

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration, et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Belgique	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Belgique	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Croatie	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Croatie	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxycycline	250 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
République tchèque	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
République tchèque	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Danemark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Danemark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
France	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
France	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
France	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxycycline	250 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Allemagne	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Grèce	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Grèce	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Grèce	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxycycline	250 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Irlande	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Italie	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Italie	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Italie	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doxycycline	250 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Lithuanie	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletés	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Lithuanie	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletés	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Luxembourg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Luxembourg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Malte	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Malte	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Norvège	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Norvège	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxycycline	250 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Roumanie	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Roumanie	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Roumanie	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxycycline	250 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
République slovaque	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
République slovaque	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Espagne	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spain	Ronaxan 20 mg comprimidos	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Espagne	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spain	Ronaxan 100 mg comprimidos	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Suède	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Suède	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Pays-Bas	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale
Royaume-Uni (Irlande du Nord) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Comprimés	Chiens	Voie orale
Royaume-Uni (Irlande du Nord) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Comprimés	Chats et chiens	Voie orale

¹ Pour le Royaume-Uni, à compter du 1er janvier 2021, le droit de l'UE s'applique uniquement au territoire de l'Irlande du Nord (NI) dans la mesure prévue dans le protocole sur l'Irlande/NI.

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 Ronaxan et des dénominations associées (voir Annexe I)

1. Introduction

Ronaxan et ses dénominations associées se présentent sous la forme de comprimés contenant 20 mg, 100 mg ou 250 mg d'hyclate de doxycycline en tant que principe actif. La doxycycline est une cycline de deuxième génération à large spectre, appartenant à la famille des tétracyclines. Elle est active contre un grand nombre d'agents pathogènes Gram positifs et Gram négatifs, y compris des souches résistantes aux tétracyclines de première génération.

Le 12 août 2019, l'Allemagne a envoyé une notification de saisine au titre de l'article 34, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE à l'Agence européenne des médicaments (l'Agence) pour Ronaxan et ses dénominations associées. L'Allemagne a soumis la question en raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres de l'UE qui ont conduit à des différences dans les informations sur le produit pour Ronaxan et les dénominations associées.

Les principaux domaines de désaccord dans les informations sur le produit existantes portent sur les espèces cibles, les indications et la posologie.

Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a été invité à rendre un avis sur cette question et à harmoniser les informations sur le produit pour Ronaxan et les dénominations associées.

2. Examen des données disponibles

La présente saisine concerne les comprimés de Ronaxan 20 mg, 100 mg et 250 mg.

Rubrique 4.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) Espèces cibles

Pour les comprimés de Ronaxan 20 mg, tous les produits concernés ont été autorisés pour les espèces cibles «chiens et chats», mais il existait de légères différences de libellé pour l'espèce cible «chiens». Par conséquent, l'harmonisation des espèces cibles «chiens et chats» a été jugée acceptable.

Pour les comprimés de Ronaxan 100 mg, l'harmonisation en faveur de «chiens et chats» représentait une extension de l'espèce cible «chats» dans certains États membres. Étant donné que l'utilisation de Ronaxan chez les chats est autorisée depuis longtemps sans qu'il n'y ait d'inquiétude concernant le manque d'efficacité ou de sécurité d'après les données de pharmacovigilance, cette harmonisation a également été considérée comme étant acceptable.

L'utilisation des comprimés de Ronaxan 250 mg a été autorisée chez les chiens pour tous les produits concernés par cette saisine et aucune modification n'a donc été proposée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), étant donné qu'elle était déjà harmonisée.

Rubrique 4.2 du RCP Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Indication pour les infections respiratoires

L'indication proposée pour les chiens était la suivante: «*Pour le traitement des infections aiguës et chroniques des voies respiratoires supérieures et des pathologies respiratoires canines, y compris les rhinites, amygdalites et bronchites associées à Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*»

L'indication proposée pour les chats était la suivante: «*Pour le traitement des infections aiguës et chroniques des voies respiratoires supérieures, y compris les rhinites, amygdalites et bronchites associées à Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*»

À l'appui de l'indication proposée pour les infections respiratoires, le titulaire de l'AMM a fait référence aux données relatives à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de doxycycline pour les agents pathogènes cibles, aux données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), y compris à une nouvelle analyse incluse dans le rapport d'expert du titulaire de l'AMM, et aux données cliniques présentées dans les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché et dans la littérature publiée.

Des données de sensibilité ont été extraites des programmes de pharmacovigilance en France (rapports Resapath)² et en Allemagne (rapports BVL)³, ainsi que des études Compath II (Morrissey, *et al* 2016⁴) et III menées par le Centre européen d'études pour la santé animale (CESA), incluant des données provenant de jusqu'à 12 pays européens. Ces dernières ont été considérées comme les données les plus pertinentes, car elles incluaient les distributions de CMI dans plusieurs pays.

Il n'y a pas de seuils cliniques établis pour *Pasteurella* spp. et *Bordetella bronchiseptica* chez les chats et les chiens, mais par rapport aux valeurs seuils épidémiologiques provisoires de 1 µg/ml chez *Pasteurella multocida* pour la doxycycline et aux valeurs seuils épidémiologiques de 1 µg/ml chez *Bordetella bronchiseptica* pour la tétracycline mises à disposition par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens, les CMI présentées pour les isolats de chiens et de chats atteints de maladie respiratoire collectés au cours des 5 dernières années étaient représentatives de la population de type sauvage (CMI₉₀ généralement ≤ 0,25 µg/ml pour *Pasteurella* spp. et *P. multocida* et ≤ 1 µg/ml pour *Bordetella bronchiseptica*). De même, aucune tendance significativement à la baisse n'a été relevée pour la sensibilité dans le temps sur la base des données comparatives relatives à la CMI provenant de l'étude Compath II (données de 2013-2014), de l'étude Compath III (données de 2017-2018), des rapports Resapath annuels de 2013 à 2018² et des rapports BVL de 2006/2007 à 2018.

Selon la nouvelle analyse PK/PD présentée par le titulaire de l'AMM, la dose recommandée permettrait de traiter les bactéries cibles présentant une CMI inférieure à 0,03 µg/ml chez les chats et inférieure à 0,125 µg/ml chez les chiens. En utilisant ces seuils, l'efficacité du traitement ne serait que partielle vis-à-vis des agents pathogènes cibles chez les chiens (les données de l'étude Compath III indiquent que chez 68% de *B. bronchiseptica* et 82% de *Pasteurella* spp. provenant de chiens présentant des infections respiratoires, la CMI était inférieure à 0,125 µg/ml) et ne serait pas étayée chez les chats (les données de l'étude Compath III indiquent que chez les chats atteints d'infections respiratoires, aucun isolat de *Pasteurella* spp. ne présentait une CMI inférieure à 0,03 µg/ml). Ces conclusions ont été considérées comme préoccupantes. Toutefois, il a également été reconnu que certaines caractéristiques spécifiques des voies respiratoires pourraient ne pas être prises en compte dans l'analyse PK/PD, telles que des concentrations potentiellement plus élevées du médicament dans le

² Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2013 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2014 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2015 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2016 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2017 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2018 annual report. ANSES

³ GERM-Vet: German Resistance Monitoring 2011/2012 (2015). Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), Berlin, Germany.

GERM-Vet (2017) German resistance monitoring. Berichte zur Resistenzmonitoringstudie 2014 und 2015. BVL-Report 11.5 Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL).

⁴ Morrissey I. *et al* (2016). Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial pathogens isolated from respiratory tract infections in dogs and cats across Europe: ComPath results. *Veterinary microbiology*. 2016 Aug 15; 191:44-51.

liquide présent au niveau de la muqueuse épithéliale, comme cela a été montré pour la tigécycline, représentative de la classe des tétracyclines, chez l'homme (Rodvold, *et al* 2017)⁵.

Les études cliniques menées pour Ronaxan dans le cadre des demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché et qui sont pertinentes pour l'indication respiratoire comprenaient 14 essais non contrôlés réalisés en 1984 et 1985, incluant 31 chiens et 101 chats considérés comme des patients ambulatoires par des cabinets de différents praticiens experts ou par les écoles vétérinaires nationales de Nantes et de Toulouse, ainsi qu'un essai comparatif dans lequel des chats et des chiens ont été traités soit par Ronaxan, soit par amoxicilline. Les animaux ont été traités par une dose quotidienne de 10 mg par kg de poids corporel (pc) pendant 3 à 30 jours. Un taux global de guérison de 85% a été rapporté, avec une nette amélioration chez 13% de patients et un taux d'échec de 2%. Cependant, les preuves d'efficacité apportées par ces essais ont été jugées comme limitées en raison des lacunes dans la conception des études (absence de groupe témoin, critères d'inclusion/exclusion des animaux étudiés et critères d'évaluation de l'efficacité mal définis, absence de diagnostic bactériologique et durée de traitement non uniforme).

Le titulaire de l'AMM s'est également référé à la littérature publiée^{6, 7, 8, 9, 10, 11}. Sur les six références citées, aucune ne contenait de données relatives à l'efficacité clinique considérées comme pertinentes pour l'indication proposée. Cependant, il a été reconnu que la littérature fournie justifiait l'utilisation de tétracyclines dans le traitement des maladies des voies respiratoires chez les chiens et les chats. Ce dernier point a également été confirmé par la Société internationale des maladies infectieuses chez les animaux de compagnie (ISCAID), qui recommande l'utilisation de doxycycline (à la dose proposée de 10 mg par kg de poids corporel) comme traitement de première intention contre les infections bactériennes aiguës et chroniques des voies respiratoires supérieures chez les chats et les chiens (Lappin *et al.* 2017)¹².

Bien que les données d'efficacité fournies aient été considérées comme limitées, le CVMP a estimé que, dans le cadre d'une saisine au titre de l'article 34, une indication peut être conservée sur la base d'un usage bien établi ainsi que d'un manque de preuves faisant état d'un risque, comme de nouvelles informations de pharmacovigilance en rapport avec une suspicion de manque d'efficacité escomptée. Ronaxan a été approuvé pour le traitement des infections respiratoires chez les chats et les chiens dans tous les États membres où il est autorisé, avec un taux global rapporté de suspicion de manque d'efficacité de 0,02 animal touché pour 10 000 animaux traités, sur la base des données de pharmacovigilance recueillies entre le 1er janvier 1999 et le 31 octobre 2020. En outre, il a été reconnu dans les lignes directrices internationales relatives à l'utilisation des antimicrobiens que, à la dose proposée, la doxycycline est recommandée en tant que traitement de première intention des infections des voies respiratoires chez les chiens et les chats (Lappin *et al* 2017)¹². Sur cette base, il a été conclu que l'indication pour le traitement des infections respiratoires pour les deux espèces cibles pouvait être acceptée.

L'indication harmonisée proposée par le titulaire de l'AMM n'a toutefois pas été jugée pleinement appropriée pour les raisons suivantes:

⁵ Rodvold KA, Hope WW, Boyd SE. Considerations for effect site pharmacokinetics to estimate drug exposure: concentrations of antibiotics in the lung. *Current Opinion in Pharmacology*. 2017 Oct 1;36:114-23.

⁶ Barragry TB (1994). *Veterinary drug therapy*, Lea & Febiger.

⁷ Jameson PH *et al* (1995). Comparison of clinical signs, diagnostic findings, organisms isolated, and clinical outcome in dogs with bacterial pneumonia: 93 cases (1986-1991), *JAVMA*, 206, 2, 206-209.

