

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, LES ESPÈCES ANIMALES, LES VOIES
D'ADMINISTRATION ET LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Fréquence et voie d'administration	Dose recommandée
Belgique, République tchèque, Allemagne, Grèce, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal et Slovaquie	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelone, Espagne)	DOXYPREX	Prémélange	100 mg/g	Porcs (après sevrage)	Dans l'alimentation animale	10 mg/kg de poids corporel

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

1. Introduction et contexte

Le prémélange Doxyprex 100 mg est conditionné en sacs thermoscellés de 5 kg, 20 kg et 25 kg contenant 100 mg/g de doxycycline hyclate. En Espagne, le produit a été autorisé pour le traitement des pathologies respiratoires porcines causées par *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* et *Mycoplasma hyopneumoniae*.

C'est également cette indication qui a fait l'objet de la procédure de reconnaissance mutuelle. Suite aux discussions menées au sein du CMD(v), l'indication proposée a été modifiée au cours de la procédure en: «Pour le traitement des pathologies respiratoires porcines causées par *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* et *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibles à la doxycycline».

Le 30 mai 2006, l'Allemagne a informé l'EMEA que le CMD(v) n'était pas parvenu à un accord sur ce produit. Conformément à l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, le dossier a été confié au CVMP.

Tout ceci est dû au fait que l'autorité nationale compétente en Allemagne a estimé que ce produit vétérinaire pouvait présenter un risque grave pour la santé animale, l'efficacité n'ayant pas été suffisamment documentée dans le dossier.

Lors de sa réunion des 21 et 22 juin 2006, le CVMP a lancé une procédure de saisine, aux termes de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, pour le prémélange Doxyprex 100 mg. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été invité à fournir plus de données sur l'indication et la posologie évoquées lors de la récente procédure de reconnaissance mutuelle. Les réponses ont été transmises à l'EMEA le 19 décembre 2006.

2. Discussion

Dans l'introduction aux réponses, le demandeur a justifié le dépôt de la demande sur la base d'un «usage bien établi». Il s'avère que les prémélanges à base de doxycycline pour les porcs sont autorisés dans l'UE depuis 1985, avec une dose recommandée de 10 mg/kg une fois par jour, pendant 5 jours. Des produits similaires destinés à être administrés pendant 8 ou 10 jours existent également dans l'UE.

L'annexe I de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la directive 2004/28/CE, indique que l'expérience post-commercialisation obtenue avec d'autres produits contenant les mêmes composants est de la première importance et que les demandeurs doivent mettre l'accent sur ce point. Dès lors, le CVMP a considéré que les rapports mentionnés plus haut constituaient des preuves favorables de la sécurité et de l'efficacité de la doxycycline en général, mais également de la formulation finale du produit tel que commercialisé en Espagne.

1. Essai clinique pivot portant sur le prémélange à 10 % de doxycycline

Le choix des produits utilisés pour le contrôle positif et de la posologie a fait l'objet d'une discussion:

Le demandeur a expliqué que le choix des contrôles positifs lors de l'essai pivot sur le terrain n'était pas destiné à comparer le produit à un autre produit utilisé avec la même posologie proposée au sein de la Communauté depuis au moins 10 ans. En fait, les deux contrôles positifs sélectionnés l'ont été car il n'existait alors aucun prémélange à base de doxycycline de référence en Espagne. Les produits servant au contrôle positif ont été choisis car tous deux étaient des prémélanges médicamenteux destinés aux porcs et contenant un seul principe actif, dont le spectre d'activité incluait les organismes visés par les indications proposées. Le demandeur a expliqué le choix de la dose.

Bien que le choix des contrôles positifs ne soit pas acceptable d'après les normes d'évaluation actuelles, le CVMP a conclu que le demandeur avait justifié qu'il n'existait à l'époque aucun prémélange à base de doxycycline autorisé pour les indications proposées. Le demandeur a fait état d'un raisonnement justifié concernant le choix des produits utilisés comme contrôles positifs. En outre, un contrôle négatif a été utilisé. Considérant que l'analyse statistique est appropriée, cette étude peut établir que la formulation finale a démontré une efficacité sur le terrain par rapport au groupe de contrôle négatif et a donné des résultats au moins aussi satisfaisants que le produit de comparaison TM550 (oxytétracycline).

