 24 heures. L'eau de boisson médicamenteuse doit être rafraîchie ou remplacée toutes les 24 heures. Il est recommandé de préparer une pré-solution concentrée – environ 100 grammes de médicament par litre d'eau de boisson – et de la diluer ensuite aux concentrations thérapeutiques si nécessaire. Une autre solution consiste à utiliser la solution concentrée dans un doseur d'eau proportionnel. La solubilité du médicament dépend du pH et le produit peut précipiter si on le mélange à une eau de boisson dure et alcaline. Administrez au moins des concentrations de 200 mg de poudre par litre d'eau de boisson dans les régions où l'eau de boisson est dure et alcaline (*dureté supérieure à 10.2 °d et pH supérieur à 8.1*). Au cours de la période de traitement, les animaux ne doivent pas avoir accès à des sources d'eau autres que l'eau médicamenteuse.

10. TEMPS D'ATTENTE

Porcs:

- Viande et abats: 4 jours

Poulets:

- Viande et abats: 3 jours, après une dose de 10 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.
- Viande et abats: 12 jours, après une dose de 20 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.
- Œufs: L'administration du produit n'est pas autorisée chez les oiseaux pondeurs dont les œufs sont destinés à la consommation humaine.

Ne pas administrer dans les 4 semaines suivant le début de la période de ponte.

11. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Etant donné la variabilité probable (temporelle, géographique) de la sensibilité de la bactérie à la doxycycline, et en particulier la sensibilité de *A. pleuropneumoniae* et *O. rhinotracheale* qui peuvent varier d'un pays à l'autre, voire d'un élevage à l'autre, il est recommandé de procéder à un échantillonnage bactériologique et à des tests de sensibilité. Il y a lieu de baser l'administration du produit sur la culture et la sensibilité de micro-organismes prélevés sur des animaux malades de l'élevage. Si ce test n'est pas possible, la thérapie sera basée sur les informations épidémiologiques locales (au niveau de la région ou de l'élevage) concernant la sensibilité des bactéries cibles.

Comme il se peut qu'on ne parvienne pas à éradiquer les agents pathogènes cibles, il y a lieu de combiner la médication avec des pratiques de bonne gestion, p. ex. bonne hygiène, ventilation correcte, pas de surpopulation.

Mises en garde pour la personne qui administre le médicament vétérinaire

Les personnes présentant une allergie connue aux antibiotiques de la classe des tétracyclines doivent prendre des précautions particulières pour manipuler ce produit ou la solution médicamenteuse.

Tout contact cutané avec le produit et toute inhalation de particules de poudre doivent être évités pendant la préparation et l'administration de l'eau de boisson médicamenteuse. Portez des gants imperméables (en caoutchouc ou en latex, p.ex.) et un masque antipoussières approprié (p.ex. un demi-masque filtrant conforme à la norme européenne EN 149) pour administrer le produit.

En cas de contact accidentel avec les yeux ou la peau, rincez abondamment la zone touchée à l'eau claire et, en cas d'irritation, demandez conseil à un médecin. Lavez les mains et la peau contaminée immédiatement après avoir manipulé le produit.

Si, après exposition, vous développez des symptômes tels qu'un érythème cutané, consultez un médecin et montrez-lui la présente mise en garde. Un gonflement du visage, des lèvres ou des yeux, ou une difficulté respiratoire sont des symptômes plus sérieux et nécessitent des soins médicaux d'urgence.

Ne pas fumer, manger ou boire pendant l'utilisation du produit.

Prenez les précautions voulues pour ne pas produire de poussière pendant que vous incorporez le produit dans l'eau. Évitez tout contact direct avec la peau et les yeux pendant que vous manipulez le produit afin d'empêcher toute sensibilisation et toute dermatite de contact.

Utilisation en cas de grossesse ou de lactation

La doxycycline a une faible affinité pour la formation de complexes avec le calcium et des études ont démontré que la doxycycline affecte très faiblement la formation du squelette. Aucun effet négatif n'a été observé dans la volaille après administration de doses thérapeutiques de doxycycline.

En l'absence d'études spécifiques, l'administration du médicament vétérinaire n'est pas recommandée en cas de grossesse ou de lactation.

Interactions médicamenteuses et autres

Ne pas combiner avec des antibiotiques bactéricides comme les pénicillines ou les céphalosporines.

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

Il est conseillé de maintenir un intervalle de 1-2 heures par rapport à l'administration d'autres produits contenant des cations polyvalents car ces derniers limitent l'absorption des tétracyclines.

La doxycycline renforce l'action des anticoagulants.