⁸ Arpaillange C. *et al* (2001). Traitement de la toux chez le chien et le chat, *Le nouveau praticien vétérinaire*. 183, 21-22 (French - translated).

⁹ Merton (2001). *Small animal clinical pharmacology and therapeutics* (Book), W.B. Saunders Company.

¹⁰ Watson ADJ *et al* (2001). Systemic antibacterial drug use in dogs in Australia, *Aus. Vet. J.*, 2001, 79, 11, 740- 746.

¹¹ Carter *et al* (2003). A concise guide to infectious and parasitic diseases of dogs and cats. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New-York, USA.

¹² Lappin MR, *et al.* (2017). Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J Vet Intern Med.* 2017 Mar;31(2):279-294.

Ni l'indication relative à la toux du chenil, ni celle relative à la bronchite n'ont été incluses dans aucun RCP autorisé au niveau national. Ces ajouts n'ont pas pu être acceptés, étant donné qu'une saisine au titre de l'article 34 vise à harmoniser les différences entre les informations sur le produit dans les différents États membres et qu'il n'est donc pas possible d'ajouter de nouvelles indications qui n'étaient auparavant autorisées dans aucun État membre.

L'indication harmonisée proposée incluait des infections aiguës et chroniques des voies respiratoires supérieures. Étant donné qu'aucune distinction n'a été faite entre les infections aiguës et chroniques dans la majorité des RCP autorisés aux niveaux nationaux, la proposition d'élargir l'indication pour identifier spécifiquement les infections respiratoires aiguës et chroniques n'a pas été jugée appropriée.

Étant donné qu'une indication contre *Pasteurella* spp. a été proposée, une indication distincte contre *P. multocida* n'a pas été jugée nécessaire.

La suppression suggérée des infections des voies respiratoires inférieures a été considérée comme discutable, étant donné que le traitement antimicrobien des infections respiratoires est souvent indiqué uniquement lorsque l'infection affecte les voies respiratoires inférieures.

Sur la base des éléments ci-dessus, le CVMP a approuvé l'indication suivante pour les deux espèces cibles dans le RCP harmonisé: «*Pour le traitement des infections des voies respiratoires, y compris les rhinites, amygdalites et bronchopneumonies dues à Bordetella bronchiseptica et Pasteurella spp. sensibles à la doxycycline*».

Indication pour les infections cutanées

L'indication proposée pour les chiens était la suivante: «*Pour le traitement des infections cutanées superficielles aiguës et subaiguës, y compris la dermatite purulente, associées à Staphylococcus spp.*»

L'indication proposée pour les chats était la suivante: «*Pour le traitement des infections cutanées superficielles aiguës et subaiguës, y compris la dermatite purulente, associées à Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp.*»

À l'appui des indications proposées pour les infections cutanées, le titulaire de l'AMM s'est référé à des données relatives à la CMI de la doxycycline pour les agents pathogènes cibles, à des données PK/PD et à des données cliniques présentées dans les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché et dans la littérature publiée.

Les données relatives à la sensibilité ont principalement été tirées de l'étude Compath III menée par le groupe CEESA, avec des données provenant de jusqu'à 12 pays européens, mais aussi de programmes de surveillance français (rapports Resapath 2013-2018)².

Pour les staphylocoques chez le chien, le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) a défini les valeurs seuils pour la doxycycline contre les infections de la peau et des tissus mous dues à *Staphylococcus pseudintermedius* comme suit: $\leq 0,125$ µg/ml pour les bactéries sensibles, 0,25 pour les bactéries intermédiaires et $\geq 0,5$ pour les bactéries résistantes. Sur la base de ces valeurs seuils, 40,5 % des isolats du groupe *S. intermedius* présentés dans l'étude Compath III (n=440) ont été considérés comme résistants. Ce niveau élevé de résistance a également été confirmé par des données publiées en France (Ganiere *et al.*, 2005)¹³ et au Danemark (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴, indiquant une proportion de résistance de *S. pseudintermedius* chez le chien de 46 % (n=50 au total) et d'environ 40 % (n=93 au total) respectivement (données basées sur des isolats collectés entre 2002 et 2012).

¹³ Ganiere JP, Medaille C, Mangion C. (2005). Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*. 2005 Feb;52(1):25-31.

¹⁴ Maaland MG, Papich MG, Turnidge J, Guardabassi L, (2013). Pharmacodynamics of doxycycline and tetracycline against *Staphylococcus pseudintermedius*: proposal of canine-specific breakpoints for doxycycline. *Journal of clinical microbiology*. 2013 Aug 21;JCM-01498.

Selon les données de Resapath relatives à *S. pseudintermedius* provenant d'infections de la peau et des tissus mous chez le chien, la proportion de souches classées comme sensibles est passée de 90 % (n=58) en 2017 à 60 % (n=62) en 2018.

Pour les chats, les CMI pour *P. multocida* et *Pasteurella* spp. provenant d'infections cutanées étaient similaires à celles rapportées pour les infections respiratoires (CMI₅₀ = 0,12 µg/ml et CMI₉₀ = 0,25 µg/ml). Les CMI₅₀ et CMI₉₀ déclarées pour les staphylocoques étaient de 0,06 µg/ml et 0,5 µg/ml pour *S. aureus* (n=48), de 0,06 µg/ml et 0,25 µg/ml pour *S. felis* (n=33) et les staphylocoques à coagulase négative (n=44), et de 0,06 µg/ml et 4 µg/ml pour le groupe *S. intermedius* (n=24). Il n'y a pas de valeurs seuils disponibles pour les chats, mais sur la base de l'analyse PK/PD fournie, la dose recommandée permettrait de traiter les bactéries cibles présentant une CMI inférieure à 0,03 µg/ml chez les chats. L'utilisation de ce seuil n'a pas permis d'étayer l'efficacité du traitement chez les chats.

Les études cliniques réalisées pour Ronaxan dans le cadre des demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché incluaient 43 chiens traités pour une pyodermite ou «pseudopyodermite» et 22 chiens et 10 chats traités pour des abcès, fistules ou plaies infectées. La durée du traitement oscillait entre 5 et 20 jours. Le taux de réponse était de 56 % pour la pyodermite et de 69 % pour les abcès, les fistules ou les plaies infectées. Les données étayant l'efficacité pour les indications proposées, obtenues à partir de ces essais, ont été jugées comme très limitées en raison de lacunes dans la conception des études (absence de groupe témoin, critères d'inclusion/exclusion des animaux étudiés et critères d'évaluation de l'efficacité mal définis, absence de diagnostic bactériologique et durée de traitement non uniforme). De plus, aucun chat présentant une pyodermite n'a été inclus et le taux de réponse au traitement de la pyodermite canine a été considéré comme faible.

Le titulaire de l'AMM s'est également référé à la littérature publiée, mais aucune des quatre références citées ne contenait de données d'efficacité clinique pertinentes pour l'indication proposée. Il a également été noté que les lignes directrices de l'ISCAID pour la folliculite bactérienne superficielle chez le chien (Hillier *et al*, 2014)¹⁵ ne recommandent pas la doxycycline comme traitement de première intention, mais comme option thérapeutique de deuxième intention. En outre, la durée de traitement recommandée dans les lignes directrices susmentionnées pour la pyodermite canine superficielle est considérablement plus longue que celle autorisée pour Ronaxan dans le traitement des infections cutanées (à savoir, 21 jours contre 5 à 10 jours).

Ronaxan n'était pas approuvé pour le traitement des infections cutanées dans la majorité des États membres dans lesquels le produit est autorisé. Pour les chiens, les données de sensibilité ont montré que la résistance à la doxycycline chez le principal agent pathogène cible est courante (40,5 % pour le groupe *S. pseudintermedius*) et répandue en Europe. Les données cliniques étayant l'efficacité pour l'indication proposée étaient insuffisantes; en outre, il existait une incertitude quant à la question de savoir si la durée de traitement autorisée serait suffisante. Pour les chats, l'indication cutanée proposée n'était pas étayée par les données PK/PD fournies et les données cliniques pertinentes pour l'indication proposée faisaient défaut. L'efficacité de Ronaxan à la posologie proposée pour l'indication proposée chez les chiens et les chats a été estimée comme insuffisamment étayée, ce qui a été considéré comme une source d'inquiétude particulière pour un antimicrobien, compte tenu du risque de développement d'une résistance. Sur cette base, le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque pour les indications cutanées proposées chez les chiens et les chats est négatif et que ces indications doivent être omises.

¹⁵ Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt E, et al. (2014). Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Veterinary Dermatology*. 2014 Jun;25(3):163-e43.

Indication pour l'ehrlichiose

Le traitement de la maladie vectorielle associée à *Ehrlichia canis* a été autorisé dans plusieurs États membres et son approbation était fondée sur des données issues de la littérature scientifique.

À l'appui de l'indication pour le traitement de la maladie vectorielle associée à *E. canis* chez les chiens, le titulaire de l'AMM s'est référé à des données d'efficacité issues de la littérature publiée, incluant des infections expérimentales et naturelles. Huit rapports étaient disponibles concernant des chiens infectés expérimentalement par *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Les groupes étaient généralement de petite taille et les calendriers de traitement variaient d'une étude à l'autre. La posologie proposée pour le traitement par doxycycline a été utilisée dans seulement deux de ces rapports. Dans ces deux études, 8 chiens sur 10 et 4 chiens sur 5, respectivement, ont été guéris [vérifié au moyen d'une analyse PCR (amplification en chaîne par polymérase) négative]. Dans les autres études, la doxycycline a été administrée à des doses plus faibles, divisée en deux doses quotidiennes, ou administrée sur une période plus courte. Aucun groupe témoin n'a été inclus dans ces études expérimentales.

En raison des lacunes dans la conception et les rapports de l'étude, ces études expérimentales ont été considérées comme étayant uniquement l'indication proposée pour le traitement de la maladie vectorielle associée à *E. canis* chez les chiens. Néanmoins, l'état des chiens présentant des signes cliniques d'ehrlichiose monocyttaire canine (EMC) dans ces études expérimentales a semblé s'améliorer du point de vue clinique dans les quelques jours suivant le début du traitement par doxycycline.

Quatre rapports d'études menées sur des chiens naturellement infectés ont été présentés. Dans une de ces études [Breitschwerdt *et al.* (1998b)²⁴], le traitement par doxycycline a semblé guérir les quatre chiens infectés par *E. canis* (vérifié par analyse PCR négative). Cependant, les résultats PCR ont montré qu'un chien est redevenu positif à 6 mois de suivi; une réinfection n'a pas pu être exclue. Dans cette étude, les chiens semblaient répondre au traitement sur le plan clinique.

Dans une autre étude [Sainz *et al.* (2000)]²⁵, le diagnostic a été établi sur la base d'une sérologie, ce qui a été considéré comme une lacune car le diagnostic n'a pas été confirmé par PCR et il est connu que les espèces *Ehrlichia* spp. présentent une réactivité croisée sur la sérologie; une infection par des espèces autres que *E. canis* n'a donc pas pu être exclue. 32 des 93 chiens inclus ont été traités par doxycycline à la dose proposée. L'état des chiens présentant des signes non spécifiques s'est généralement amélioré en peu de temps (1 à 2 jours) et la numération plaquettaire est revenue à la normale. Aucune donnée sur la clairance d'*E. canis* n'a été présentée.