Aucune étude de confirmation de la dose n'a été présentée dans l'étude ci-dessus; dès lors, il est important que les références fournies fassent état de preuves solides de l'efficacité du produit sur le terrain.

Dans la réponse à la question du CVMP, le demandeur n'a pas commenté ni justifié les deux doses (200 ppm et 300 ppm) de Doxyprax utilisées lors de l'essai clinique. Lors de la procédure de reconnaissance mutuelle, le demandeur a toutefois expliqué que les taux d'incorporation de la doxycycline dans l'alimentation animale utilisée lors de l'essai clinique ont été calculés pour tenir compte de la variabilité présente sur le terrain concernant le poids des porcs et les quantités de nourriture ingérées. Le principal objectif était de garantir l'ingestion de la dose proposée, soit 10 mg/kg de poids corporel. Il a été constaté que, durant les premiers jours de traitement, l'incorporation de 300 ppm dans l'alimentation s'est approchée de la dose recommandée mais que, lorsque l'ingestion de nourriture a augmenté, ce seuil a été atteint avec 200 ppm.

La justification a été considérée comme acceptable mais la partie traitant du dosage dans le RCP doit être modifiée pour mieux refléter l'utilisation proposée et documentée par le demandeur. Il convient également de limiter l'accent mis sur l'incorporation standard de 250 ppm pour une consommation alimentaire «normale». En outre, il faut prévoir d'ajouter que le taux d'incorporation doit être fondé sur la consommation alimentaire moyenne au début du traitement.

Le document CVMP/627/01 publié par l'EMA ainsi que la ligne directrice relative aux bonnes pratiques cliniques indiquent que la réponse au traitement doit reposer sur des critères cliniques et microbiologiques dans la mesure du possible. Le manque de preuves indiquant une guérison sur le plan bactériologique doit être justifié et peut affecter le libellé de l'indication.

Le demandeur a transmis un rapport scientifique sur le complexe des maladies respiratoires du porc et a également mis en avant le fait que la ligne directrice citée ci-dessus n'était pas disponible au moment de l'étude ou de la première demande auprès de l'autorité compétente en Espagne. Lors de l'essai clinique pivot, la présence de *P. multocida* et de *B. bronchiseptica* a été clairement mise en évidence chez les porcs malades, mais aucun échantillon n'a été prélevé après traitement pour prouver la guérison bactériologique. Le demandeur justifie le fait que la présence de *M. hyopneumoniae* n'a pas été identifiée à l'aide de méthodes bactériologiques par la difficulté à isoler cette bactérie, à ce moment. Sa présence a donc été supposée. Le demandeur a fourni des preuves de l'efficacité du principe actif, la doxycycline, contre *M. hyopneumoniae* chez le porc d'après des articles déjà publiés et d'autres études portant sur la concentration minimale inhibitrice (CMI). Toutes ces références étaient fournies avec la première demande.

Les exploitations étudiées ont été sélectionnées si au moins 20 % des porcs présentaient les signes cliniques d'une maladie respiratoire. Les groupes de porcs réellement étudiés présentaient tous des signes cliniques. Les critères d'évaluation cliniques étaient la «durée jusqu'à la guérison clinique» et la «guérison clinique globale». Les rechutes ont été évaluées. En situation concrète, le prémélange est généralement administré aux porcs présentant des signes cliniques et aux porcs en contact avec ceux-ci; le principe actif est donc destiné à contrôler les signes cliniques de la maladie. L'efficacité contre *M. hyopneumoniae* n'a par ailleurs pas été établie lors de l'étude sur le terrain car la présence de la bactérie n'avait pas été mise en évidence.

Le CVMP considère que l'absence de prélèvement d'échantillons bactériologiques après traitement empêche toute supposition ou revendication quant à la guérison bactériologique.

Pour tous ces motifs, l'indication appropriée serait la suivante:

«Pour le traitement et la prévention des pathologies respiratoires porcines dues à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, sensibles à la doxycycline, lorsque la maladie a été diagnostiquée dans le cheptel.»

