

ALLEGATO I

**NOME, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGIO DEL PRODOTTO MEDICINALE, SPECIE
ANIMALE, VIE DI SOMMINISTRAZIONE E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stato membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Belgio, Repubblica ceca, Germania, Grecia, Spagna, Francia, Italia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo e Slovacchia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º c08950 Esplugues de Ll obregat (Barcellona, Spagna)	DOXYPREX	Premiscelato	100 mg/g	Maiali (dopo lo slattamento)	Utilizzo nei mangimi	10 mg/kg di peso corporeo

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

1. Introduzione e antefatti

Doxyprex 100 mg premiscelato disponibile in buste termosaldate da 5 kg, 20 kg e 25 kg contenenti 100 mg/g di doxiciclina base (come iclato). In Spagna il prodotto è stato autorizzato per il trattamento delle malattie respiratorie nei suini causate da *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* e *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Questa è anche l'indicazione per la quale è stata fatta richiesta all'inizio della procedura di mutuo riconoscimento (MRP). Dopo la discussione all'interno del gruppo di coordinamento CMD(v), durante l'MRP l'indicazione proposta è stata modificata in: "Per il trattamento delle malattie respiratorie nei suini causate da microrganismi sensibili alla doxiciclina appartenenti alle specie *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* e *Mycoplasma hyopneumoniae*."

In data 30 maggio 2006 la Germania ha riferito all'EMA che il gruppo di coordinamento CMD(v) non aveva raggiunto un accordo sul prodotto. La questione è stata rinviata al comitato per i medicinali veterinari (CVMP) ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche.

Stando alla motivazione addotta, l'autorità nazionale competente tedesca riteneva che questo prodotto medicinale per uso veterinario rappresentasse un potenziale rischio grave per la salute animale, non essendo la sua efficacia sufficientemente documentata nel fascicolo.

Nel corso della riunione del 21-22 giugno 2006 il CVMP ha avviato una procedura di deferimento per Doxyprex 100 mg premiscelato ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche. Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) è stato richiesto di documentare l'indicazione e la posologia già discusse durante la recente MRP. Le risposte sono state trasmesse all'EMA il 19 dicembre 2006.

2. Discussione

Nell'introduzione alle risposte il richiedente ha giustificato la presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sulla base di un "impiego ben noto". All'interno dell'UE i prodotti premiscelati a base di doxiciclina per i suini al dosaggio raccomandato di 10 mg/kg una volta al giorno per cinque giorni sono definiti come autorizzati fin dal 1985. Sul territorio dell'UE sono inoltre disponibili prodotti simili con durata di trattamento di 8 o 10 giorni.

Nell'allegato I della direttiva 2001/82/CE, successivamente modificata dalla direttiva 2004/28/CE, viene fatto notare che l'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e che i richiedenti devono attribuirle particolare importanza. Per questo motivo il CVMP ha ritenuto che le relazioni sopra citate forniscano dimostrazioni a favore della sicurezza e dell'efficacia della doxiciclina in generale, ma anche per la particolare formulazione finale immessa in commercio in Spagna.

1. Studio clinico cardine con doxiciclina 10% premiscelato

Sono stati discussi la scelta dei prodotti usati come controlli positivi e il regime posologico utilizzato.

Il richiedente ha spiegato che la scelta di controlli positivi nello studio cardine non era finalizzata a confrontare il prodotto in questione con un prodotto utilizzato con la stessa posologia proposta a livello comunitario negli ultimi 10 anni. Al contrario, i due controlli positivi sono stati scelti perché in Spagna, all'epoca, non esistevano prodotti di riferimento a base di doxiciclina premiscelato. I prodotti usati come controlli positivi sono stati scelti in base al fatto che essi erano anche premiscelati medicati, indicati per l'utilizzo nei suini, contenenti un unico principio attivo e con uno spettro d'azione che comprendeva i microrganismi causali citati nelle indicazioni. Il richiedente ha spiegato la scelta del dosaggio.

Anche se la scelta dei controlli positivi non sarebbe accettabile in base agli standard attuali, il CVMP ha concluso che il richiedente ha giustificato in modo verosimile il fatto che all'epoca non esistessero premiscelati a base di doxiciclina autorizzati per le indicazioni proposte. Il richiedente ha una valida giustificazione alla base della scelta dei prodotti adottati come controlli positivi. È stato inoltre utilizzato un controllo negativo. Data l'adeguatezza dell'analisi statistica, il disegno di questo studio consente di concludere che l'attuale formulazione finale ha dimostrato un'efficacia sul campo se confrontata con il gruppo di controllo negativo e ha prodotto risultati quantomeno simili al prodotto di confronto TM550 (ossitetraciclina).