¹⁶ Iqbal *et al.* (1994). Reisolation of *Ehrlichia canis* from blood and Tissues of dogs after Doxycycline Treatment. *Journal of clinical microbiology* 32, 1644-1649.

¹⁷ Breitschwerdt E., Hegarty B., Hancock S. (1998). Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two *Ehrlichia canis* strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 42, 362-368.

¹⁸ Harrus *et al.* (1998). Therapeutic Effect of Doxycycline in Experimental Subclinical Canine Monocytic Ehrlichiosis: Evaluation of a 6-Week Course. *Journal of clinical microbiology* 36, 2140-2142.

¹⁹ Eddlestone *et al.* (2007). Doxycycline Clearance of Experimentally Induced Chronic *Ehrlichia canis* Infection in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21(6), 1237-1242.

²⁰ Gaunt S. *et al.* (2010). Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings. *Parasites & Vectors* 3, 10.

²¹ Harrus *et al.* (2004). Comparison of Simultaneous Splenic Sample PCR with Blood Sample PCR for Diagnosis and Treatment of Experimental *Ehrlichia canis* Infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48, 4488- 4490.

²² McClure J *et al.* (2010). Efficacy of a Doxycycline Treatment Regimen Initiated during Three Different Phases of Experimental Ehrlichiosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54(12), 5012-5020.

²³ Fourie *et al.* (2015). The efficacy of a generic doxycycline tablet in the treatment of canine monocytic ehrlichiosis *Journal of the South African Veterinary Association* 86(1), 1193.

²⁴ Breitschwerdt, E., Hegarty, B., Hancock, S. (1998-bis). Sequential Evaluation of Dogs Naturally Infected with *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia ewingii*, or *Bartonella vinsonii*. *Journal of clinical microbiology* 36, 2645-2651.

²⁵ Sainz A., Tesouro M., Amusatogui I., Rodríguez F., Mazzucchelli F., Rodríguez M. (2000). Prospective Comparative Study of 3 Treatment Protocols Using Doxycycline or Imidocarb Dipropionate in Dogs with Naturally Occurring Ehrlichiosis *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14(2), 134-139.

La troisième étude [Van der Krogt (2010)²⁶] portait sur 50 chiens suspectés d'avoir été infectés par *E. canis* sur l'île de Curaçao. Le diagnostic a été établi sur la base de signes cliniques, d'une hématologie et/ou d'un test rapide des anticorps anti-immunoglobuline G. Tous les individus inclus n'ont donc pas été confirmés comme présentant effectivement une infection par *E. canis*. Les chiens ont été traités par doxycycline (5 à 10 mg par kg de poids corporel par jour) pendant une période d'une à trois semaines. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée de cette étude en raison d'incertitudes concernant le diagnostic et les durées de traitement à la lumière des résultats (très peu de chiens étaient disponibles pour les analyses de suivi).

Le quatrième rapport [Villaescusa *et al.* (2015)]²⁷ incluait 20 chiens atteints d'EMC, naturellement infectés par *E. canis*. Le diagnostic était fondé sur les signes cliniques et la sérologie ou l'analyse PCR. Les chiens ont été traités selon la posologie proposée et la majorité se sont rétablis d'un point de vue clinique.

Globalement, les données de la littérature citées par le titulaire de l'AMM ont étayé de manière limitée l'indication proposée pour *E. canis* chez les chiens. Les données de sensibilité pertinentes faisaient défaut et il n'y avait pas d'essais cliniques contrôlés disponibles à l'appui de l'indication. Quelques séries de cas disponibles semblaient indiquer une amélioration clinique chez les chiens atteints d'EMC aiguë ou subclinique traités par doxycycline à la dose proposée. Toutefois, le CVMP a reconnu que Ronaxan a été indiqué pour le traitement des infections à *E. canis* dans plusieurs États membres, sans qu'aucune inquiétude n'ait été soulevée quant à un manque d'efficacité signalé. Par conséquent, le CVMP a conclu que l'indication pour le traitement de l'ehrlichiose canine causée par *Ehrlichia canis* chez les chiens était acceptable pour le RCP harmonisé.

À l'appui de l'indication pour le traitement de la maladie vectorielle associée à *E. canis* chez les chats, le titulaire de l'AMM s'est référé à des données d'efficacité issues de la littérature scientifique, notamment de sept rapports^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Trois de ces rapports étaient des études de cas ou de petites séries de cas portant sur des chats atteints d'ehrlichiose granulocytaire causée par *Anaplasma phagocytophilum* et n'ont donc pas été considérés comme pertinents. Parmi ces rapports, il y avait deux articles de synthèse qui ne contenaient aucune donnée relevant de la propriété exclusive du demandeur. Deux rapports ont été retenus pour étayer l'indication proposée.

La publication de Beaufils (1999)²⁸ décrit une étude incluant 11 chats présentant des signes cliniques et une sérologie positive pour *E. canis*. Sept chats ont été traités par doxycycline. Les chats ont été guéris d'un point de vue clinique après quelques jours de traitement. On sait que les anticorps contre les infections à Rickettsies peuvent être détectés par méthode immuno-enzymatique (ELISA), mais qu'*E. canis* peut présenter une réaction croisée avec d'autres espèces d'*Ehrlichia*. Aucun cas n'a été confirmé par PCR dans cette étude, ce qui est considéré comme une lacune.

Dans la publication de Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹, trois chats naturellement infectés par *E. canis* (souches des États-Unis) et traités par doxycycline ont été inclus. Tous les chats étaient négatifs pour

²⁶ Van der Krogt J. (2010). Ehrlichia canis infections on the island of Curaçao – An overview of the clinical picture and current diagnostics & therapies. Research report. 21 pages.

²⁷ Villaescusa A., García-Sancho M., Rodríguez-Franco F., Tesouro M., Sainz Á. (2015). Effects of doxycycline on haematology, blood chemistry and peripheral blood lymphocyte subsets of healthy dogs and dogs naturally infected with Ehrlichia canis. The Veterinary Journal 204(3), 263-268.

²⁸ Beaufils J., Martin-Granel J., Jumelle P., Barbault-Jumelle M. (1999). Ehrlichiose probable chez le chat : étude rétrospective sur 21 cas. Pratique médicale et chirurgicale de l'Animal de compagnie 34, 587-596 (French - translated).

²⁹ Breitschwerdt E., Abrams-Ogg A., Lappin M., Bienzle D., Jancok S., Cowan, *et al.* (2002). Molecular evidence supporting Ehrlichia canis-like infection in cats. Journal of veterinary internal medicine 16, 642-649.

³⁰ Björnsdóttir *et al.* (1999). Feline granulocytic ehrlichiosis - a report of a new clinical entity and characterisation of the infectious agent Journal of Small Animal Practice 40(1), 20-24.

³¹ Tarello W. (2002). Granulocytic Ehrlichia-like bodies in a cat with chronic oral disease: case report. Revue de Médecine Vétérinaire 153(6), 401-406.

³² Tarello W (2005). Microscopic and clinical evidence for Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum infection in Italian cats. Veterinary Record 156(24), 772.

³³ Lobetti R. (2017). Tick-Borne Diseases of the Cat. Advances in Small Animal Medicine and Surgery 30(11), 1-3.

les anticorps spécifiques à *E. canis*, mais l'infection par l'organisme de type *E. canis* a été confirmée par PCR. Les chats ont été traités par doxycycline à des doses plus élevées que celles actuellement proposées. Tous les chats ont reçu des traitements concomitants, dont la prednisolone, qui peuvent influencer sur les résultats. L'état clinique des chats s'est amélioré quelques jours après le début du traitement.

Les données présentées par le titulaire de l'AMM n'ont apporté que des preuves très limitées en faveur de l'indication proposée pour le traitement de l'infection par *E. canis* chez les chats. Aucune donnée PK ou PD pertinente n'était disponible pour justifier la dose et démontrer l'efficacité et aucun essai clinique contrôlé n'était disponible pour étayer l'indication, qui s'appuyait sur un nombre très limité de cas signalés. Un seul signalement, incluant 11 chats, comprenait des données en provenance d'Europe, et les diagnostics ont été établis uniquement sur la base de la sérologie. Par conséquent, une réaction croisée avec d'autres *Ehrlichia* spp. n'a pas pu être exclue. La guérison bactériologique après le traitement est incertaine et n'est probablement pas complète chez tous les chats traités. En raison de ces irrégularités, le CVMP a conclu que l'indication relative à l'ehrlichiose féline devait être omise.

Rubrique 4.3 du RCP Contre-indications

Le titulaire de l'AMM a suggéré une liste de contre-indications (hypersensibilité, insuffisance rénale ou hépatique, maladies s'associant à des vomissements ou à une dysphagie, photosensibilité connue, utilisation chez les chiots et chatons avant que l'émail dentaire ne soit entièrement formé) qui étaient toutes incluses dans les RCP approuvés. Le CVMP a jugé la liste des contre-indications comme acceptable, avec des ajustements mineurs conformes au dernier modèle QRD.

Section 4.4 du RCP Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Le titulaire de l'AMM a proposé d'inclure une mise en garde spéciale au RCP harmonisé, relative aux recommandations concernant le traitement d'*E. canis*, notamment une mention sur la nécessité de traiter l'ehrlichiose sévère ou chronique pendant une durée supérieure à 28 jours. Le texte était dérivé de différentes rubriques de RCP déjà approuvés et le CVMP l'a accepté avec des modifications mineures.

Rubrique 4.5 du RCP Précautions particulières d'emploi

La recommandation d'administrer les comprimés avec de la nourriture pour éviter les vomissements, suggérée par le titulaire de l'AMM et déjà présente dans les RCP de la plupart des États membres, a été jugée acceptable.

Une mention indiquant que l'utilisation de tétracyclines pendant la période de développement dentaire peut entraîner une décoloration des dents a été considérée comme acceptable.

Des mises en garde concernant la résistance antimicrobienne ont été introduites, conformément aux recommandations figurant dans les lignes directrices du CVMP relatives aux RCP des médicaments vétérinaires contenant des substances antimicrobiennes (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Le texte proposé par le titulaire de l'AMM pour les «*Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux*» a été révisé conformément aux lignes directrices du CVMP relatives à la sécurité de l'utilisateur pour les médicaments vétérinaires et au dernier modèle QRD. Ce texte a été étendu de manière à inclure des informations sur le risque de sensibilisation croisée et sur les effets indésirables potentiels liés à une ingestion accidentelle.

Rubrique 4.6 du RCP Effets indésirables (fréquence et gravité)

³⁴ CVMP guideline on the SPC for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1) - [link](#)

Les effets indésirables pertinents mentionnés dans les RCP autorisés au niveau national ont été inclus. La fréquence «très rare» a été acceptée pour les effets indésirables gastro-intestinaux, sur la base des données de pharmacovigilance recueillies après la mise sur le marché. En l'absence de données provenant d'études cliniques solides, le CVMP a conclu que les données de pharmacovigilance permettraient de déduire une fréquence plus représentative, étant donné l'utilisation étendue du produit depuis son autorisation.

Rubrique 4.7 du RCP Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Conformément aux RCP précédemment approuvés, le titulaire de l'AMM a suggéré de ne pas recommander l'utilisation de Ronaxan pendant la gestation. Cette proposition a été soutenue par le CVMP.