Le CVMP a décidé d'intégrer les recommandations sur un usage prudent au point 4.5. Du fait de la variabilité de la sensibilité des bactéries à la doxycycline, l'utilisation du produit doit reposer sur des prélèvements d'échantillons bactériologiques et des tests de sensibilité, ou sur l'expérience récente de l'exploitation.

Les modifications apportées à la rubrique consacrée aux propriétés pharmacocinétiques du RCP et la source des valeurs de concentration minimale inhibitrice incluses dans cette rubrique doivent également être ajoutées.

Le demandeur a fourni une étude complète sur les analyses statistiques menées pour l'essai pivot. Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle, cette évaluation statistique a été remise en question et a été déclarée inappropriée. En conséquence, le demandeur a effectué une autre évaluation statistique à l'aide de la base de données d'origine. Le demandeur a estimé que cette démarche correspondait mieux à la ligne directrice de l'EMA (EMA/CVMP/816/00) et était d'une plus grande portée sur le plan clinique. Un nouveau critère d'évaluation principal a été défini comme la «**durée jusqu'à la guérison clinique**», c'est-à-dire le temps écoulé avant la disparition des signes cliniques.

De nouveaux critères d'évaluation secondaires ont été définis: le **pourcentage de guérison clinique au jour 7**, ainsi que les **taux de rechute et de mortalité**. **Les évaluations globales étaient justifiées car elles font partie des consignes statistiques.**

Pour la **durée jusqu'à la guérison clinique**, les groupes sous Doxyprex 200 ppm et 300 ppm ont été guéris à 3,2 et 3,33 jours respectivement, contre 8,2 jours pour le groupe traité par TM550, 11,75 jours pour le groupe sous Stabox et 13,67 jours pour le groupe de contrôle. Dans l'analyse par paires, les deux groupes traités par Doxyprex ont atteint la guérison de manière significativement plus rapide que dans les groupes de contrôle négatif et positif. La **durée jusqu'à la guérison clinique** était considérée comme le critère d'évaluation principal.

Le CVMP a conclu que, conformément aux exigences «actuelles» des bonnes pratiques cliniques, cette étude pivot présentait de nombreux défauts. Cette décision correspond à celle de l'autorité nationale compétente en Allemagne (BVL) et à l'avis des experts. Cependant, l'étude a été menée et évaluée avant la publication de ces consignes et le demandeur a effectué de nombreuses analyses supplémentaires sur les données d'origine, parvenant ainsi à justifier plusieurs défaillances. Bien que le nombre de porcs concernés puisse sembler peu élevé, le demandeur a fourni une justification selon laquelle, du fait des grandes différences obtenues dans les résultats entre les groupes sous Doxyprex et les groupes de contrôle, le petit nombre d'animaux permet tout de même d'atteindre une puissance de 80 % dans l'étude. Ce chiffre devrait donc être acceptable. Tous les résultats montrent une nette amélioration chez les porcs traités par Doxyprex, sans rechute ni décès, par rapport aux contrôles négatifs. Pour résumer, le demandeur a effectivement réalisé certaines analyses basées sur les données d'origine, qui semblent avoir été menées correctement.

Les défauts de l'essai clinique pivot mettant en évidence l'efficacité du produit pour le traitement des infections à *P. multocida* et *B. bronchiseptica* ont été compensés par une discussion sur les données de terrain, dans les articles de référence fournis. Via ces références, le demandeur a prouvé que le produit répond aux critères d'une demande sur la base d'un «usage bien établi».