Non sembra siano stati presentati studi di conferma del dosaggio per lo studio menzionato, perciò è importante che i riferimenti forniti contengano solide prove dell'efficacia del prodotto sul campo.

Nella risposta alla domanda del CVMP il richiedente non ha discusso o giustificato i due dosaggi di Doxyprex (200 ppm e 300 ppm) utilizzati nello studio clinico. Durante l'MRP il richiedente aveva tuttavia spiegato che i tassi di incorporazione della doxiciclina nei mangimi utilizzati nello studio clinico erano stati stabiliti in modo da tenere conto della variabilità che si sarebbe riscontrata sul campo relativamente a peso corporeo dei maiali e consumo di mangime. L'obiettivo principale era cercare di garantire l'assunzione della dose di 10 mg/kg di peso corporeo proposta. Si è osservato che durante i primi giorni di trattamento l'incorporazione di 300 ppm nel cibo era quella che si avvicinava di più alla dose raccomandata e che, se il consumo di cibo aumentava, lo stesso risultato si raggiungeva anche con la dose di 200 ppm.

La giustificazione è stata considerata accettabile, ma il paragrafo dell'RCP relativo al dosaggio deve essere modificato per riflettere meglio l'utilizzo proposto e documentato dal richiedente. Si deve dare inoltre meno rilievo all'incorporazione di 250 ppm in caso di consumo "normale" di mangime. Infine deve essere inserita l'osservazione che il tasso di incorporazione deve essere basato sul consumo medio di mangime al momento dell'inizio del trattamento.

Il documento CVMP/627/01 e le linee guida di buona pratica clinica affermano che la risposta alla terapia deve basarsi, quando possibile, su criteri clinici e microbiologici. L'assenza di dimostrazioni di eradicazione batteriologica deve essere giustificata e può influenzare la formulazione delle indicazioni.

Il richiedente ha presentato una relazione scientifica sul complesso delle patologie respiratorie del suino (PRDC) e ha anche messo in evidenza che le linee guida succitate non erano ancora disponibili all'epoca dello studio e del suo primo inoltro alle autorità spagnole. Nello studio clinico cardine la presenza di *P. multocida* e *B. bronchiseptica* è stata dimostrata con certezza nei maiali malati; tuttavia dopo la terapia non è stato effettuato alcun campionamento per dimostrare l'eradicazione batteriologica. Il richiedente giustifica il fatto che la presenza di *M. hyopneumoniae* non sia stata stabilita con metodi batteriologici affermando che all'epoca si trattava di un ceppo difficile da isolare. La sua presenza è stata presunta. Il richiedente ha dimostrato l'efficacia del principio attivo, doxiciclina, nei confronti del *M. hyopneumoniae* nei suini utilizzando i dati pubblicati in letteratura e gli studi sulla MIC. Si tratta di riferimenti bibliografici forniti con la richiesta originale.

Le aziende agricole scelte dovevano avere almeno il 20% dei maiali con segni clinici di malattia respiratoria. I gruppi di maiali effettivamente studiati mostravano tutti questi segni clinici. Gli endpoint clinici erano il "tempo per la guarigione clinica" e la "guarigione clinica completa". Le recidive sono state valutate. Nella pratica il premiscelato è di solito utilizzato per alimentare i maiali con segni clinici e i contatti; il principio attivo, quindi, è utilizzato per il controllo dei segni clinici della malattia. L'efficacia nei confronti di *M. hyopneumoniae*, inoltre, non è stata stabilita nello studio sul campo, dato che la sua presenza non è stata dimostrata.

Il CVMP ritiene che, non essendo stato prelevato alcun campione batteriologico dopo la terapia, l'eradicazione batteriologica non possa essere presunta né sostenuta.

Per questi motivi si suggerisce che l'indicazione appropriata proposta sia la seguente:

“Per il trattamento e la prevenzione delle malattie respiratorie dei suini causate da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, sensibili alla doxiciclina, quando la malattia sia stata diagnosticata nell’azienda agricola.”

Il Comitato ha concordato che tutte le raccomandazioni su un utilizzo prudente devono essere inserite nel paragrafo 4.5. A causa della diversa sensibilità dei batteri alla doxiciclina, l’uso di questo prodotto deve basarsi su campioni biologici e antibiogrammi o sull’esperienza recente nell’azienda.

Devono anche essere inserite le modifiche alla sezione di farmacocinetica dell’RCP e deve essere indicata la fonte dei valori di MIC riportati in questa sezione.