Rubrique 4.8 du RCP Interactions

Il a été suggéré d'inclure la carbamazépine en plus des barbituriques et de la phénytoïne au paragraphe sur les interactions avec les médicaments antiépileptiques. En outre, il a été noté que dans certains États membres, les RCP comprenaient une mise en garde indiquant que la doxycycline peut augmenter l'effet des agents antithrombotiques, étant donné que les tétracyclines diminuent l'activité plasmatique de la prothrombine. Il a également été suggéré d'inclure une mention générale indiquant que les cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer) réduisent l'absorption de la doxycycline, comme indiqué dans les RCP de plusieurs États membres.

Bien qu'aucune littérature scientifique n'ait été fournie pour justifier les formulations proposées ci-dessus, les interactions décrites sont bien connues dans la pratique vétérinaire. Par conséquent, le CVMP a suggéré de conserver ces informations dans le RCP harmonisé.

Rubrique 4.9 du RCP Posologie et voie d'administration

En ce qui concerne la posologie, la proposition pour toutes les indications était de 10 mg par kg de poids corporel par jour, pour les chiens comme pour les chats. Les durées de traitement proposées étaient de 7 jours pour les infections respiratoires aiguës, 10 jours pour les infections respiratoires chroniques, 21 jours pour les infections cutanées et 28 jours pour l'ehrlichiose.

Pour justifier la dose proposée, le titulaire de l'AMM a fait référence aux propriétés PK/PD de la doxycycline telles que présentées dans les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché, à une nouvelle analyse PK/PD ainsi qu'à la littérature publiée.

La nouvelle analyse PK/PD du titulaire de l'AMM, basée sur la dose de 10 mg par kg de poids corporel par jour, a démontré qu'avec une CMI de 0,125 µg/ml chez les chiens et de 0,03 µg/ml chez les chats, les probabilités d'atteindre les objectifs étaient d'au moins 90 %.

Chez le chien, l'analyse PK/PD a partiellement démontré l'efficacité de la dose de 10 mg par kg de poids corporel, bien qu'il existe des indications selon lesquelles une dose plus élevée pourrait être préférable, étant donné que la valeur seuil de 0,125 µg/ml ne couvre pas l'ensemble de la population de type sauvage pour les agents pathogènes cibles. Cependant, il a été noté que c'était également le cas pour la dose plus élevée de 20 mg par kg de poids corporel, autorisée dans deux États membres. Chez le chat, l'analyse PK/PD n'a pas constitué une preuve en faveur de la dose de 10 mg par kg de poids corporel, en raison d'une liaison protéique plus importante chez le chat que chez le chien. De plus, avec la dose élevée de 20 mg par kg de poids corporel, la majorité des agents pathogènes cibles présentent des CMI supérieures à la valeur seuil PK/PD (0,06 µg/ml pour la dose de 20 mg/kg).

Aucune étude clinique de caractérisation de la dose n'était disponible dans les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché. La dose de 10 mg par kg de poids corporel par jour a été utilisée dans les essais cliniques initiaux pour le traitement des infections respiratoires et cutanées, mais

aucune conclusion définitive sur son efficacité n'a pu être tirée en raison de lacunes dans la conception des études. Quelques preuves en faveur d'une dose de 10 mg par kg de poids corporel par jour ont toutefois été fournies par la série de cas présentée en vue d'étayer l'efficacité du médicament contre l'ehrlichiose canine. En outre, il a également été noté qu'une dose de 10 mg par kg de poids corporel par jour est recommandée dans les lignes directrices relatives au traitement des infections respiratoires qui font consensus au niveau international (Lappin *et al*, 2017)¹².

En conclusion, l'analyse PK/PD a apporté quelques preuves en faveur d'une dose de 10 mg par kg de poids corporel par jour chez les chiens, mais pas chez les chats. Porter la dose à 20 mg par kg de poids corporel n'augmenterait pas de manière substantielle la proportion d'isolats bactériens considérés comme «sensibles» à la doxycycline chez les chiens et les chats, et une dose accrue pourrait entraîner le risque d'une diminution de la tolérance gastro-intestinale au produit (Savadelis *et al*, 2018)³⁵. Sur cette base et compte tenu du fait que la dose de 10 mg par kg de poids corporel par jour a été autorisée dans la majorité des États membres, où elle est utilisée depuis de nombreuses années chez les chiens et les chats sans qu'aucune inquiétude relative à des rapports faisant état d'un manque d'efficacité n'ait été soulevée, le CVMP a conclu que la dose de 10 mg par kg de poids corporel pour le traitement de l'ehrlichiose chez les chiens et des infections respiratoires chez les chiens et les chats pouvait être acceptée.

En ce qui concerne la durée du traitement, il n'a pas été jugé approprié d'élargir l'indication respiratoire pour identifier spécifiquement les infections respiratoires aiguës et chroniques. Par conséquent, le CVMP a conclu à la non acceptation des recommandations de dosage distinctes pour les infections aiguës et chroniques. Sur la base des durées de traitement actuellement approuvées, le CVMP a conclu que le traitement des infections des voies respiratoires chez les chiens et les chats devrait durer de 5 à 10 jours. Cette durée de traitement permettrait également au chirurgien vétérinaire de porter un jugement clinique, sans prévoir de durée de traitement plus longue qui pourrait se révéler inutile.

Pour les infections cutanées, une durée de traitement de 21 jours a été proposée par le titulaire de l'AMM, en référence aux recommandations de l'ISCAID (Hillier *et al.*, 2014)¹⁵. Il s'agissait d'une nouvelle durée de traitement qui ne figurait dans aucun des RCP actuellement autorisés et qui n'a donc pas pu être acceptée dans le cadre de cette procédure. Cependant, le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque pour l'indication relative aux infections cutanées chez les chats et les chiens est négatif et que toute référence à cette indication dans les informations sur le produit doit être omise.

Pour le traitement d'*E. canis* chez les chiens, la durée de traitement proposée de 28 jours, telle qu'approuvée précédemment dans plusieurs États membres, a été jugée acceptable par le CVMP. Bien que des lacunes aient pu être identifiées dans les données cliniques présentées, le CVMP a conclu que les études fournies apportent suffisamment de preuves pour étayer cette durée de traitement.

Rubrique 4.10 du RCP Surdosage

Le texte suggéré par le titulaire de l'AMM pour la rubrique 4.10 du RCP harmonisé de Ronaxan en comprimés a été fusionné à partir des RCP en vigueur dans tous les États membres où Ronaxan est autorisé. Les données provenaient des études de sécurité, menées sur les animaux cibles, incluses dans les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché. Le CVMP a jugé la formulation acceptable, avec des modifications mineures.

Rubrique 5.1 du RCP Propriétés pharmacodynamiques

³⁵ Savadelis MD, Day KM, Bradner JL, Wolstenholme AJ, Dzimianski MT, Moorhead AR. Efficacy and side effects of doxycycline versus minocycline in the three-dose melarsomine canine adulticidal heartworm treatment protocol. *Parasites & vectors*. 2018 Dec 1;11(1):671.

Le texte proposé pour cette rubrique a été mis à jour conformément aux lignes directrices du CVMP relatives aux RCP des médicaments vétérinaires contenant des substances antimicrobiennes (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Des informations appropriées ont été incluses concernant la sensibilité et la génétique moléculaire de la résistance acquise pour les bactéries cibles. Le CVMP a conclu que le texte proposé était acceptable, moyennant des modifications (à savoir: ajout d'informations sur la date de collecte des données de sensibilité, suppression des données de sensibilité pour les agents pathogènes cibles qui ne sont plus inclus dans les indications, suppression de la mention selon laquelle la co-résistance n'a pas été détectée et suppression de la référence aux valeurs seuils PK/PD, étant donné que ces informations ont été jugées difficiles à interpréter par le prescripteur).

Rubrique 5.2 du RCP Caractéristiques pharmacocinétiques

Le CVMP a jugé que le texte proposé par le titulaire de l'AMM pour cette rubrique en ce qui concerne l'absorption, la distribution et l'élimination est acceptable, avec des modifications.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Cette évaluation du rapport bénéfice/risque est réalisée dans le contexte de l'article 34 de la directive 2001/82/CE et vise à harmoniser les conditions d'autorisation du médicament vétérinaire Ronaxan et de ses dénominations associées au sein de l'UE. La saisine permet l'harmonisation complète des informations sur le produit. Cette évaluation est axée sur les questions relatives à l'harmonisation qui peuvent modifier le rapport bénéfice/risque.

Ronaxan se présente sous la forme de comprimés contenant 20 mg, 100 mg ou 250 mg d'hyclate de doxycycline en tant que principe actif. La doxycycline appartient à la famille des tétracyclines et est active contre un grand nombre de pathogènes Gram positifs et Gram négatifs.

Évaluation des bénéfices

Les données fournies viennent étayer les indications suivantes pour Ronaxan:

Chiens:

Pour le traitement des infections des voies respiratoires, y compris les rhinites, amygdalites et bronchopneumonies dues à *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

Pour le traitement de l'éhrlichiose canine causée par *Ehrlichia canis*.

Chats:

Pour le traitement des infections des voies respiratoires, y compris les rhinites, amygdalites et bronchopneumonies dues à *Bordetella bronchiseptica* et à *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

À l'appui de l'indication pour le traitement des infections respiratoires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni un ensemble de données de sensibilité *in vitro*, des données pharmacocinétiques, une approche de modélisation PK/PD, des données d'efficacité clinique issues de la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché de Ronaxan et des justifications issues de la littérature.

L'indication pour le traitement de l'éhrlichiose chez les chiens a été étayée par des données d'efficacité publiées.

La posologie a été justifiée par le biais d'une approche PK/PD comprenant des données de sensibilité actualisées pour les bactéries cibles et/ou des justifications issues de la littérature.

Évaluation des risques

Les posologies recommandées n'ont pas été augmentées au-delà de ce qui était déjà autorisé et les indications déjà approuvées n'ont pas été étendues. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité des animaux cibles, du risque pour l'environnement et de la sécurité de l'utilisateur n'a pas soulevé de nouveaux problèmes.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Les informations harmonisées sur le produit Ronaxan contiennent les renseignements nécessaires pour assurer l'utilisation sûre et efficace du produit chez les espèces animales cibles.

Les mises en garde et précautions proposées dans les informations sur le produit sont considérées adéquates pour garantir la sécurité du produit chez les animaux cibles et les utilisateurs.

Les précautions d'emploi chez les animaux ont été complétées pour tenir compte des recommandations actuelles sur les précautions relatives aux risques liés à la résistance aux antimicrobiens. En outre, les informations concernant les données de résistance et de sensibilité pour les bactéries cibles ont été mises à jour conformément aux lignes directrices du CVMP relatives aux RCP des médicaments vétérinaires contenant des substances antimicrobiennes (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Une mention indiquant que l'utilisation de tétracyclines pendant la période de développement dentaire peut conduire à une décoloration des dents a été incluse dans la rubrique 4.6 du RCP; une mention contre-indiquant l'utilisation du produit chez les chiots et les chatons avant que l'émail dentaire ne soit entièrement formé a été incluse à la rubrique 4.3 du RCP.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque

Des données ont été fournies à l'appui de l'efficacité de Ronaxan dans le traitement des infections respiratoires chez les chiens et les chats et de l'éhrlichiose chez les chiens. La question relative à la résistance des agents pathogènes cibles répertoriés pour l'indication respiratoire a été jugée favorable.