En conclusion, le demandeur a justifié sa demande sur la base d'un «usage bien établi» du principe actif, la doxycycline. Les références fournies confirment les données pharmacodynamiques, y compris les données de la CMI (plus de 5 ans), et pharmacocinétiques du principe actif, la doxycycline. De plus, le demandeur a fourni l'étude pharmacocinétique reposant sur la formulation finale et des données plus récentes (2001) concernant les données de la CMI pour les agents pathogènes respiratoires isolés chez les porcs en Espagne. Il a déposé une étude de tolérance des espèces cibles et

des données de pharmacovigilance post-commercialisation pour étayer la sécurité du produit. La résistance était traitée de manière adéquate dans la littérature. Le demandeur a réalisé une étude pivot sur le terrain, contrôlée et randomisée, sur deux centres, avec la formulation finale, pour démontrer l'efficacité dans le traitement des maladies respiratoires dues à *P. multocida* et *B. bronchiseptica*. Les données post-commercialisation fournies sont les suivantes:

- (1) pharmacovigilance – déclaration «néant» pour les effets indésirables éventuels et le manque d'efficacité;
- (2) cinq avis d'experts rédigés par des vétérinaires travaillant régulièrement avec de grandes fermes porcines en Espagne, tous faisant état de commentaires positifs sur l'utilisation du produit. À partir de toutes ces informations, aucun risque potentiel grave significatif n'a été identifié concernant la sécurité ou l'efficacité de Doxyprex pour le traitement ou le contrôle des signes cliniques des pathologies respiratoires porcines dues à *P. multocida* et *B. bronchiseptica*.

2. Pour la seconde étude clinique «Efficacité de la doxycycline dans l'alimentation animale pour le contrôle de la pneumonie causée par *P. multocida* et *Mycoplasma hyopneumoniae*»

Aucune étude de confirmation de la dose n'a été présentée dans cette étude et les références fournies doivent donc impérativement présenter des preuves solides de l'efficacité du produit sur le terrain. Pulmodox est indiqué pour la prévention des maladies respiratoires et non pour le traitement.

Afin d'établir que Doxyprex présente une biodisponibilité similaire au prémélange Pulmodox 5 %, le demandeur s'est référé aux informations du RCP et du site web www.hevra.org. Il a indiqué que, malgré de petites différences de dosage, les concentrations plasmatiques moyenne et maximale en état stationnaire sont similaires.

Il existe cependant quelques différences dans les recommandations concernant la dose (12,5 mg/kg/jour contre 10 mg/kg/jour) et la durée du traitement (8 jours contre 7 jours).

Sur la base de ces informations, le CVMP a convenu que les références fournies ne constituent pas une preuve **fondamentale** de l'efficacité clinique du produit Doxyprex pour l'indication et la dose proposées pour *M. hyopneumoniae*.

3. Conclusion et recommandation

La recommandation du CVMP est d'accorder une autorisation de mise sur le marché pour le prémélange Doxyprex 100 mg/g en tant qu'aliment médicamenteux destiné aux porcs, conformément à l'indication suggérée, puisque l'analyse risques/bénéfices s'avère positive et qu'aucun risque potentiel grave n'a été identifié.

«Pour le traitement et la prévention des pathologies respiratoires porcines dues à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, sensibles à la doxycycline, lorsque la maladie a été diagnostiquée dans le cheptel».

Une analyse risques/bénéfices n'a pas pu être effectuée en raison du manque de preuves fondamentales de l'efficacité clinique pour la partie de l'indication relative à *M. hyopneumoniae*. Par conséquent, le comité recommande de supprimer cet agent pathogène des indications.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Doxyprex 100 mg/g Prémélange

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme contient :

Principe actif:

100 mg de Doxycycline base sous forme d'hyclate

Excipients:

Semoule q.s.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Prémélange médicamenteux

Présentation de Doxyprex : granules jaunes.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Espèces cible

Porcs (après sevrage)

4.2. Indications d'utilisation spécifiant les espèces cible

Prévention et traitement de la maladie respiratoire porcine causée par *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, sensibles à la doxycycline, lorsque la maladie a été diagnostiquée dans le troupeau.

4.3. Contre-indications

Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines.

Ne pas administrer en cas de troubles hépatiques.

4.4. Mises en garde particulières

La prise du médicament peut être compliquée par la maladie. Si l'animal ne mange pas assez, le traitement parentéral est recommandé.

4.5. Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

En raison de la variabilité de la sensibilité de la bactérie à la doxycycline, l'utilisation de ce produit sera fondée sur des tests bactériologiques et de sensibilité, ou les résultats d'expériences récentes sur les animaux, tout en tenant compte des politiques antimicrobiennes officielles et locales.