Il richiedente ha discusso in modo esauriente le analisi statistiche condotte nello studio clinico cardine. Durante la procedura di mutuo riconoscimento la valutazione statistica è stata messa in discussione e ritenuta inadeguata. Il richiedente, perciò, ha effettuato un’altra valutazione statistica utilizzando la banca dati originale. Il richiedente riteneva che questa fosse più congruente con le linee guida EMEA/CVMP/816/00 e consentisse di ottenere una maggiore significatività clinica. È stato definito un nuovo endpoint primario, individuato come **tempo di guarigione clinica**, cioè il tempo necessario per la scomparsa dei segni clinici.

Sono stati definiti nuovi endpoint secondari: **percentuale di guarigioni cliniche in 7^a giornata, tassi di recidiva e di mortalità. Le valutazioni complessive erano giustificate in quanto erano incluse nelle linee guida statistiche.**

Per l’endpoint **Tempo per la guarigione clinica**, i gruppi sono stati trattati con Doxyprex a 200 ppm e 300 ppm rispettivamente a 3,2 e 3,33 giorni e confrontati con il gruppo TM550 a 8,2 giorni, il gruppo Stabox a 11,75 giorni e il gruppo di controllo a 13,67 giorni. In un’analisi a due a due, entrambi i gruppi Doxyprex avevano una guarigione significativamente più rapida rispetto al gruppo di controllo negativo e ai gruppi di controllo positivo. Il **tempo per la guarigione clinica** è stato considerato l’endpoint primario.

Il CVMP ha concluso che il disegno di questo studio cardine manifesta molte carenze in termini di requisiti di buona pratica clinica “attuali”. Questo giudizio concorda con il parere dell’autorità nazionale competente tedesca (BVL) e di esperti. Lo studio, tuttavia, è stato condotto e valutato prima dell’entrata in vigore di questi requisiti e il richiedente ha tentato molte analisi aggiuntive sui dati originali, giustificando diverse carenze. Benché a prima vista il numero dei singoli maiali interessati sembri ridotto, il richiedente ha giustificato questo fatto spiegando che, data la grande differenza di risultati tra i gruppi trattati con Doxyprex e i gruppi di controllo, l’esiguo numero di animali permette ancora di raggiungere una potenza statistica dell’80%. Ciò dovrebbe quindi essere accettabile. Tutti i risultati mostrano un netto miglioramento nei maiali trattati con Doxyprex, senza recidive né decessi, rispetto ai controlli negativi. Riassumendo, il richiedente ha effettivamente eseguito numerose analisi sui dati originali e queste analisi sembrano essere state effettuate correttamente.

Le carenze nello studio clinico cardine che dimostravano l’efficacia del prodotto per il trattamento delle infezioni da *P. multocida* e *B. bronchiseptica* sono state compensate da una discussione sui dati sul campo nei riferimenti bibliografici forniti. Attraverso questi riferimenti il richiedente ha dimostrato che il prodotto soddisfa i criteri per una domanda di autorizzazione sulla base di un impiego ben noto.

In conclusione il richiedente ha giustificato la propria domanda per il principio attivo doxiciclina sulla base di un impiego ben noto. I riferimenti bibliografici forniti sostenevano la farmacodinamica, compresi i dati sulla MIC (vecchi di oltre cinque anni), e la farmacocinetica del principio attivo doxiciclina. Vengono forniti inoltre lo studio di farmacocinetica effettuato utilizzando la formulazione finale del richiedente e dati di MIC più aggiornati (2001) per i patogeni respiratori isolati dai suini in Spagna. A sostegno della sicurezza del prodotto il richiedente ha fornito uno studio di tolleranza sulle specie di destinazione e dati di farmacovigilanza successivi all’immissione in commercio. La resistenza è trattata adeguatamente nei dati in letteratura. Il richiedente ha condotto uno studio clinico cardine controllato, randomizzato sul campo in due centri, utilizzando la propria formulazione finale

per dimostrare l'efficacia nelle malattie respiratorie causate da *P. multocida* e *B. bronchiseptica*. L'esperienza successiva all'immissione in commercio inoltrata consiste di:

(1) farmacovigilanza – con la comunicazione di un risultato negativo per sospette reazioni avverse al farmaco e mancanza di efficacia;

(2) cinque pareri di esperti scritti da veterinari che lavorano a stretto contatto con grandi allevamenti di maiali in Spagna, tutti contenenti commenti positivi sull'utilizzo del prodotto. Da tutte queste informazioni non è possibile individuare un importante rischio potenziale per sicurezza ed efficacia di Doxyprex nel trattamento o nel controllo dei segni clinici delle malattie respiratorie dei suini causate da *P. multocida* and *B. bronchiseptica*.