Aucune donnée n'a été présentée qui puisse remettre en question la bonne tolérance de Ronaxan par les animaux cibles et l'absence de risques pour les utilisateurs et l'environnement lorsque le produit est utilisé conformément aux recommandations. Des mesures de précaution appropriées ont été incluses dans les informations sur le produit.

Compte tenu des motifs de la saisine et des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque du produit demeure favorable, sous réserve des modifications recommandées des informations sur le produit.

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

Considérant ce qui suit:

- le CVMP a estimé que la saisine visait à 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 les titulaires des autorisations de mise sur le marché et a tenu compte de l'ensemble des données présentées;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Ronaxan et ses dénominations associées figurant à l'annexe I, pour lesquels le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III.

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 20 mg comprimés pour chiens et chats

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

Substance active:

Doxycycline (sous forme d'hyclate) 20 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés jaunes à jaune clair, ronds, biconvexes et sécables.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Espèces cibles

Chiens et chats.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chiens

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

Traitement de l'ehrlichiose canine due à *Ehrlichia canis*.

Chats

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des pathologies associées à des vomissements ou de la dysphagie (voir également la rubrique 4.6).

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une photosensibilité connue (voir également la rubrique 4.6).

Ne pas utiliser chez les chiots et les chatons avant l'achèvement de la formation de l'émail dentaire.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Infection à *Ehrlichia canis* : le traitement doit être initié dès l'apparition des signes cliniques. L'éradication complète du pathogène n'est pas toujours obtenue, mais un traitement de 28 jours permet généralement la

disparition des signes cliniques et la réduction de la charge bactérienne. Un traitement de plus longue durée peut être nécessaire, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable, en particulier en cas d'ehrlichiose sévère ou chronique. Tous les animaux traités doivent être régulièrement surveillés, même après la guérison clinique.

4.5. Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Administer les comprimés avec de la nourriture pour éviter les vomissements et réduire le risque d'irritation de l'œsophage.

Le produit doit être administré avec prudence aux jeunes animaux, car l'utilisation d'un médicament de la classe des tétracyclines pendant le développement dentaire peut provoquer une décoloration permanente des dents. Toutefois, la littérature chez l'homme indique que la doxycycline présente un risque plus faible de causer ce type d'anomalie que les autres tétracyclines, en raison de sa capacité réduite à chélater le calcium.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et la réalisation de tests de sensibilité des agents pathogènes cibles. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et sur la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau local/régional.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire en dehors des instructions données dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la doxycycline et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres tétracyclines, en raison du potentiel de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être conforme aux recommandations officielles, nationales et régionales en matière d'antimicrobiens.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la doxycycline ou à d'autres tétracyclines doivent éviter tout contact avec ce médicament vétérinaire et porter un équipement de protection personnelle (gants) lors de la manipulation du médicament vétérinaire.

En cas d'irritation cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

L'ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que des vomissements. Pour éviter toute ingestion accidentelle, les plaquettes doivent être réinsérées dans l'emballage extérieur et conservées dans un endroit sûr. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements, nausées, salivation, œsophagite et diarrhée, ont été très rarement rapportés dans les déclarations spontanées.

Une photosensibilité et une photodermatite peuvent survenir après exposition au soleil ou à une lumière ultra-violette intenses lors d'un traitement par les tétracyclines (voir également la rubrique 4.3).

L'utilisation de tétracyclines pendant le développement dentaire peut entraîner une décoloration des dents.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités),
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités),
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités),
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités),
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

4.7. Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Les études de laboratoire chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou embryotoxique de la doxycycline. Cependant, en l'absence d'informations disponibles sur les espèces cibles, l'utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Ne pas administrer la doxycycline en association avec d'autres antibiotiques, notamment des médicaments bactéricides tels que les β -lactamines. Une résistance croisée aux tétracyclines peut survenir.

La demi-vie de la doxycycline est réduite lors de l'administration concomitante de barbituriques, de phénytoïne ou de carbamazépine.

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les sujets sous traitement anticoagulant, car les tétracyclines diminuent l'activité plasmatique de la prothrombine.

L'association avec des pansements oraux, des anti-acides et des préparations contenant des cations multivalents doit être évitée car ils réduisent la biodisponibilité de la doxycycline.

4.9. Posologie et voie d'administration

Par voie orale.

La posologie est de 10 mg de doxycycline par kg de poids corporel et par jour, soit 1 comprimé pour 2 kg de poids corporel. Pour garantir un dosage correct, le poids corporel des animaux doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un surdosage ou un sous-dosage. Afin d'ajuster le dosage, les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales. La dose peut être divisée en deux administrations quotidiennes. La durée du traitement pourra être adaptée en fonction de la réponse clinique, après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

Pathologie	Posologie	Durée de traitement
Infection de l'appareil respiratoire	10 mg/kg par jour	5-10 jours
Ehrlichiose canine	10 mg/kg par jour	28 jours

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

Des vomissements peuvent apparaître avec des doses 5 fois supérieures à la dose recommandée.

Des augmentations des ALAT, gamma-GT, PAL et de la bilirubine totale ont été rapportées chez les chiens à 5 fois la dose recommandée.

4.11. Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Antibiotiques pour usage systémique, Tétracyclines.

Code ATC-vet : QJ01AA02.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La doxycycline est un antibiotique à large spectre de la classe des tétracyclines, actif contre un grand nombre de bactéries à Gram positif et négatif, à la fois aérobies et anaérobies.

La doxycycline inhibe la synthèse protéique bactérienne en se liant à la fraction ribosomale 30S. Ceci interfère avec la liaison de l'aminocyl-ARNt au site récepteur du complexe ribosome-ARN messenger et empêche le couplage des acides aminés aux chaînes peptidiques allongées ; la doxycycline présente une activité de type bactériostatique dominant.

La pénétration de la doxycycline dans la cellule bactérienne s'exerce à la fois par transport actif et par diffusion passive.

Les principaux mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques de la classe des tétracyclines comprennent l'efflux actif et la protection ribosomique. Un troisième mécanisme est la dégradation enzymatique. Les gènes codant pour la résistance peuvent être portés par des plasmides ou des transposons, comme par exemple tet(M), tet(O) et tet(B) qui peuvent être trouvés dans les organismes à Gram positifs et à Gram négatifs, y compris des isolats cliniques.

La résistance croisée aux autres tétracyclines est courante mais dépend du mécanisme conférant la résistance. En raison de sa plus grande liposolubilité et de sa plus grande capacité à traverser les membranes cellulaires (par rapport à la tétracycline), la doxycycline conserve un certain degré d'efficacité contre les micro-organismes ayant acquis une résistance aux tétracyclines via des pompes à efflux. Cependant, la résistance due à des protéines de protection ribosomique confère une résistance croisée à la doxycycline.

Les valeurs suivantes de CMI pour les bactéries cibles ont été collectées entre 2017 et 2018 dans le cadre d'études de surveillance européennes :

Bactérie pathogène	Origine (nombre de souches testées)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Chien – appareil respiratoire (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Chat – appareil respiratoire respiratory tract (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Chien – – appareil respiratoire (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Chat – – appareil respiratoire (77)	0,12	0,25

Les données de sensibilité aux antibiotiques pour *Ehrlichia canis* sont limitées.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la biodisponibilité de la doxycycline est de 45% chez le chien et 48% chez le chat. Les concentrations plasmatiques maximales de 4,5 µg/mL (chien) et 3,8 µg/mL (chat) sont atteintes dans les 3 heures suivant l'administration orale, ce qui confirme que la doxycycline est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal.

Distribution

En raison de ses caractéristiques physico-chimiques, car elle est hautement liposoluble, la doxycycline est largement distribuée dans tout l'organisme. Le volume de distribution est de 1,72 L/kg chez le chien et de 0,9 L/kg chez le chat, ce qui confirme que la doxycycline diffuse du sang vers les tissus. Dans la littérature, la liaison aux protéines chez le chien est rapportée à 91,75 % ± 0,63 et 91,4 %. Chez le chat, une publication rapporte une liaison aux protéines de 98,35% (+/-0,24). Les concentrations tissulaires, à l'exception de la peau, sont généralement supérieures aux concentrations plasmatiques, y compris au niveau des organes d'excrétion (foie, reins et intestins) et des poumons.

Élimination

Après une administration unique, la demi-vie d'élimination (T_{1/2}) est de 7,84 et 5,82 heures, chez le chien et le chat, respectivement. L'excrétion se fait sous forme active inchangée (90 %) via les fèces (environ 75 %), via les urines (environ 25 %) et moins de 5 % via les voies biliaires.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités majeures

Aucune connue.

6.3. Durée de conservation

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

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Plaquettes thermoformées (complexe polychlorure de vinyle chlorure d'acétyle et feuille d'aluminium) de 10 comprimés, conditionnées dans une boîte en carton.

Boîte en carton de 2 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 5 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 10 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 50 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 100 plaquettes thermoformées de 10 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament vétérinaire non utilisé ou déchet dérivé de ce médicament vétérinaire doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

À compléter au niveau national.

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boite en carton de 2 x 10 comprimés, 5 x 10 comprimés, 10 x 10 comprimés, 50 x 10 comprimés et 100 x 10 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 20 mg comprimés pour chiens et chats
hyclate de doxycycline

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient :
Doxycycline (sous forme d'hyclate) 20 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

2 x 10 comprimés
5 x 10 comprimés
10 x 10 comprimés
50 x 10 comprimés
100 x 10 comprimés

5. ESPÈCES CIBLES

Chiens et chats

6. INDICATION(S)

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

8. TEMPS D'ATTENTE

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

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

Élimination : lire la notice

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 VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

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

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
OU FILM THERMOSOUDÉ**

Plaquette thermoformée de 10 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 20 mg comprimés pour chiens et chats
hyclate de doxycycline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ



3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

5. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE »

À usage vétérinaire.

B. NOTICE

NOTICE
<nom de fantaisie> 20 mg comprimés pour chiens et chats

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 :

À compléter au niveau national.

Fabricant responsable de la libération des lots:

BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH FRANCE SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

France

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRIINAIRE

<nom de fantaisie> 20 mg comprimés pour chiens et chats

hyclate de doxycycline

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

Chaque comprimé contient :

Substance active :

Doxycycline (sous forme d'hyclate) 20 mg

Comprimés jaunes à jaune clair, ronds, biconvexes et sécables.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales.

4. INDICATION(S)

Chiens

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

Traitement de l'ehrlichiose canine (maladie transmise par les tiques) due à *Ehrlichia canis*.

Chats

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des pathologies associées à des vomissements ou de la dysphagie (difficulté à déglutir) (voir également la rubrique « Effets indésirables »).

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une photosensibilité connue (voir également la rubrique « Effets indésirables »).

Ne pas utiliser chez les chiots et les chatons avant l'achèvement de la formation de l'émail dentaire.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements, nausées (signes que l'animal peut être malade), salivation (bave), œsophagite (irritation de l'œsophage) et diarrhée, ont été très rarement rapportés dans les déclarations spontanées.

Une photosensibilité et une photodermatite (irritation de la peau) peuvent survenir après exposition au soleil ou à une lumière ultra-violette intenses lors d'un traitement par les tétracyclines (voir également la rubrique « Contre-indications »).