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

Éviter la manipulation du produit en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines.

Veiller à éviter le contact avec le produit lors de son incorporation au fourrage et l'administration de celui-ci aux animaux.

Prendre les mesures nécessaires pour éviter la propagation de la poudre lors de son incorporation au fourrage.

L'utilisation d'un masque anti-poudre est recommandée (conformément à la norme EN140FFP1), ainsi que de gants, vêtements de travail et lunettes protectrices homologuées.

Éviter le contact avec la peau et les yeux. En cas de contact avec la peau et les yeux laver à l'eau abondante.

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

En cas d'apparition de symptômes après l'exposition au produit, par ex. éruption cutanée, consulter un médecin. Le gonflement du visage, des lèvres et des yeux et la difficulté respiratoire sont des symptômes sérieux qui représentent une urgence médicale.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des réactions allergiques et de photosensibilité peuvent se présenter, comme avec toutes les tétracyclines.

En cas de traitements de longue durée, des troubles digestifs par dysbiose intestinale peuvent se présenter.

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

L'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et la lactation.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres

L'absorption de la doxycycline peut diminuer en présence de hautes quantités de Ca, Fe, Mg ou Al dans le régime. Éviter la co-administration d'antacides, kaolin et préparations à base de fer.

Ne pas administrer conjointement à des antibiotiques bactéricides comme les β -lactames.

4.9. Posologie et voie d'administration

Utilisation dans le fourrage.

La dose recommandée est de 10 mg/kg/jour de doxycycline (équivalent à 1 g/10 kg de Doxyprex) pendant 7 jours. Chez les porcs qui consomment 40g de fourrage/kg/jour, la dose correspond à 250 mg de doxycycline par kilo de fourrage, ce qui donne un taux de 2,5 kg/tonne. La consommation de fourrage dépendra de l'état clinique de l'animal. Afin d'obtenir la dose appropriée, ajuster la concentration de l'agent antimicrobien en fonction de la consommation journalière de fourrage au début du traitement.

Le calcul suivant peut aider à calculer la dose :

$1 \text{ mg Doxyprex/kg fourrage} = 10 \text{ mg doxycycline/kg} \times 10 \times \text{poids (kg)}/\text{consommation journalière fourrage (kg)}$

Instructions pour le mélange :

Le prémélange est uniquement destiné à être incorporé au fourrage médicamenteux granulé.

Fourrage premier âge porcelet (fourrage complet jusqu'à un poids de 20 kg environ)

Fourrage deuxième âge porcelet (fourrage complet jusqu'à un poids de 35 kg environ)

Fourrage complet pour porcs d'engraissement jusqu'à un poids de 50 kg environ

Fourrage complet pour porcs d'engraissement d'un poids de 50 kg environ

Fourrage complet pour porcs d'engraissement d'un poids de 35 kg environ

Un mélangeur à ruban horizontal servira à incorporer le produit au fourrage. Il est conseillé de mélanger d'abord une partie de Doxyprex à une partie de fourrage, puis de mélanger bien le reste. Le fourrage médicamenteux sera ensuite granulé. Les conditions de transformation impliquent de préconditionner les ingrédients à la vapeur à 55-65°C et 10% d'humidité. Avant la granulation, la température de la poudre ne devra pas dépasser 55 °C.

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

Aucun symptôme d'intolérance au médicament n'a été observé dans les études réalisées avec 600 ppm de médicament (2,4 fois la dose recommandée), chez les animaux de 20-30 kg pendant une période deux fois plus longue que la durée recommandée.

4.11. Temps d'attente

Viande et abats : 7 jours.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Antibactérien à usage systémique. Tétracyclines, code ATCvet: QJ01AA02.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La doxycycline est un antibiotique à large spectre à activité bactériostatique, qui agit en interférant sur la synthèse bactérienne des protéines des espèces sensibles.