2. Per il secondo studio clinico “Efficacia della doxiciclina nei mangimi per il controllo della polmonite causata da *P. multocida* e *Mycoplasma hyopneumoniae*”

Non sembra siano stati presentati studi di conferma del dosaggio per questo studio; perciò, era importante che i riferimenti forniti contenessero solide dimostrazioni dell'efficacia sul campo del prodotto.

Pulmodox è indicato per la prevenzione delle malattie respiratorie in ambito clinico e non per il trattamento.

Per stabilire che Doxyprex è biodisponibile alla stessa stregua del prodotto Pulmodox 5% premiscelato, il richiedente ha rinviato alle informazioni presenti nell'RCP e al sito web hevra.org. È stato messo in evidenza che, anche se esistono piccole differenze di dosaggio, la concentrazione plasmatica media e massima allo stato di equilibrio (*steady-state*) sono simili.

Esistono tuttavia differenze sia nelle raccomandazioni di dosaggio (12,5 mg/kg/die rispetto a 10 mg/kg/die) sia nella durata del trattamento (8 rispetto a 7 giorni).

Sulla base di queste informazioni il CVMP ha convenuto che i riferimenti forniti non siano utilizzabili come dimostrazione **cardine** dell'efficacia clinica del prodotto Doxyprex per l'indicazione e il regime posologico proposti per *M. hyopneumoniae*.

3. Conclusione e raccomandazione

La raccomandazione del CVMP è di rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Doxyprex 100 mg/g premiscelato per i mangimi medicati per suini per la seguente indicazione suggerita, in quanto è stata dimostrata un'analisi positiva del rapporto rischio/beneficio e non è stato identificato alcun rischio grave potenziale:

“Per il trattamento e la prevenzione delle malattie respiratorie dei suini causate da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, sensibili alla doxiciclina, quando la malattia sia stata diagnosticata nell'azienda agricola”.

Non è stato possibile condurre un'analisi del rapporto rischio/beneficio per l'indicazione delle infezioni causate da *M. hyopneumoniae* a causa della mancanza di dimostrazioni cardine di efficacia clinica. La raccomandazione, perciò, è quella di eliminare questo patogeno dalle indicazioni.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Doxyprex 100 mg/g Premiscela

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo contiene:

Principio attivo:

100 mg doxiciclina base (come iclato)

Eccipiente(i):

Semolino q.s.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Premiscela per alimenti medicamentosi.

Doxyprex si presenta sotto forma di granuli gialli.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Specie di destinazione

Suini (dopo lo svezzamento)

4.2. Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Per il trattamento e la prevenzione della sindrome respiratoria suina causata da *Pasteurella multocida* e da *Bordetella bronchiseptica*, sensibile alla doxiciclina, quando è stata diagnosticata nel gruppo.

4.3. Controindicazioni

Non somministrare ad animali con ipersensibilità alle tetraciline

Non somministrare ad animali con alterazioni epatiche.

4.4. Avvertenze speciali

L'assunzione del farmaco da parte degli animali può essere compromessa come conseguenza di uno stato di malattia. In caso di un'insufficiente assunzione per via orale, gli animali dovranno essere trattati per via parenterale.

4.5. Precauzioni speciali per l'utilizzazione

Precauzioni speciali per l'utilizzazione negli animali

A causa della variabilità nella sensibilità dei batteri alla doxiciclina, l'uso del prodotto si dovrebbe basare su campioni batteriologici e test di sensibilità o sulla recente esperienza nell'allevamento e si dovrebbe tenere conto delle normative antibatteriche ufficiali e locali.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Non manipolare il prodotto se esiste ipersensibilità alle tetraciline.

Manipolare il prodotto con attenzione per evitare il contatto quando lo si aggiunge al mangime e quando si somministra l'alimento medicamentoso agli animali.

Si dovrebbero adottare adeguate misure per evitare il disperdersi della polvere durante la miscelazione del prodotto nel mangime.

Si raccomanda di indossare una mascherina antipolvere (conforme alla normativa EN140FFP1), occhiali di sicurezza a norma, guanti e tuta da lavoro.

Evitare il contatto con pelle ed occhi. In caso di contatto, si raccomanda di lavare abbondantemente con acqua la zona interessata.

Non fumare, mangiare e bere mentre si manipola il prodotto.

Se dopo l'esposizione compaiono sintomi come un'eruzione cutanea, si dovrebbe consultare un medico mostrandogli queste avvertenze. Infiammazione del viso, labbra e occhi o difficoltà respiratorie sono sintomi più gravi che richiedono urgenti cure mediche.

