

Anexo I

Denominação, forma farmacêutica, dosagem, espécie-alvo, vias de administração do medicamento e titular/requerente da autorização da introdução no mercado

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	INN Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
	Nome e endereço				
Bélgica	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Doxycycline 50% Dopharma	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó solúvel em água	Bezerros pré-ruminantes, suínos, aves de capoeira não produtoras de ovos
Bulgária	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Doxycycline 50% WSP	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó solúvel em água	Bezerros, suínos, aves de capoeira
Dinamarca	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Doxylin Vet.	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó solúvel em água	Suínos
Grécia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Doxycycline 50% Dopharma	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó solúvel em água	Galinhas (frangos), bezerros, suínos
Hungria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Doxycycline 50% WSP	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó para solução oral	Bezerros, suínos, galinhas
Lituânia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Doxycycline 50%	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó para solução oral	Bezerros, suínos, aves de capoeira

Países Baixos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Doxycycline 50% WSP	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó para administração na água de beber	Frangos não produtores de ovos
Polónia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	DoxyMed 50	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó solúvel em água	Bezerros, galinhas, suínos
Portugal	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Vetadoxi 50	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó solúvel em água	Bovinos (vitelos), suínos, aves
Roménia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAIXOS	Doxycycline 50% WSP	Hiclato de doxiciclina 500 mg/g	Pó solúvel em água	Aves de capoeira (não utilizar em aves produtoras de ovos para consumo humano), bezerros, suínos

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica do Doxycycline 50 % WSP e nomes associados (*ver Anexo I*)

1. Introdução

Doxycycline 50 % WSP e nomes associados é um pó para utilização na água de beber que contém a substância activa hclato de doxiciclina 500 mg/g. A doxiciclina é um antibiótico semi-sintético da família das tetraciclina. As tetraciclina possuem uma actividade de largo espectro inibidora das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, micoplasmas, clamídias, rickettsias e alguns protozoários.

Devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros relativamente à autorização de Doxycycline 50 % WSP e nomes associados, a questão foi remetida para o CVMP de acordo com o previsto no n.º 1 do artigo 34.º da Directiva 2001/82/CE, com o objectivo de resolver as divergências entre os Resumos das Características do Medicamento (RCM) autorizados a nível nacional em toda a União Europeia.

As principais secções dos RCM existentes onde se verificavam divergências eram:

- Espécie(s)-alvo,
- Indicações,
- Posologia,
- Intervalo(s) de segurança.

2. Discussão dos dados disponíveis

Aves de capoeira

Não foram submetidos dados sobre a concentração inibitória mínima (MIC) que fossem especificamente relevantes para isolados de agentes patogénicos-alvo de galinhas. Um estudo farmacocinético demonstrou que, com a administração de Doxycycline 50 % WSP na água de beber a frangos de carne numa dose de hclato de doxiciclina de 25 mg/kg de peso corporal/dia durante 5 dias, alcançava-se uma concentração plasmática de doxiciclina em estado estacionário de 2 µg/ml decorridas 6 horas. Os dados de Goren, 1983¹, sobre a susceptibilidade *in vitro* de agentes patogénicos isolados de aves da capoeira entre 1978 e 1981 revelaram que a susceptibilidade do *P. multocida* foi > 70 %, mas que a da *E. coli* variou entre 4 e 34 % ao longo do período de tempo estudado. Um estudo analisou a segurança do Doxycycline 50 % WSP administrado em doses de 0, 25 e 75 mg de hclato de doxiciclina/kg de peso corporal/dia durante 5 dias. Não foram detectadas anomalias a nível da saúde.

Duas referências da literatura indicavam que a doxiciclina, a 50 mg por litro na água de beber durante 3 a 5 dias, era eficaz no tratamento de infecções de desafio com *E. coli* (George, 1977²) e *E. coli* e *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). Num estudo da autoria de Goren, 1988⁴, utilizando uma

¹ Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry (Tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias em aves de capoeira comerciais), Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

² George et al, Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens (Comparação da eficácia terapêutica da doxiciclina, clortetraciclina e lincomicina-espectinomicina na infecção pela *E. coli* de galinhas jovens). Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