La doxycycline est une tétracycline semi-synthétique dérivée de l'oxytétracycline, qui agit sur la sous-unité bactérienne ribosomale 30S en une union réversible, en bloquant la liaison de l' aminoacil-tARN (transfert ARN) au complexe mARN/ribosome, ce qui empêche d'ajouter de nouveaux amino-acides à la chaîne peptide croissante et donc d'interférer sur la synthèse des protéines.

La doxycycline est efficace contre :

Pasteurella multocida et *Bordetella bronchiseptica*

“En Espagne, en 2001, la sensibilité *in vitro* à la doxycycline a été établie contre les souches porcines de *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica* donnant des valeurs de CMI₉₀ de 0,795 µg/ml et 0,053 µg/ml, respectivement.”

Selon les normes CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute), des organismes autres que les streptocoques à des valeurs CMI ≤ 4 µg/ml sont jugés sensibles, à 8 µg/ml moyennement sensibles et à CMI ≥ 16 µg/ml résistants à la doxycycline.

Il existe au moins deux mécanismes de résistance aux tétracyclines. Le principal est dû à la diminution de l'accumulation cellulaire du médicament, en raison de la création d'une voie d'élimination par le pompage de l'agent antibactérien ou d'une altération dans le système de transport provoquant une capture énergie-dépendante limitée de la tétracycline sur l'extérieur de la cellule. L'altération du système de transport est due à des protéines induites codifiées en plasmides et transposons. L'autre mécanisme se manifeste par une diminution de l'affinité du ribosome envers le complexe Tétracycline-Mg²⁺ en raison des mutations dans le chromosome. La résistance croisée est fréquente entre tétracyclines.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

L'absorption après administration orale et intramusculaire montre une biodisponibilité élevée. Après administration orale, on atteint des valeurs supérieures à 70% dans la plupart des espèces.

La nourriture peut légèrement modifier la biodisponibilité orale de la doxycycline.

La doxycycline est largement répartie dans l'organisme en raison de ses caractéristiques physico-chimiques, car elle est hautement liposoluble. Elle atteint les tissus périphériques et bien irrigués. Elle se concentre dans le foie, les reins, les os et les intestins. Sa concentration dans les intestins se doit à un cycle entérohépatique. Les concentrations atteintes dans les poumons sont toujours supérieures à celles du plasma. Des concentrations thérapeutiques ont été détectées dans les liquides, le myocarde, les tissus reproductifs, les glandes cérébrales et mammaires. Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90-92%. 40% du médicament est métabolisé et largement excrété dans les selles (voie biliaire et intestinale), principalement comme conjugués inactifs d'un point de vue microbiologique.

Porcs (après sevrage)

La biodisponibilité orale de la doxycycline se situe entre 50 et 60%. Après absorption, le médicament est lié dans un très haut pourcentage (93%) aux protéines plasmatiques.

Compte tenu de ses propriétés lipophiliques, la doxycycline est facilement distribuée dans les tissus de l'animal, et montre des volumes de distribution de 0,53 l/kg. Son métabolisme hépatique est faible, avec des traces de métabolites au niveau rénal. Son excrétion s'effectue par la muqueuse intestinale et aussi à un moindre niveau, par l'excrétion de bile, donnant des valeurs de clairance plasmatique de 1,7 ml/min/kg.

Après administration d'une dose unique, le C_{max} est de 1,70 µg/ml avec un T_{max} de 6 heures. L'administration du produit suivant la posologie recommandée donne une concentration plasmatique maximale en état stable de $2 \pm 0,4$ µg/ml. Après arrêt du médicament, la demi-vie de la phase terminale est de 6 heures. Le médicament est principalement éliminé par l'intestin grêle, ce qui représente un avantage par rapport au reste des tétracyclines, car il ne s'accumule pas dans l'organisme quand la fonction rénale est diminuée puisque ce n'est pas sa principale voie d'élimination.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol liquide, non-cristallisant

Paraffine liquide

Semoule (*dénommé sur l'étiquette comme porteur*)

6.2. Incompatibilités

Ne pas administrer avec des substances oxydantes.

6.3. Durée de conservation

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

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

Durée de conservation après incorporation dans les aliments : 3 mois.

Après ouverture, conserver le paquet parfaitement fermé. Conserver dans un endroit sec.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Sacs de 1 kg, 5 kg, 20 kg et 25 kg.