L'utilisation de tétracyclines pendant le développement dentaire peut entraîner une décoloration des dents.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités),
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités),
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités),
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités),
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCES CIBLES

Chiens et chats.

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

Par voie orale :

La posologie est de 10 mg de doxycycline par kg de poids corporel et par jour, soit 1 comprimé pour 2 kg de poids corporel. La dose peut être divisée en deux administrations quotidiennes. La durée du traitement pourra être adaptée en fonction de la réponse clinique, après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

Pathologie	Posologie	Durée de traitement
Infection de l'appareil respiratoire	10 mg/kg par jour	5-10 jours
Ehrlichiose canine	10 mg/kg par jour	28 jours

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Pour garantir un dosage correct, le poids corporel des animaux doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un surdosage ou un sous-dosage. Afin d'ajuster le dosage, les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales. Les comprimés doivent être administrés avec de la nourriture afin d'éviter les vomissements.

10. TEMPS D'ATTENTE

Sans objet.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte après « EXP ».

La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

12. MISES EN GARDE PARTICULIÈRES

Précautions particulières pour chaque espèce cible

Pour le vétérinaire

Infection à *Ehrlichia canis* : le traitement doit être initié dès l'apparition des signes cliniques. L'éradication complète du pathogène n'est pas toujours obtenue, mais un traitement de 28 jours permet généralement la disparition des signes cliniques et la réduction de la charge bactérienne. Un traitement de plus longue durée peut être nécessaire, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable, en particulier en cas d'ehrlichiose sévère ou chronique. Tous les animaux traités doivent être régulièrement surveillés, même après la guérison clinique.

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal

Administer les comprimés avec de la nourriture pour éviter les vomissements et réduire le risque d'irritation de l'œsophage.

Le produit doit être administré avec prudence aux jeunes animaux, car l'utilisation d'un médicament de la classe des tétracyclines pendant le développement dentaire peut provoquer une décoloration permanente des dents. Toutefois, la littérature chez l'homme indique que la doxycycline présente un risque plus faible de causer ce type d'anomalie que les autres tétracyclines, en raison de sa capacité réduite à chélater le calcium.

Pour le vétérinaire

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et la réalisation de tests de sensibilité des agents pathogènes cibles. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et sur la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau local/régional. L'utilisation de ce médicament vétérinaire en dehors des instructions données dans la notice peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la doxycycline et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres tétracyclines, en raison du potentiel de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être conforme aux recommandations officielles, nationales et régionales en matière d'antimicrobiens.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la doxycycline ou à d'autres tétracyclines doivent éviter tout contact avec ce médicament vétérinaire et porter un équipement de protection personnelle (gants) lors de la manipulation du médicament vétérinaire.

En cas d'irritation cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

L'ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que des vomissements. Pour éviter toute ingestion accidentelle, les plaquettes doivent être réinsérées dans l'emballage extérieur et conservées dans un endroit sûr. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Gestation et lactation :

Les études de laboratoire chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou embryotoxique (malformations ou déformations de l'embryon) de la doxycycline. Cependant, en l'absence d'informations disponibles sur les espèces cibles, l'utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions

Ne pas administrer la doxycycline en association avec d'autres antibiotiques, notamment des médicaments bactéricides tels que les β -lactamines (par exemple pénicilline, ampicilline). Une résistance croisée aux tétracyclines peut survenir. La demi-vie de la doxycycline est réduite lors de l'administration concomitante de barbituriques (certains types de sédatifs ou de tranquillisants), de phénytoïne et de carbamazépine (deux types de médicaments antiépileptiques).

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les sujets sous traitement anticoagulant, car les tétracyclines diminuent l'activité plasmatique de la prothrombine. L'association avec des pansements oraux, des anti-acides (protecteurs de l'estomac) et des préparations contenant des cations multivalents doit être évitée car ils réduisent la biodisponibilité de la doxycycline.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)

Des vomissements peuvent apparaître avec des doses 5 fois supérieures à la dose recommandée. Des augmentations des ALAT, gamma-GT, PAL et de la bilirubine totale ont été rapportées chez les chiens à 5 fois la dose recommandée.

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

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou les ordures ménagères.

Demandez à votre vétérinaire pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

À compléter au niveau national.

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Présentations :

2 x 10 comprimés, 5 x 10 comprimés, 10 x 10 comprimés, 50 x 10 comprimés ou 100 x 10 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 100 mg comprimés pour chiens et chats

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

Substance active :

Doxycycline (sous forme d'hyclate) 100 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés jaunes à jaune clair, ronds, biconvexes et sécables.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Espèces cibles

Chiens et chats.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chiens

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

Traitement de l'ehrlichiose canine due à *Ehrlichia canis*.

Chats

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des pathologies associées à des vomissements ou de la dysphagie (voir également la rubrique 4.6).

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une photosensibilité connue (voir également la rubrique 4.6).

Ne pas utiliser chez les chiots et les chatons avant l'achèvement de la formation de l'émail dentaire.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Infection à *Ehrlichia canis* : le traitement doit être initié dès l'apparition des signes cliniques. L'éradication complète du pathogène n'est pas toujours obtenue, mais un traitement de 28 jours permet généralement la disparition des signes cliniques et la réduction de la charge bactérienne. Un traitement de plus longue durée peut être nécessaire, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable, en particulier en cas d'ehrlichiose sévère ou chronique. Tous les animaux traités doivent être régulièrement surveillés, même après la guérison clinique.

4.5. Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Administer les comprimés avec de la nourriture pour éviter les vomissements et réduire le risque d'irritation de l'œsophage.

Le produit doit être administré avec prudence aux jeunes animaux, car l'utilisation d'un médicament de la classe des tétracyclines pendant le développement dentaire peut provoquer une décoloration permanente des dents. Toutefois, la littérature chez l'homme indique que la doxycycline présente un risque plus faible de causer ce type d'anomalie que les autres tétracyclines, en raison de sa capacité réduite à chélater le calcium.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et la réalisation de tests de sensibilité des agents pathogènes cibles. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et sur la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau local/régional.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire en dehors des instructions données dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la doxycycline et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres tétracyclines, en raison du potentiel de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être conforme aux recommandations officielles, nationales et régionales en matière d'antimicrobiens.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la doxycycline ou à d'autres tétracyclines doivent éviter tout contact avec ce médicament vétérinaire et porter un équipement de protection personnelle (gants) lors de la manipulation du médicament vétérinaire.

En cas d'irritation cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

L'ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que des vomissements. Pour éviter toute ingestion accidentelle, les plaquettes doivent être réinsérées dans l'emballage extérieur et conservées dans un endroit sûr. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements, nausées, salivation, œsophagite et diarrhée, ont été très rarement rapportés dans les déclarations spontanées.

Une photosensibilité et une photodermatite peuvent survenir après exposition au soleil ou à une lumière ultra-violette intenses lors d'un traitement par les tétracyclines (voir également la rubrique 4.3).

L'utilisation de tétracyclines pendant le développement dentaire peut entraîner une décoloration des dents.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités),
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités),
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités),
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités),

- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

4.7. Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Les études de laboratoire chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou embryotoxique de la doxycycline. Cependant, en l'absence d'informations disponibles sur les espèces cibles, l'utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Ne pas administrer la doxycycline en association avec d'autres antibiotiques, notamment des médicaments bactéricides tels que les β -lactamines. Une résistance croisée aux tétracyclines peut survenir.

La demi-vie de la doxycycline est réduite lors de l'administration concomitante de barbituriques, de phénytoïne ou de carbamazépine.

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les sujets sous traitement anticoagulant, car les tétracyclines diminuent l'activité plasmatique de la prothrombine.

L'association avec des pansements oraux, des anti-acides et des préparations contenant des cations multivalents doit être évitée car ils réduisent la biodisponibilité de la doxycycline.

4.9. Posologie et voie d'administration

Par voie orale.

La posologie est de 10 mg de doxycycline par kg de poids corporel et par jour, soit 1 comprimé pour 10 kg de poids corporel. Pour garantir un dosage correct, le poids corporel des animaux doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un surdosage ou un sous-dosage. Afin d'ajuster le dosage, les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales. La dose peut être divisée en deux administrations quotidiennes. La durée du traitement pourra être adaptée en fonction de la réponse clinique, après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

Pathologie	Posologie	Durée de traitement
Infection de l'appareil respiratoire	10 mg/kg par jour	5-10 jours
Ehrlichiose canine	10 mg/kg par jour	28 jours

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

Des vomissements peuvent apparaître avec des doses 5 fois supérieures à la dose recommandée.

Des augmentations des ALAT, gamma-GT, PAL et de la bilirubine totale ont été rapportées chez les chiens à 5 fois la dose recommandée.

4.11. Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Antibiotiques pour usage systémique, Tétracyclines.

Code ATC-vet : QJ01AA02.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La doxycycline est un antibiotique à large spectre de la classe des tétracyclines, actif contre un grand nombre de bactéries à Gram positif et négatif, à la fois aérobies et anaérobies.

La doxycycline inhibe la synthèse protéique bactérienne en se liant à la fraction ribosomale 30S. Ceci interfère avec la liaison de l'aminocyl-ARNt au site récepteur du complexe ribosome-ARN messager et empêche le couplage des acides aminés aux chaînes peptidiques allongées ; la doxycycline présente une activité de type bactériostatique dominant.

La pénétration de la doxycycline dans la cellule bactérienne s'exerce à la fois par transport actif et par diffusion passive.

Les principaux mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques de la classe des tétracyclines comprennent l'efflux actif et la protection ribosomique. Un troisième mécanisme est la dégradation enzymatique. Les gènes codant pour la résistance peuvent être portés par des plasmides ou des transposons, comme par exemple tet(M), tet(O) et tet(B) qui peuvent être trouvés dans les organismes à Gram positifs et à Gram négatifs, y compris des isolats cliniques.

La résistance croisée aux autres tétracyclines est courante mais dépend du mécanisme conférant la résistance. En raison de sa plus grande liposolubilité et de sa plus grande capacité à traverser les membranes cellulaires (par rapport à la tétracycline), la doxycycline conserve un certain degré d'efficacité contre les micro-organismes ayant acquis une résistance aux tétracyclines via des pompes à efflux. Cependant, la résistance due à des protéines de protection ribosomique confère une résistance croisée à la doxycycline.

Les valeurs suivantes de CMI pour les bactéries cibles ont été collectées entre 2017 et 2018 dans le cadre d'études de surveillance européennes :

Bactérie pathogène	Origine (nombre de souches testées)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Chien -- appareil respiratoire (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Chat -- appareil respiratoire (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Chien -- appareil respiratoire (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Chat-- appareil respiratoire (77)	0,12	0,25

Les données de sensibilité aux antibiotiques pour *Ehrlichia canis* sont limitées.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la biodisponibilité de la doxycycline est de 45% chez le chien et 48% chez le chat. Les concentrations plasmatiques maximales de 4,5 µg/mL (chien) et 3,8 µg/mL (chat) sont atteintes dans les 3 heures suivant l'administration orale, ce qui confirme que la doxycycline est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal.