4.6. Reazioni sfavorevoli (frequenza e gravità)

Come nel caso di tutte le tetracicline, possono apparire reazioni allergiche e di fotosensibilità. Nel caso di trattamenti prolungati, possono apparire alterazioni digestive da disbiosi intestinale.

4.7. Utilizzazione durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La somministrazione non è raccomandata durante la gravidanza o l'allattamento.

4.8. Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

L'assorbimento della doxiciclina può diminuire in presenza di elevate quantità di Ca, Fe, Mg o Al nella dieta. Non somministrare insieme ad antiacidi, e preparati a base di caolino e di ferro.

Non somministrare insieme ad antibiotici battericidi come i betalattamici.

4.9. Dosi da somministrare e via di somministrazione

Somministrazione nel mangime.

La dose raccomandata è di 10 mg di doxiciclina/kg di peso vivo/giorno (equivalente ad 1 g di Doxyprex/10 kg di p.v.) per 7 giorni consecutivi. Per suini con un consumo giornaliero di 40 g di mangime/kg di peso vivo/giorno questa dose corrisponde a 250 mg di doxiciclina per kg di mangime che fornisce un tasso di incorporazione di 2,5 kg/T. Il consumo di mangime dipenderà dalla condizione clinica dell'animale. Per assicurare un dosaggio corretto, la concentrazione dell'antimicrobico dovrà avvenire tenendo conto del consumo giornaliero di mangime all'inizio del trattamento.

Si può svolgere il seguente calcolo per ottenere il dosaggio:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg di mangime} = 10 \text{ mg doxiciclina/kg p.v.} \times 10 \times \text{peso corporeo (kg) / Ingestione giornaliera di mangime (kg)}$

Istruzioni per la miscelazione:

La premiscela si può incorporare solo in alimenti medicamentosi granulari.

I seguenti tipi di alimenti completi per suini possono essere utilizzati per ottenere mangimi medicamentosi:

Mangime d'inizio per lattonzoli I (mangime completo per un peso corporeo fino a circa 20 kg)

Mangime d'inizio per lattonzoli II (mangime completo per un peso corporeo fino a circa 35 kg)

Mangime completo per maiali da ingrasso per un peso corporeo fino a circa 50 kg

Mangime completo per maiali da ingrasso per un peso corporeo di circa 50 kg

Mangime completo per maiali da ingrasso per un peso corporeo di circa 35 kg
Per incorporare il prodotto medicinale nel mangime utilizzare un miscelatore orizzontale a nastro. Si consiglia di iniziare a miscelare una parte di Doxyprex con una parte di mangime e continuare con il restante mangime mescolando bene. Il mangime medicato può quindi essere granulato. Per ottenere il granulato, gli ingredienti devono essere preparati con vapore a 55-65° C e con un'umidificazione del 10%. Prima della granulazione, la farina non deve raggiungere una temperatura superiore ai 55° C.

4.10. Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Non sono stati rilevati sintomi di intolleranza al prodotto negli studi svolti, in cui è stato somministrato un alimento medicamentoso con 600 ppm (2,4 volte la dose consigliata) ad animali di 20-30 kg per un periodo doppio di quello raccomandato.

4.11. Tempo(i) di sospensione

Carne e visceri: 7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico. Tetraciline, codice ATCvet: QJ01AA02.

5.1. Proprietà farmacodinamiche

La doxiciclina è un antibatterico batteriostatico ad ampio spettro che agisce interferendo con la sintesi proteica batterica delle specie sensibili.

La doxiciclina è una tetraciclina semisintetica derivata dalla oxitetraciclina che agisce sulla sottounità 30 S del ribosoma batterico, in un legame reversibile, bloccando l'unione dell'aminoacil-tRNA (RNA di trasporto) al complesso mRNA/ribosoma, impedendo l'addizione di nuovi aminoacidi alla catena peptidica in incremento e interferendo pertanto nella sintesi delle proteine.

È attiva contro:

Pasteurella multocida e *Bordetella bronchiseptica*

“In Spagna, nel corso del 2001, si è determinata la sensibilità *in vitro* alla doxiciclina nei confronti dei ceppi suini di *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* che ha dato come risultato valori MIC₉₀ di 0,795 µg/ml e 0,053 µg/ml rispettivamente.”

In conformità con la normativa CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute), sono considerati sensibili alla doxiciclina i microrganismi, eccetto gli streptococchi, con valori MIC ≤ 4 µg/ml; con valori MIC di 8 µg/ml sono considerati intermedi e con valori MIC ≥ 16 sono considerati resistenti.