Sacs thermo-scellés en film de polyester à l'extérieur, en aluminium sur la couche intermédiaire et polyéthylène à l'intérieur (en contact avec le produit).

Pour les présentations de 5 kg, 20 kg et 25 kg, les sacs ont une couche intermédiaire supplémentaire en nylon.

Fermeture thermo-scellée.

Toutes les présentations ne peuvent pas être commercialisées.

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

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

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

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelone) Espagne

Tel: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

e-mail: invesa@invesagroup.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ/ NUMÉRO DE PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE

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

04/02/2004

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{<JJ/MM/AAAA>}

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

Sans objet.

ETIQUETAGE ET NOTICE

NOTICE

Doxyprex 100 mg/g Prémélange

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

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelone) Espagne

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Doxyprex 100 mg/g Prémélange

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

Granules jaunes de 100 mg de doxycycline hyclate par gramme de produit. La semoule est utilisée comme porteur.

4. INDICATION(S)

Prévention et traitement de la maladie respiratoire porcine causée par *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, sensibles à la doxycycline, lorsque la maladie a été diagnostiquée dans le troupeau.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines.
Ne pas administrer en cas de troubles hépatiques.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions allergiques et de photosensibilité peuvent se présenter, comme avec toutes les tétracyclines.

En cas de traitements de longue durée, des troubles digestifs par dysbiose intestinale peuvent se présenter.

Si vous constatez des effets indésirables graves ou d'autres effets ne figurant pas sur cette notice, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCES CIBLE

Porcs (après sevrage)

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

Utilisation dans le fourrage.

La dose recommandée est de 10 mg de doxycycline/kg/jour (équivalent à 1 g de Doxyprex/10 kg) sur 7 jours de suite. Chez les porcs qui consomment 40g de fourrage/kg/jour, la dose correspond à 250 mg de doxycycline par kilo de fourrage, ce qui donne un taux de 2,5 kg/tonne. La consommation de fourrage dépendra de l'état clinique de l'animal.

Afin d'obtenir la dose appropriée, ajuster la concentration de l'agent antimicrobien en fonction de la consommation journalière de fourrage au début du traitement.

Le calcul suivant peut aider à calculer la dose :

$1 \text{ mg Doxyprex/kg fourrage} = 10 \text{ mg doxycycline/kg} \times 10 \times \text{poids (kg)}/\text{consommation journalière fourrage (kg)}$

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Instructions pour le mélange :

Le prémélange est uniquement destiné à être incorporé au fourrage médicamenteux granulé.

Les quantités suivantes de fourrage complet pour porcs peuvent être utilisées dans la fabrication du médicament :

Fourrage premier âge porcelet (fourrage complet jusqu'à un poids de 20 kg environ)

Fourrage deuxième âge porcelet (fourrage complet jusqu'à un poids de 35 kg environ)

Fourrage complet pour porcs d'engraissement jusqu'à un poids de 50 kg environ

Fourrage complet pour porcs d'engraissement d'un poids de 50 kg environ

Fourrage complet pour porcs d'engraissement d'un poids de 35 kg environ

Un mélangeur à ruban horizontal servira à incorporer le produit au fourrage. Il est conseillé de mélanger d'abord une partie de Doxyprex à une partie de fourrage, puis de mélanger bien le reste. Le fourrage médicamenteux sera ensuite granulé. Les conditions de transformation impliquent de préconditionner les ingrédients à la vapeur à 55-65°C et 10% d'humidité. Avant la granulation, la température de la poudre ne devra pas dépasser 55 °C.

10. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats : 7 jours.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après ouverture, conserver le paquet parfaitement fermé. Conserver dans un endroit sec.

EXP {mois/année}

Ne pas utiliser après la date de péremption.

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

Durée de conservation après incorporation dans les aliments : 3 mois.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

En raison de la variabilité de la sensibilité de la bactérie à la doxycycline, l'utilisation de ce produit sera fondée sur des tests bactériologiques et de sensibilité, ou les résultats d'expériences récentes sur les animaux, tout en tenant compte des politiques antimicrobiennes officielles et locales.