Distribution

En raison de ses caractéristiques physico-chimiques, car elle est hautement liposoluble, la doxycycline est largement distribuée dans tout l'organisme. Le volume de distribution est de 1,72 L/kg chez le chien et de 0,9 L/kg chez le chat, ce qui confirme que la doxycycline diffuse du sang vers les tissus. Dans la littérature, la liaison aux protéines chez le chien est rapportée à 91,75 % ± 0,63 et 91,4 %. Chez le chat, une publication rapporte une liaison aux protéines de 98,35% (+/-0,24). Les concentrations tissulaires, à l'exception de la peau, sont généralement supérieures aux concentrations plasmatiques, y compris au niveau des organes d'excrétion (foie, reins et intestins) et des poumons.

Élimination

Après une administration unique, la demi-vie d'élimination (T_{1/2}) est de 7,84 et 5,82 heures, chez le chien et le chat, respectivement. L'excrétion se fait sous forme active inchangée (90 %) via les fèces (environ 75 %), via les urines (environ 25 %) et moins de 5 % via les voies biliaires.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités majeures

Aucune connue.

6.3. Durée de conservation

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

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Plaquettes thermoformées (complexe polychlorure de vinyle chlorure d'acétyle et feuille d'aluminium) de 10 ou 50 comprimés, conditionnées dans une boîte en carton.

Boîte en carton de 1 plaquettes thermoformées de 50 comprimés
Boîte en carton de 2 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 5 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 10 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 50 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 100 plaquettes thermoformées de 10 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament vétérinaire non utilisé ou déchet dérivé de ce médicament vétérinaire doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

À compléter au niveau national.

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boite en carton de 1 x 50 comprimés, 2 x 10 comprimés, 5 x 10 comprimés, 10 x 10 comprimés, 50 x 10 comprimés et 100 x 10 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 100 mg comprimés pour chiens et chats
hycate de doxycycline

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient :
Doxycycline (sous forme d'hyclate) 100 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

1 x 50 comprimés
2 x 10 comprimés
5 x 10 comprimés
10 x 10 comprimés
50 x 10 comprimés
100 x 10 comprimés

5. ESPÈCES CIBLES

Chiens et chats

6. INDICATION(S)

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

8. TEMPS D'ATTENTE

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

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

Élimination : lire la notice

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 VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

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

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

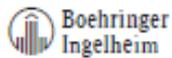
**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
OU FILM THERMOSOUDÉ**

Plaquette thermoformée de 10 comprimés et de 50 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de fantaisie> 100 mg comprimés pour chiens et chats
hyclate de doxycycline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ



3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

5. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE »

À usage vétérinaire.

B. NOTICE

NOTICE
<Nom de fantaisie> 100 mg comprimés pour chiens et chats

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 :
À compléter au niveau national.

Fabricant responsable de la libération des lots:
BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH FRANCE SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
France

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de fantaisie> 100 mg comprimés pour chiens et chats
hyclate de doxycycline

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

Chaque comprimé contient :

Substance active :

Doxycycline (sous forme d'hyclate) 100 mg

Comprimés jaunes à jaune clair, ronds, biconvexes et sécables.
Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales.

4. INDICATION(S)

Chiens

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

Traitement de l'ehrlichiose canine (maladie transmise par les tiques) due à *Ehrlichia canis*.

Chats

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.
Ne pas utiliser chez les animaux présentant des pathologies associées à des vomissements ou de la dysphagie (difficulté à déglutir) (voir également la rubrique « Effets indésirables »).

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une photosensibilité connue (voir également la rubrique « Effets indésirables »).

Ne pas utiliser chez les chiots et les chatons avant l'achèvement de la formation de l'émail dentaire.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements, nausées (signes que l'animal peut être malade), salivation (bave), œsophagite (irritation de l'œsophage) et diarrhée, ont été très rarement rapportés dans les déclarations spontanées.

Une photosensibilité et une photodermatite (irritation de la peau) peuvent survenir après exposition au soleil ou à une lumière ultra-violette intenses lors d'un traitement par les tétracyclines (voir également la rubrique « Contre-indications »).

L'utilisation de tétracyclines pendant le développement dentaire peut entraîner une décoloration des dents.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités),
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités),
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités),
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités),
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCES CIBLES

Chiens et chats.

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

Par voie orale :

La posologie est de 10 mg de doxycycline par kg de poids corporel et par jour, soit 1 comprimé pour 10 kg de poids corporel. La dose peut être divisée en deux administrations quotidiennes. La durée du traitement pourra être adaptée en fonction de la réponse clinique, après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

Pathologie	Posologie	Durée de traitement
Infection de l'appareil respiratoire	10 mg/kg par jour	5-10 jours
Ehrlichiose canine	10 mg/kg par jour	28 jours

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Pour garantir un dosage correct, le poids corporel des animaux doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un surdosage ou un sous-dosage. Afin d'ajuster le dosage, les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales. Les comprimés doivent être administrés avec de la nourriture afin d'éviter les vomissements.

10. TEMPS D'ATTENTE

Sans objet.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte après « EXP ».

La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

12. MISES EN GARDE PARTICULIÈRES

Précautions particulières pour chaque espèce cible

Pour le vétérinaire

Infection à *Ehrlichia canis* : le traitement doit être initié dès l'apparition des signes cliniques. L'éradication complète du pathogène n'est pas toujours obtenue, mais un traitement de 28 jours permet généralement la disparition des signes cliniques et la réduction de la charge bactérienne. Un traitement de plus longue durée peut être nécessaire, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable, en particulier en cas d'ehrlichiose sévère ou chronique. Tous les animaux traités doivent être régulièrement surveillés, même après la guérison clinique.

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal

Administer les comprimés avec de la nourriture pour éviter les vomissements et réduire le risque d'irritation de l'œsophage.

Le produit doit être administré avec prudence aux jeunes animaux, car l'utilisation d'un médicament de la classe des tétracyclines pendant le développement dentaire peut provoquer une décoloration permanente des dents. Toutefois, la littérature chez l'homme indique que la doxycycline présente un risque plus faible de causer ce type d'anomalie que les autres tétracyclines, en raison de sa capacité réduite à chélater le calcium.

Pour le vétérinaire

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et la réalisation de tests de sensibilité des agents pathogènes cibles. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et sur la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau local/régional. L'utilisation de ce médicament vétérinaire en dehors des instructions données dans la notice peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la doxycycline et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres tétracyclines, en raison du potentiel de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être conforme aux recommandations officielles, nationales et régionales en matière d'antimicrobiens.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la doxycycline ou à d'autres tétracyclines doivent éviter tout contact avec ce médicament vétérinaire et porter un équipement de protection personnelle (gants) lors de la manipulation du médicament vétérinaire.

En cas d'irritation cutanée, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquette.

L'ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que des vomissements. Pour éviter toute ingestion accidentelle, les plaquettes doivent être réinsérées dans l'emballage extérieur et conservées dans un endroit sûr. En cas d'ingestion accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquette.

Gestation et lactation :

Les études de laboratoire chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou embryotoxique (malformations ou déformations de l'embryon) de la doxycycline. Cependant, en l'absence d'informations disponibles sur les espèces cibles, l'utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation. Utiliser uniquement selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions

Ne pas administrer la doxycycline en association avec d'autres antibiotiques, notamment des médicaments bactéricides tels que les β -lactamines (par exemple pénicilline, ampicilline). Une résistance croisée aux tétracyclines peut survenir. La demi-vie de la doxycycline est réduite lors de l'administration concomitante de barbituriques (certains types de sédatifs ou de tranquillisants), de phénytoïne et de carbamazépine (deux types de médicaments antiépileptiques).

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les sujets sous traitement anticoagulant, car les tétracyclines diminuent l'activité plasmatique de la prothrombine. L'association avec des pansements oraux, des anti-acides (protecteurs de l'estomac) et des préparations contenant des cations multivalents doit être évitée car ils réduisent la biodisponibilité de la doxycycline.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)

Des vomissements peuvent apparaître avec des doses 5 fois supérieures à la dose recommandée. Des augmentations des ALAT, gamma-GT, PAL et de la bilirubine totale ont été rapportées chez les chiens à 5 fois la dose recommandée.

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

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou les ordures ménagères.

Demandez à votre vétérinaire pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

14. DATE DE LA DERNIERE NOTICE APPROUVEE

À compléter au niveau national.

15. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Présentations :

1 x 50 comprimés, 2 x 10 comprimés, 5 x 10 comprimés, 10 x 10 comprimés, 50 x 10 comprimés ou 100 x 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 250 mg comprimés pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

Substance active:

Doxycycline (sous forme d'hyclate) 250 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés jaunes à jaune clair, ronds, biconvexes et sécables.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Espèces cibles

Chiens.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

Traitement de l'ehrlichiose canine due à *Ehrlichia canis*.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des pathologies associées à des vomissements ou de la dysphagie (voir également la rubrique 4.6).

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une photosensibilité connue (voir également la rubrique 4.6).

Ne pas utiliser chez les chiots avant l'achèvement de la formation de l'émail dentaire.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Infection à *Ehrlichia canis* : le traitement doit être initié dès l'apparition des signes cliniques.

L'éradication complète du pathogène n'est pas toujours obtenue, mais un traitement de 28 jours permet généralement la disparition des signes cliniques et la réduction de la charge bactérienne. Un traitement de plus longue durée peut être nécessaire, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable, en particulier en cas d'ehrlichiose sévère ou chronique. Tous les animaux traités doivent être régulièrement surveillés, même après la guérison clinique.

4.5. Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Administrier les comprimés avec de la nourriture pour éviter les vomissements et réduire le risque d'irritation de l'œsophage.

Le produit doit être administré avec prudence aux jeunes animaux, car l'utilisation d'un médicament de la classe des tétracyclines pendant le développement dentaire peut provoquer une décoloration permanente des dents. Toutefois, la littérature chez l'homme indique que la doxycycline présente un risque plus faible de causer ce type d'anomalie que les autres tétracyclines, en raison de sa capacité réduite à chélater le calcium.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et la réalisation de tests de sensibilité des agents pathogènes cibles. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et sur la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau local/régional.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire en dehors des instructions données dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la doxycycline et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres tétracyclines, en raison du potentiel de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être conforme aux recommandations officielles, nationales et régionales en matière d'antimicrobiens.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la doxycycline ou à d'autres tétracyclines doivent éviter tout contact avec ce médicament vétérinaire et porter un équipement de protection personnelle (gants) lors de la manipulation du médicament vétérinaire.

En cas d'irritation cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

L'ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que des vomissements. Pour éviter toute ingestion accidentelle, les plaquettes doivent être réinsérées dans l'emballage extérieur et conservées dans un endroit sûr. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements, nausées, salivation, œsophagite et diarrhée, ont été très rarement rapportés dans les déclarations spontanées.

Une photosensibilité et une photodermatite peuvent survenir après exposition au soleil ou à une lumière ultra-violette intenses lors d'un traitement par les tétracyclines (voir également la rubrique 4.3).

L'utilisation de tétracyclines pendant le développement dentaire peut entraîner une décoloration des dents.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités),
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités),
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités),
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités),
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

4.7. Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Les études de laboratoire chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou embryotoxique de la doxycycline. Cependant, en l'absence d'informations disponibles sur les espèces cibles, l'utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable..

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Ne pas administrer la doxycycline en association avec d'autres antibiotiques, notamment des médicaments bactéricides tels que les β -lactamines. Une résistance croisée aux tétracyclines peut survenir.

La demi-vie de la doxycycline est réduite lors de l'administration concomitante de barbituriques, de phénytoïne ou de carbamazépine.