Esistono almeno due meccanismi di resistenza alle tetraciline. Il meccanismo più importante si deve alla diminuzione nell'immagazzinamento cellulare del farmaco. Ciò è dovuto al fatto che si stabilisce una via di eliminazione per pompaggio dell'antibatterico, o ad un'alterazione nel sistema di trasporto che limita la captazione energia-dipendente di tetraciclina all'esterno della cellula. L'alterazione nel sistema di trasporto è prodotta da proteine inducibili che sono codificate in plasmidi e transposoni. L'altro meccanismo è evidenziato da una diminuzione dell'affinità del ribosoma con il complesso Tetraciclina-Mg²⁺ a causa di mutazioni nel cromosoma. La resistenza crociata è frequente tra le tetraciline.

5.2. Informazioni farmacocinetiche

L'assorbimento, in seguito alla somministrazione orale e intramuscolare, presenta un'elevata biodisponibilità. Dopo somministrazione per via orale, nella maggior parte delle specie raggiunge valori superiori al 70%.

L'alimentazione può modificare leggermente la biodisponibilità orale della doxiciclina.

La doxiciclina si distribuisce con facilità per tutto l'organismo grazie alle sue caratteristiche fisico-chimiche dovute all'elevata liposolubilità. Raggiunge i tessuti ben irrigati, nonché i periferici. Si concentra nel fegato, reni, ossa e intestino; quest'ultimo caso è dovuto ad un ciclo enteroepatico. Nel polmone raggiunge sempre concentrazioni più alte che nel plasma. Concentrazioni terapeutiche sono state rilevate nell'umore acqueo, nel miocardio, nei tessuti riproduttori, nel cervello e nella ghiandola mammaria. Il legame alle proteine plasmatiche è di un 90-92%. Un 40% del farmaco si metabolizza ed è escreto ampiamente con le feci (via biliare e intestinale), la maggior parte in forma di coniugati microbiologicamente inattivi.

Suini (dopo lo svezzamento)

La biodisponibilità orale della doxiciclina oscilla tra il 50-60%. Una volta assorbito, il farmaco si lega in una percentuale molto elevata (93%) alle proteine plasmatiche.

Grazie alle sue caratteristiche di lipofilia, la doxiciclina si distribuisce con facilità nei tessuti animali, presentando volumi di distribuzione di 0,53 l/kg. Il suo metabolismo epatico è scarso, mostrando tracce di qualche metabolita a livello renale. La sua escrezione avviene attraverso la mucosa intestinale e, in minor grado, attraverso escrezione biliare, dando come risultato valori di clearance plasmatica di 1,7 ml/min/kg.

In seguito alla somministrazione di una singola dose, il C_{max} è risultato essere 1,70 µg/ml con un T_{max} di 6 ore. La somministrazione del prodotto secondo la posologia consigliata dà come risultato una concentrazione plasmatica massima ad un livello stabile di $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. Dopo la sospensione del medicinale, la vita media della fase terminale è di 6 ore. Si elimina principalmente attraverso l'intestino tenue, fattore che presuppone un vantaggio rispetto al resto delle tetraciline, perché non si accumula nell'organismo quando la funzione renale è ridotta, non essendo questa la via principale di eliminazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sorbitolo liquido, non cristallizzabile

Paraffina liquida

Semolino (*dichiarato sull'etichetta come vettore*)

6.2. Incompatibilità

Non somministrare insieme a sostanze ossidanti.

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del condizionamento primario: 3 mesi.

Periodo di validità dopo l'incorporazione nel mangime granulato: 3 mesi.

Dopo la prima apertura chiudere stringendo bene. Conservare in luogo asciutto.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30° C.

6.5. Natura e composizione del condizionamento primario

Confezioni da 1 kg, 5 kg, 20 kg e 25 kg.

Sacchi termosigillati da una pellicola complessa, composta da uno strato esterno di poliestere, uno intermedio di alluminio e uno interno di polietilene, che è quello a contatto con il prodotto.

Nelle presentazioni da 5 kg, 20 kg e 25 kg, i sacchi contengono uno strato intermedio addizionale in nylon.

La chiusura è per termosaldatura.

È possibile che non tutte le presentazioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei materiali di scarto derivanti dal suo utilizzo

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i materiali di scarto derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcellona) Spagna

Tel: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

e-mail: invesa@invesagroup.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO/NUMERO DI PROCEDURA DI RICONOSCIMENTO RECIPROCO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04/02/2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG/MM/AAAA

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O UTILIZZAZIONE

Non pertinente.