L'absorption de la doxycycline peut diminuer en présence de hautes quantités de Ca, Fe, Mg ou Al dans le régime. Éviter la co-administration d'antacides, kaolin et préparations à base de fer.

Ne pas administrer conjointement à des antibiotiques bactéricides comme les β -lactames.

Ne pas administrer avec des substances oxydantes.

La prise du médicament peut être compliquée par la maladie. Si l'animal ne mange pas assez, le traitement parentéral est recommandé.

Éviter la manipulation du produit en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines.

Veiller à éviter le contact avec le produit lors de son incorporation au fourrage et l'administration de celui-ci aux animaux.

Éviter le contact avec la peau et les yeux. En cas de contact avec la peau et les yeux laver à l'eau abondante.

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

Prendre les mesures nécessaires pour éviter la propagation de la poudre lors de son incorporation au fourrage.

L'utilisation d'un masque anti-poudre est recommandée (conformément à la norme EN140FFP1), ainsi que de gants, vêtements de travail et lunettes protectrices homologuées.

Si des symptômes apparaissent après l'exposition au produit, tels qu'une éruption cutanée, consultez un médecin en présentant cette notice. Une inflammation du visage, des lèvres et des yeux, ou des difficultés respiratoires sont des symptômes plus sévères. Consultez immédiatement un médecin.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les animaux en cours de gestation ou de lactation.

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

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

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

{<JJ/MM/AAAA>}

15. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

À délivrer sur ordonnance vétérinaire.

PRESENTATIONS

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

{NATURE/TYPE}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Doxyprex 100 mg/g Prémélange

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

Granules jaunes de 100 mg de doxycycline hyclate par gramme de produit. La semoule est utilisée comme porteur.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Prémélange médicamenteux

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. ESPÈCES CIBLE

Porcs (après sevrage)

6. INDICATION(S)

Prévention et traitement de la maladie respiratoire porcine causée par *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, sensibles à la doxycycline, lorsque la maladie a été diagnostiquée dans le troupeau.

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation dans le fourrage.

8. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats : 7 jours.

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

En raison de la variabilité de la sensibilité de la bactérie à la doxycycline, l'utilisation de ce produit sera fondée sur des tests bactériologiques et de sensibilité, ou les résultats d'expériences récentes sur les animaux, tout en tenant compte des politiques antimicrobiennes officielles et locales.

L'absorption de la doxycycline peut diminuer en présence de hautes quantités de Ca, Fe, Mg ou Al dans le régime. Éviter la co-administration d'antacides, kaolin et préparations à base de fer.

Ne pas administrer conjointement à des antibiotiques bactéricides comme les β -lactames.

Ne pas administrer avec des substances oxydantes.

La prise du médicament peut être compliquée par la maladie. Si l'animal ne mange pas assez, le traitement parentéral est recommandé.

Éviter la manipulation du produit en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines.

Veiller à éviter le contact avec le produit lors de son incorporation au fourrage et l'administration de celui-ci aux animaux.

Éviter le contact avec la peau et les yeux. En cas de contact avec la peau et les yeux laver à l'eau abondante.

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

Prendre les mesures nécessaires pour éviter la propagation de la poudre lors de son incorporation au fourrage.

L'utilisation d'un masque anti-poudre est recommandée (conformément à la norme EN140FFP1), ainsi que de gants, vêtements de travail et lunettes protectrices homologuées.

Si des symptômes apparaissent après l'exposition au produit, tels qu'une éruption cutanée, consultez un médecin en présentant cette notice. Une inflammation du visage, des lèvres et des yeux, ou des difficultés respiratoires sont des symptômes plus sévères. Consultez immédiatement un médecin.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les animaux en cours de gestation ou de lactation.

10. DATE DE PÉREMPTION

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après ouverture, conserver le paquet parfaitement fermé. Conserver dans un endroit sec.

EXP {mois/année}

Ne pas utiliser après la date de péremption.

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

Durée de conservation après incorporation dans les aliments : 3 mois.

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

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

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

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

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

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

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelone) Espagne

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

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot : {numéro}