La solubilité du médicament dépend du pH et le produit précipite s'il est mélangé dans une solution alcaline.

Ne pas entreposer l'eau de boisson dans des récipients métalliques.

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

12. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette après EXP.

13. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de conditions particulières de conservation.

Conserver le sachet soigneusement fermé après première ouverture, de façon à protéger le médicament de l'humidité.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 9 mois.

Durée de conservation après dilution ou reconstitution suivant les instructions: Après reconstitution à l'eau, tout reliquat de produit subsistant après 24 heures doit être éliminé.

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

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

15. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRAIRE» RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, le cas échéant

À usage vétérinaire uniquement.

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire - A compléter au niveau national.

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

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

17. 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

A compléter au niveau national

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

A compléter au niveau national

19. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

20. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

A compléter

21. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Présentations: 100g, 10x 100g, 250g, 500g et 1 kg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

ETIQUETAGE
10x 100 g

**Carton de 10x100 grammes Sachets en alufoil
avec étiquette pour sachets de 100 grammes
et notice**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON de 10 X 100 GRAM uniquement****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Soludox 500 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.

Hyclate de doxycycline

FR: Soludox 433 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.

Doxycycline

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRES INGRÉDIENTS

Composition par gramme de médicament:

Principe actif:

Hyclate de doxycycline 500 mg, correspondant à 433 mg de doxycycline

FR: Doxycycline 433 mg, correspondant à 500 mg d'hyclate de doxycycline

Excipients

Acide tartrique 500 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre jaune à administrer dans l'eau de boisson.

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

10x100 grammes

5. ESPÈCES CIBLES

Porcs et poulets (poulet de chair, poulette, reproducteur).

6. INDICATION(S)

Porcs: Traitement des signes cliniques associés à une maladie respiratoire du porc causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* ou *Mycoplasma hyopneumoniae*, sensibles à la doxycycline.

Poulets: Quand une maladie clinique est présente dans le cheptel, utilisé pour réduire la mortalité, la morbidité et les signes cliniques ainsi que pour réduire les lésions provoquées par la pasteurellose due à *Pasteurella multocida* ou pour réduire la morbidité et les lésions dans les infections respiratoires dues à *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À administrer par voie orale dans l'eau de boisson.

8. TEMPS D'ATTENTE

Porcs:

- Viande et abats: 4 jours

Poulets:

- Viande et abats: 3 jours, après une dose de 10 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

- Viande et abats: 12 jours, après une dose de 20 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

- Œufs: L'administration du produit n'est pas autorisée chez les oiseaux pondeurs dont les œufs sont destinés à la consommation humaine.

Ne pas administrer dans les 4 semaines suivant le début de la période de ponte.

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Lire la notice avant utilisation.

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

Lire la notice avant utilisation.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette après EXP.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de conditions particulières de conservation.

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

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

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

À usage vétérinaire uniquement.

À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire (*ou libellé similaire, question nationale*).

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
--

A compléter au niveau national

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

A compléter au niveau national

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sachets en feuille d'aluminium 100g (conditionnés par 10)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Soludox 500 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.

Hyclate de doxycycline

FR: Soludox 433 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.

Doxycycline

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRES INGRÉDIENTS

Composition par gramme de médicament:

Principe actif:

Hyclate de doxycycline 500 mg, correspondant à 433 mg de doxycycline

FR: Doxycycline 433 mg, correspondant à 500 mg d'hyclate de doxycycline

Excipients

Acide tartrique 500 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre cristalline de couleur jaune à administrer dans l'eau de boisson.

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

100 grammes

5. ESPÈCES CIBLES

Porcs et poulets (poulet de chair, poulette, reproducteur).

6. INDICATION(S)

Porcs: Traitement des signes cliniques associés à une maladie respiratoire du porc causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* ou *Mycoplasma hyopneumoniae*, sensibles à la doxycycline.

Poulets: Quand une maladie clinique est présente dans le cheptel, utilisé pour réduire la mortalité, la morbidité et les signes cliniques ainsi que pour réduire les lésions provoquées par la pasteurellose due à *Pasteurella multocida* ou pour réduire la morbidité et les lésions dans les infections respiratoires dues à *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À administrer par voie orale dans l'eau de boisson.

8. TEMPS D'ATTENTE

Porcs:

- Viande et abats: 4 jours

Poulets:

Poulets:

- Viande et abats: 3 jours, après une dose de 10 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

- Viande et abats: 12 jours, après une dose de 20 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

- Œufs: L'administration du produit n'est pas autorisée chez les oiseaux pondreurs dont les œufs sont destinés à la consommation humaine.