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Doxyprex 100 mg/g Premiscela

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

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

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Doxyprex 100 mg/g Premiscela

3. INDICAZIONE DELLA SOSTANZA ATTIVA E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Doxyprex si presenta sotto forma di granuli gialli e contiene 100 mg doxiciclina base (come iclate) per grammo di prodotto. Il semolino è impiegato come vettore.

4. INDICAZIONE(I)

Per il trattamento e la prevenzione della sindrome respiratoria suina causata da *Pasteurella multocida* e da *Bordetella bronchiseptica*, sensibile alla doxiciclina, quando è stata diagnosticata nel gruppo.

5. CONTROINDICAZIONI

Non somministrare ad animali con ipersensibilità alle tetraciline
Non somministrare ad animali con alterazioni epatiche.

6. REAZIONI SFAVOREVOLI

Come nel caso di tutte le tetraciline, possono apparire reazioni allergiche e di fotosensibilità.
Nel caso di trattamenti prolungati, possono apparire alterazioni digestive da disbiosi intestinale.
Se dovessero manifestarsi effetti gravi non menzionati in questo foglio, si prega di informarne il veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini (dopo lo svezzamento)

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione nel mangime.
La dose raccomandata è di 10 mg di doxiciclina/kg di peso vivo/giorno (equivalente ad 1 g di Doxyprex/10 kg di p.v.) per 7 giorni consecutivi. Per suini con un consumo giornaliero di 40 g di

mangime/kg di peso vivo/giorno questa dose corrisponde a 250 mg di doxiciclina per kg di mangime che fornisce un tasso di incorporazione di 2,5 kg/T.

Il consumo di mangime dipenderà dalla condizione clinica dell'animale. Per assicurare un dosaggio corretto, la concentrazione dell'antimicrobico dovrà avvenire tenendo conto del consumo giornaliero di mangime all'inizio del trattamento.

Si può svolgere il seguente calcolo per ottenere il dosaggio:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg di mangime} = 10 \text{ mg doxiciclina/kg p.v.} \times 10 \times \text{peso corporeo (kg) / Ingestione giornaliera di mangime (kg)}$

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Istruzioni per la miscelazione:

La premiscela si può incorporare solo in alimenti medicamentosi granulari.

I seguenti tipi di alimenti completi per suini possono essere utilizzati per ottenere mangimi medicamentosi:

Mangime d'inizio per lattinzoli I (mangime completo per un peso corporeo fino a circa 20 kg)

Mangime d'inizio per lattinzoli II (mangime completo per un peso corporeo fino a circa 35 kg)

Mangime completo per maiali da ingrasso per un peso corporeo fino a circa 50 kg

Mangime completo per maiali da ingrasso per un peso corporeo di circa 50 kg

Mangime completo per maiali da ingrasso per un peso corporeo di circa 35 kg

Per incorporare il prodotto medicinale nel mangime utilizzare un miscelatore orizzontale a nastro. Si consiglia di iniziare a miscelare una parte di Doxyprex con una parte di mangime e continuare con il restante mangime mescolando bene. Il mangime medicato può quindi essere granulato. Per ottenere il granulato, gli ingredienti devono essere preparati con vapore a 55-65° C e con un'umidificazione del 10%. Prima della granulazione, la farina non deve raggiungere una temperatura superiore ai 55° C.

10. TEMPO DI SOSPENSIONE

Carne e visceri: 7 giorni.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperatura inferiore ai 30° C.

Dopo la prima apertura chiudere stringendo bene. Conservare in luogo asciutto.

SCAD. (mese/anno)

Non usare dopo la data di scadenza.

Periodo di validità dopo prima apertura del condizionamento primario: 3 mesi.

Periodo di validità dopo l'incorporazione nel mangime granulato: 3 mesi.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

A causa della variabilità nella sensibilità dei batteri alla doxiciclina, l'uso del prodotto si dovrebbe basare su campioni batteriologici e test di sensibilità o sulla recente esperienza nell'allevamento e si dovrebbe tenere conto delle normative antibatteriche ufficiali e locali.

L'assorbimento della doxiciclina può diminuire in presenza di elevate quantità di Ca, Fe, Mg o Al nella dieta. Non somministrare insieme ad antiacidi, e preparati a base di caolino e di ferro.

Non somministrare insieme ad antibiotici battericidi come i betalattamici.
Non somministrare insieme a sostanze ossidanti.

L'assunzione del farmaco da parte degli animali può essere compromessa come conseguenza di uno stato di malattia. In caso di un'insufficiente assunzione per via orale, gli animali dovranno essere trattati per via parenterale.