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les sujets sous traitement anticoagulant, car les tétracyclines diminuent l'activité plasmatique de la prothrombine.

L'association avec des pansements oraux, des anti-acides et des préparations contenant des cations multivalents doit être évitée car ils réduisent la biodisponibilité de la doxycycline.

4.9. Posologie et voie d'administration

Par voie orale.

La posologie est de 10 mg de doxycycline par kg de poids corporel et par jour, soit 1 comprimé pour 25 kg de poids corporel. Pour garantir un dosage correct, le poids corporel des animaux doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un surdosage ou un sous-dosage. Afin d'ajuster le dosage, les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales. La dose peut être divisée en deux administrations quotidiennes. La durée du traitement pourra être adaptée en fonction de la réponse clinique, après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

Pathologie	Posologie	Durée de traitement
Infection de l'appareil respiratoire	10 mg/kg par jour	5-10 jours
Ehrlichiose canine	10 mg/kg par jour	28 jours

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

Des vomissements peuvent apparaître avec des doses 5 fois supérieures à la dose recommandée.

Des augmentations des ALAT, gamma-GT, PAL et de la bilirubine totale ont été rapportées chez les chiens à 5 fois la dose recommandée.

4.11. Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Antibiotiques pour usage systémique, Tétracyclines.

Code ATC-vet : QJ01AA02.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La doxycycline est un antibiotique à large spectre de la classe des tétracyclines, actif contre un grand nombre de bactéries à Gram positif et négatif, à la fois aérobies et anaérobies.

La doxycycline inhibe la synthèse protéique bactérienne en se liant à la fraction ribosomale 30S. Ceci interfère avec la liaison de l'aminocyl-ARNt au site récepteur du complexe ribosome-ARN messenger et empêche le couplage des acides aminés aux chaînes peptidiques allongées ; la doxycycline présente une activité de type bactériostatique dominant.

La pénétration de la doxycycline dans la cellule bactérienne s'exerce à la fois par transport actif et par diffusion passive.

Les principaux mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques de la classe des tétracyclines comprennent l'efflux actif et la protection ribosomique. Un troisième mécanisme est la dégradation enzymatique. Les gènes codant pour la résistance peuvent être portés par des plasmides ou des transposons, comme par exemple tet(M), tet(O) et tet(B) qui peuvent être trouvés dans les organismes à Gram positifs et à Gram négatifs, y compris des isolats cliniques.

La résistance croisée aux autres tétracyclines est courante mais dépend du mécanisme conférant la résistance. En raison de sa plus grande liposolubilité et de sa plus grande capacité à traverser les membranes cellulaires (par rapport à la tétracycline), la doxycycline conserve un certain degré d'efficacité contre les micro-organismes ayant acquis une résistance aux tétracyclines via des pompes à efflux. Cependant, la résistance due à des protéines de protection ribosomique confère une résistance croisée à la doxycycline.

Les valeurs suivantes de CMI pour les bactéries cibles ont été collectées entre 2017 et 2018 dans le cadre d'études de surveillance européennes :

Bactérie pathogène	Origine (nombre de souches testées)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Chien -- appareil respiratoire (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Chien -- appareil respiratoire (27)	0,12	0,25

Les données de sensibilité aux antibiotiques pour *Ehrlichia canis* sont limitées.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la biodisponibilité de la doxycycline est de 45% chez le chien. Les concentrations plasmatiques maximales de 4,5 µg/mL sont atteintes dans les 3 heures suivant l'administration orale, ce qui confirme que la doxycycline est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal.

Distribution

En raison de ses caractéristiques physico-chimiques, car elle est hautement liposoluble, la doxycycline est largement distribuée dans tout l'organisme. Le volume de distribution est de 1,72 L/kg chez le chien, ce qui confirme que la doxycycline diffuse du sang vers les tissus. Dans la littérature, la liaison aux protéines est rapportée à 91,75 % ± 0,63 et 91,4 %. Les concentrations tissulaires, à l'exception de la peau, sont généralement supérieures aux concentrations plasmatiques, y compris au niveau des organes d'excrétion (foie, reins et intestins) et des poumons.

Élimination

Après une administration unique, la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) est de 7,84. L'excrétion se fait sous forme active inchangée (90 %) *via* les fèces (environ 75 %), *via* les urines (environ 25 %) et moins de 5 % *via* les voies biliaires.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités majeures

Aucune connue.

6.3. Durée de conservation

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

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Plaquettes thermoformées (complexe polychlorure de vinyle chlorure d'acétyle et feuille d'aluminium) de 10, conditionnées dans une boîte en carton.

Boîte en carton de 1 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 2 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
Boîte en carton de 10 plaquettes thermoformées de 10 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament vétérinaire non utilisé ou déchet dérivé de ce médicament vétérinaire doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

À compléter au niveau national.

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boite en carton de 1 x 10 comprimés, 2 x 10 comprimés, et 10 x 10 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 250 mg comprimés pour chiens
hyclate de doxycycline

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient :
Doxycycline (sous forme d'hyclate) 250 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

1 x 10 comprimés
2 x 10 comprimés
10 x 10 comprimés

5. ESPÈCES CIBLES

Chiens

6. INDICATION(S)

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

8. TEMPS D'ATTENTE

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

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

Élimination : lire la notice

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 VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

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

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

À compléter au niveau national.

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

À compléter au niveau national.

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
OU FILM THERMOSOUDÉ**

Plaquette thermoformée de 10 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 250 mg comprimés pour chiens
hyclate de doxycycline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ



3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

5. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE »

À usage vétérinaire.

B. NOTICE

NOTICE
<nom de fantaisie> 250 mg comprimés pour chiens

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 :

À compléter au niveau national.

Fabricant responsable de la libération des lots:

BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH FRANCE SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

France

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<nom de fantaisie> 250 mg comprimés pour chiens

hyclate de doxycycline

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

Chaque comprimé contient :

Substance active :

Doxycycline (sous forme d'hyclate) 250 mg

Comprimés jaunes à jaune clair, ronds, biconvexes et sécables.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales.

4. INDICATION(S)

Traitement des infections de l'appareil respiratoire, dont rhinites, amygdalites et bronchopneumonies, causées par *Bordetella bronchiseptica* et *Pasteurella* spp. sensibles à la doxycycline.

Traitement de l'ehrlichiose canine (maladie transmise par les tiques) due à *Ehrlichia canis*.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des pathologies associées à des vomissements ou de la dysphagie (difficulté à déglutir) (voir également la rubrique « Effets indésirables »).

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une photosensibilité connue (voir également la rubrique « Effets indésirables »).

Ne pas utiliser chez les chiots avant l'achèvement de la formation de l'émail dentaire.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements, nausées (signes que l'animal peut être malade), salivation (bave), œsophagite (irritation de l'œsophage) et diarrhée, ont été très rarement rapportés dans les déclarations spontanées.

Une photosensibilité et une photodermatite (irritation de la peau) peuvent survenir après exposition au soleil ou à une lumière ultra-violette intenses lors d'un traitement par les tétracyclines (voir également la rubrique « Contre-indications »).

L'utilisation de tétracyclines pendant le développement dentaire peut entraîner une décoloration des dents.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités),
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités),
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités),
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités),
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCES CIBLES

Chiens.

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

Par voie orale :

La posologie est de 10 mg de doxycycline par kg de poids corporel et par jour, soit 1 comprimé pour 25 kg de poids corporel. La dose peut être divisée en deux administrations quotidiennes. La durée du traitement pourra être adaptée en fonction de la réponse clinique, après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

Pathologie	Posologie	Durée de traitement
Infection de l'appareil respiratoire	10 mg/kg par jour	5-10 jours
Ehrlichiose canine	10 mg/kg par jour	28 jours

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Pour garantir un dosage correct, le poids corporel des animaux doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un surdosage ou un sous-dosage. Afin d'ajuster le dosage, les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales. Les comprimés doivent être administrés avec de la nourriture afin d'éviter les vomissements.

10. TEMPS D'ATTENTE

Sans objet.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage d'origine.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte après « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

12. MISES EN GARDE PARTICULIÈRES

Précautions particulières pour chaque espèce cible

Pour le vétérinaire

Infection à *Ehrlichia canis* : le traitement doit être initié dès l'apparition des signes cliniques. L'éradication complète du pathogène n'est pas toujours obtenue, mais un traitement de 28 jours permet généralement la disparition des signes cliniques et la réduction de la charge bactérienne. Un traitement de plus longue durée peut être nécessaire, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable, en particulier en cas d'ehrlichiose sévère ou chronique. Tous les animaux traités doivent être régulièrement surveillés, même après la guérison clinique.

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal

Administer les comprimés avec de la nourriture pour éviter les vomissements et réduire le risque d'irritation de l'œsophage.

Le produit doit être administré avec prudence aux jeunes animaux, car l'utilisation d'un médicament de la classe des tétracyclines pendant le développement dentaire peut provoquer une décoloration permanente des dents. Toutefois, la littérature chez l'homme indique que la doxycycline présente un risque plus faible de causer ce type d'anomalie que les autres tétracyclines, en raison de sa capacité réduite à chélater le calcium.

Pour le vétérinaire

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et la réalisation de tests de sensibilité des agents pathogènes cibles. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et sur la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau local/régional. L'utilisation de ce médicament vétérinaire en dehors des instructions données dans la notice peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la doxycycline et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres tétracyclines, en raison du potentiel de résistance croisée.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit être conforme aux recommandations officielles, nationales et régionales en matière d'antimicrobiens.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la doxycycline ou à d'autres tétracyclines doivent éviter tout contact avec ce médicament vétérinaire et porter un équipement de protection personnelle (gants) lors de la manipulation du médicament vétérinaire.

En cas d'irritation cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

L'ingestion accidentelle, en particulier par des enfants, peut provoquer des effets indésirables tels que des vomissements. Pour éviter toute ingestion accidentelle, les plaquettes doivent être réinsérées dans l'emballage extérieur et conservées dans un endroit sûr. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Gestation et lactation :

Les études de laboratoire chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou embryotoxique (malformations ou déformations de l'embryon) de la doxycycline. Cependant, en l'absence

d'informations disponibles sur les espèces cibles, l'utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation. Utiliser uniquement selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions

Ne pas administrer la doxycycline en association avec d'autres antibiotiques, notamment des médicaments bactéricides tels que les β -lactamines (par exemple pénicilline, ampicilline). Une résistance croisée aux tétracyclines peut survenir. La demi-vie de la doxycycline est réduite lors de l'administration concomitante de barbituriques (certains types de sédatifs ou de tranquillisants), de phénytoïne et de carbamazépine (deux types de médicaments antiépileptiques).

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les sujets sous traitement anticoagulant, car les tétracyclines diminuent l'activité plasmatique de la prothrombine. L'association avec des pansements oraux, des anti-acides (protecteurs de l'estomac) et des préparations contenant des cations multivalents doit être évitée car ils réduisent la biodisponibilité de la doxycycline.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)

Des vomissements peuvent apparaître avec des doses 5 fois supérieures à la dose recommandée. Des augmentations des ALAT, gamma-GT, PAL et de la bilirubine totale ont été rapportées chez les chiens à 5 fois la dose recommandée.

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

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou les ordures ménagères.

Demandez à votre vétérinaire pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

À compléter au niveau national.

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Présentations :

1 x 10 comprimés, 2 x 10 comprimés, ou 10 x 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.