Ne pas administrer dans les 4 semaines suivant le début de la période de ponte.

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Lire la notice avant utilisation.

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

Lire la notice avant utilisation.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette après EXP.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de conditions particulières de conservation.

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

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

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

À usage vétérinaire uniquement.

À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire (*ou libellé similaire, question nationale*).

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
--

A compléter au niveau national

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

A compléter au niveau national

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

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

A compléter au niveau national

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Soludox 500 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.

Hyclate de doxycycline.

FR: Soludox 433 mg/g poudre à administrer dans l'eau de boisson des porcs et des poulets.

Doxycycline

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

Composition par gramme de médicament:

<u>Principe actif:</u>	5
Hyclate de doxycycline	00 mg, correspondant à 433 mg de doxycycline
<i>FR: Doxycycline</i>	<i>433 mg, correspondant à 500 mg d'hyclate de doxycycline</i>
<u>Excipients</u>	
Acide tartrique	500 mg

4. INDICATION(S)

Porcs: Traitement des signes cliniques associés à une maladie respiratoire du porc causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* ou *Mycoplasma hyopneumoniae*, sensibles à la doxycycline.

Poulets: Quand une maladie clinique est présente dans le cheptel, utilisé pour réduire la mortalité, la morbidité et les signes cliniques ainsi que pour réduire les lésions provoquées par la pasteurellose due à *Pasteurella multocida* ou pour réduire la morbidité et les lésions dans les infections respiratoires dues à *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Ne pas administrer aux animaux dont la fonction hépatique est altérée.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Dans de très rares cas, les tétracyclines peuvent provoquer une photosensibilité et des réactions allergiques. En cas d'effets indésirables suspects, il y a lieu de suspendre le traitement. Si vous observez des effets indésirables graves ou d'autres effets ne figurant pas dans les présentes informations, veuillez en informer votre vétérinaire ou votre pharmacien.

7. ESPÈCES CIBLES

Porcs et poulets (poulet de chair, poulette, reproducteur).

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

Administration par voie orale dans l'eau de boisson.

La dose recommandée chez les porcs est de:

12.5 mg d'hyclate de doxycycline (25 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 4 jours consécutifs. En l'absence d'amélioration des signes cliniques durant cette période, il y a lieu de revoir le diagnostic et de modifier le traitement. En cas d'infections sévères, le traitement peut être prolongé pendant un maximum de 8 jours consécutifs sur décision du médecin vétérinaire traitant.

La dose recommandée chez les poulets est de:

10 mg d'hyclate de doxycycline (20 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 3-4 jours consécutifs en cas d'infections causées par *P. multocida* et

20 mg d'hyclate de doxycycline (40 mg de produit) par kg de poids vif par jour pendant 3-4 jours consécutifs en cas d'infections causées par *O. rhinotracheale*.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Il est possible de calculer la quantité journalière exacte de médicament en fonction de la posologie à administrer ainsi que du nombre et du poids des animaux à traiter. La formule suivante peut s'utiliser pour calculer la concentration de médicament dans l'eau de boisson:

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

Pour garantir une posologie correcte, il convient de déterminer le poids vif aussi précisément que possible. L'absorption d'eau de boisson médicamenteuse dépend de l'état clinique des porcs/poulets. Il y a lieu d'ajuster la concentration de doxycycline en fonction de cet état pour obtenir la posologie correcte. Il est recommandé d'employer un matériel de pesage correctement calibré en cas d'utilisation partielle des sachets. La quantité journalière doit être ajoutée à l'eau de boisson de manière à ce que toute la médication soit consommée en 24 heures. L'eau de boisson médicamenteuse doit être rafraîchie ou remplacée toutes les 24 heures. Il est recommandé de préparer une pré-solution concentrée – environ 100 grammes de médicament par litre d'eau de boisson – et de la diluer ensuite aux concentrations thérapeutiques si nécessaire. Une autre solution consiste à utiliser la solution concentrée dans un doseur d'eau proportionnel. La solubilité du médicament dépend du pH et le produit peut précipiter si on le mélange à une eau de boisson dure et alcaline. Administrez au moins des concentrations de 200 mg de poudre par litre d'eau de boisson dans les régions où l'eau de boisson est dure et alcaline (*dureté supérieure à 10.2 °d et pH supérieur à 8.1*). Au cours de la période de traitement, les animaux ne doivent pas avoir accès à des sources d'eau autres que l'eau médicamenteuse.