Non manipolare il prodotto se esiste ipersensibilità alle tetracicline.

Manipolare il prodotto con attenzione per evitare il contatto quando lo si aggiunge al mangime e quando si somministra l'alimento medicamentoso agli animali.

Evitare il contatto con pelle ed occhi. In caso di contatto, si raccomanda di lavare abbondantemente con acqua la zona interessata.

Non fumare, mangiare e bere mentre si manipola il prodotto.

Si dovrebbero adottare adeguate misure per evitare il disperdersi della polvere durante la miscelazione del prodotto nel mangime.

Si raccomanda di indossare una mascherina antipolvere (conforme alla normativa EN140FFP1), occhiali di sicurezza a norma, guanti e tuta da lavoro.

Se dopo l'esposizione compaiono sintomi come un'eruzione cutanea, si dovrebbe consultare un medico mostrandogli queste avvertenze. Infiammazione del viso, labbra e occhi o difficoltà respiratorie sono sintomi più gravi che richiedono urgenti cure mediche.

È sconsigliato l'uso durante la gravidanza e la lattazione.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI MATERIALI DI SCARTO

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i materiali di scarto derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

GG/MM/AAAA

15. ALTRE INFORMAZIONI

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

MISURA DELLE CONFEZIONI

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

{NATURA/TIPO}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Doxyprex 100 mg/g Premiscela

2. INDICAZIONI DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Doxyprex si presenta sotto forma di granuli gialli e contiene 100 mg doxiciclina base (come iclate) per grammo di prodotto. Il semolino è impiegato come vettore.

3. FORMA FARMACEUTICA

Premiscela per alimenti medicamentosi.

4. CONFEZIONI

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini (dopo lo svezzamento)

6. INDICAZIONE(I)

Per il trattamento e la prevenzione della sindrome respiratoria suina causata da *Pasteurella multocida* e da *Bordetella bronchiseptica*, sensibile alla doxiciclina, quando è stata diagnosticata nel gruppo.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione nel mangime.

8. TEMPO DI SOSPENSIONE

Carne e visceri: 7 giorni.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

A causa della variabilità nella sensibilità dei batteri alla doxiciclina, l'uso del prodotto si dovrebbe basare su campioni batteriologici e test di sensibilità o sulla recente esperienza nell'allevamento e si dovrebbe tenere conto delle normative antibatteriche ufficiali e locali.

L'assorbimento della doxiciclina può diminuire in presenza di elevate quantità di Ca, Fe, Mg o Al nella dieta. Non somministrare insieme ad antiacidi, e preparati a base di caolino e di ferro.

Non somministrare insieme ad antibiotici battericidi come i betalattamici.

Non somministrare insieme a sostanze ossidanti.

L'assunzione del farmaco da parte degli animali può essere compromessa come conseguenza di uno stato di malattia. In caso di un'insufficiente assunzione per via orale, gli animali dovranno essere trattati per via parenterale.

Non manipolare il prodotto se esiste ipersensibilità alle tetracicline.

Manipolare il prodotto con attenzione per evitare il contatto quando lo si aggiunge al mangime e quando si somministra l'alimento medicamentoso agli animali.

Evitare il contatto con pelle ed occhi. In caso di contatto, si raccomanda di lavare abbondantemente con acqua la zona interessata.

Non fumare, mangiare e bere mentre si manipola il prodotto.

Si dovrebbero adottare adeguate misure per evitare il disperdersi della polvere durante la miscelazione del prodotto nel mangime.

Si raccomanda di indossare una mascherina antipolvere (conforme alla normativa EN140FFP1), occhiali di sicurezza a norma, guanti e tuta da lavoro.

Se dopo l'esposizione compaiono sintomi come un'eruzione cutanea, si dovrebbe consultare un medico mostrandogli queste avvertenze. Infiammazione del viso, labbra e occhi o difficoltà respiratorie sono sintomi più gravi che richiedono urgenti cure mediche.

È sconsigliato l'uso durante la gravidanza e la lattazione.

10. DATA DI SCADENZA

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperatura inferiore ai 30° C.

Dopo la prima apertura chiudere stringendo bene. Conservare in luogo asciutto.

SCAD. (mese/anno)

Non usare dopo la data di scadenza.

Periodo di validità dopo prima apertura del condizionamento primario: 3 mesi.

Periodo di validità dopo l'incorporazione nel mangime granulato: 3 mesi.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI MATERIALI DI SCARTO

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i materiali di scarto derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

13. LA SCRITTA “SOLAMENTE PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED UTILIZZAZIONE, se pertinente

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI”
--

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lotto: {numero}