10. TEMPS D'ATTENTE

Porcs:

- Viande et abats: 4 jours

Poulets:

- Viande et abats: 3 jours, après une dose de 10 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

- Viande et abats: 12 jours, après une dose de 20 mg/kg de poids vif pendant 4 jours.

- Œufs: L'administration du produit n'est pas autorisée chez les oiseaux pondreurs dont les œufs sont destinés à la consommation humaine.

Ne pas administrer dans les 4 semaines suivant le début de la période de ponte.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de conditions particulières de conservation.

Conserver le sachet soigneusement fermé après première ouverture, de façon à protéger le médicament de l'humidité.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 9 mois.

Durée de conservation après dilution ou reconstitution suivant les instructions: Après reconstitution à l'eau, tout reliquat de produit subsistant après 24 heures doit être éliminé.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières d'emploi

(i) Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Etant donné la variabilité probable (temporelle, géographique) de la sensibilité de la bactérie à la doxycycline, et en particulier la sensibilité de *A. pleuropneumoniae* et *O. rhinotracheale* qui peuvent varier d'un pays à l'autre, voire d'un élevage à l'autre, il est recommandé de procéder à un échantillonnage bactériologique et à des tests de sensibilité. Il y a lieu de baser l'administration du produit sur la culture et la sensibilité de micro-organismes prélevés sur des animaux malades de l'élevage. Si ce test n'est pas possible, la thérapie sera basée sur les informations épidémiologiques locales (au niveau de la région ou de l'élevage) concernant la sensibilité des bactéries cibles.

Comme il se peut qu'on ne parvienne pas à éradiquer les agents pathogènes cibles, il y a lieu de combiner la médication avec des pratiques de bonne gestion, p. ex. bonne hygiène, ventilation correcte, pas de surpopulation.

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

Les personnes présentant une allergie connue aux antibiotiques de la classe des tétracyclines doivent prendre des précautions particulières pour manipuler ce produit ou la solution médicamenteuse.

Tout contact cutané avec le produit et toute inhalation de particules de poudre doivent être évités pendant la préparation et l'administration de l'eau de boisson médicamenteuse. Portez des gants imperméables (en caoutchouc ou en latex, p.ex.) et un masque antipoussières approprié (p.ex. un demi-masque filtrant conforme à la norme européenne EN 149) pour administrer le produit.

En cas de contact accidentel avec les yeux ou la peau, rincez abondamment la zone touchée à l'eau claire et, en cas d'irritation, demandez conseil à un médecin. Lavez les mains et la peau contaminée immédiatement après avoir manipulé le produit.

Si, après exposition, vous développez des symptômes tels qu'un érythème cutané, consultez un médecin et montrez-lui la présente mise en garde. Un gonflement du visage, des lèvres ou des yeux, ou une difficulté respiratoire sont des symptômes plus sérieux et nécessitent des soins médicaux d'urgence.

Ne pas fumer, manger ou boire pendant l'utilisation du produit.

Prenez les précautions voulues pour ne pas produire de poussière pendant que vous incorporez le produit dans l'eau. Évitez tout contact direct avec la peau et les yeux pendant que vous manipulez le produit afin d'empêcher toute sensibilisation et toute dermatite de contact.

Utilisation en cas de grossesse ou de lactation

La doxycycline a une faible affinité pour la formation de complexes avec le calcium et des études ont démontré que la doxycycline affecte très faiblement la formation du squelette. Aucun effet négatif n'a été observé dans la volaille après administration de doses thérapeutiques de doxycycline.

En l'absence d'études spécifiques, l'administration du médicament vétérinaire n'est pas recommandée en cas de gravidité ou de lactation.

Interactions médicamenteuses et autres

Ne pas combiner avec des antibiotiques bactéricides comme les pénicillines ou les céphalosporines. L'absorption de la doxycycline peut être réduite en présence de grandes quantités de calcium, de fer, de magnésium ou d'aluminium dans l'alimentation. Ne pas administrer en concomitance avec des antiacides, du kaolin et des préparations ferreuses.

Il est conseillé de maintenir un intervalle de 1-2 heures par rapport à l'administration d'autres produits contenant des cations polyvalents car ces derniers limitent l'absorption des tétracyclines.

La doxycycline renforce l'action des anticoagulants.

La solubilité du médicament dépend du pH et le produit précipite s'il est mélangé dans une solution alcaline.

Ne pas entreposer l'eau de boisson dans des récipients métalliques.

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

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

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

A compléter au niveau national

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Présentations: 100g, 10x100g, 250g, 500g et 1 kg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.