³ Migaki et al, Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers (Eficácia da doxiciclina contra doença respiratória crónica experimental com complicações, em comparação com medicamentos para água à venda no mercado, em frangos de carne) Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

infecção de desafio com uma estirpe de *E. coli* com uma MIC de 1 µg/ml, foi demonstrada a existência de um efeito terapêutico relacionado com a dose, com a observação de efeitos moderados a bons em grupos que receberam doses de doxiciclina de 96 a 196 mg/kg de peso corporal/dia, o que gerou concentrações plasmáticas de 1,7 a 3,6 µg/ml. Foi apresentado um estudo de campo padrão de Boas Práticas Clínicas que analisou a eficácia do Doxycycline 50 % WSP no tratamento dos surtos de colibacilose de ocorrência natural em 5 explorações nos Países Baixos, em 1998. Tratou-se de um estudo não controlado, do qual foram excluídas as instalações de aves de capoeira onde as estirpes de *E. coli* revelaram não ser susceptíveis à doxiciclina num teste *in vitro*. Uma dose de hclato de doxiciclina de 25 mg/kg de peso corporal/dia na água de beber durante 3 dias gerou uma taxa de mortalidade mais pequena e a resolução dos sinais clínicos em todas as explorações, excepto uma, no final do tratamento. O estudo salientou a importância dos testes de susceptibilidade antes do tratamento com a doxiciclina.

Não foram submetidos dados relacionados com as infecções por *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* e *Clostridia spp.*

Os dados da farmacovigilância (resumo dos Relatórios Periódicos de Segurança - RPS) decorrentes da utilização do medicamento em galinhas nos últimos 5 anos foram revistos no âmbito da recente consulta nos termos do artigo 35.º, relativamente a todas as dosagens de pós solúveis em água e soluções orais contendo hclato de doxiciclina indicados para utilização em aves de capoeira e destinados à administração na água de beber (EMEA/V/A/047). Durante este período, não ocorreram acontecimentos adversos em galinhas, incluindo notificações relativas à suspeita de não se ter verificado a eficácia esperada.

Os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos de carne de galinha fundamentam um intervalo de segurança de 5 dias para a carne quando as galinhas recebem 25 mg de hclato de doxiciclina/kg de peso corporal/dia durante 5 dias.

Não foram fornecidos dados relacionados com espécies de aves de capoeira que não as galinhas.

Suínos

Foram fornecidos dados da literatura sobre a MIC relativa a agentes patogénicos do aparelho respiratório de porcino isolados a partir de casos clínicos nos Países Baixos (Pijpers, 1990⁵). Os valores de MIC90 variaram entre 0,03 µg/ml para o *Mycoplasma hyopneumoniae* e 0,5 µg/ml para *P. multocida*. Um estudo de determinação da dose da autoria de Pijpers, 1990b⁶, analisou o efeito profilático da doxiciclina na ração contra o desafio com o *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Neste estudo, doses da doxiciclina equivalentes a 16, 7,5 e 3,6 mg/kg de peso corporal/dia foram eficazes na prevenção da doença em 6/6, 5/6 e 1/6 suínos, respectivamente. No grupo tratado com a doxiciclina a 16 mg/kg de peso corporal/dia, os níveis plasmáticos situaram-se entre 1,28 e 1,83 µg/ml e excederam a MIC da estirpe do desafio (1 µg/ml). Um estudo farmacocinético e de resíduos mostrou que, numa dose diária de 10 mg de cloridrato de doxiciclina/kg de peso corporal, a doxiciclina alcançou uma concentração em estado estacionário de 0,4 µg/ml no espaço de 3 dias. Pijpers, 1990, determinou a concentração em estado estacionário da doxiciclina após a

⁴ Goren et al, Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers (Eficácia terapêutica do hclato de doxiciclina na infecção experimental pela *Escherichia coli* em frangos de carne), *The Vet Quarterly*, 10,48-52 (1988)

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed (Níveis plasmáticos da oxitetraciclina, doxiciclina e minociclina em suínos após a administração oral na ração), *Feed Medication with Tetracyclines in Pigs*, 85-103 (1990)

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs (Profilaxia da pleuropneumonia pela doxiciclina na medicação pela ração em suínos), *Feed Medication with Tetracyclines in Pigs*, 125-143 (1990)

administração oral na ração em doses de 7, 13 e 26 mg/kg/peso corporal, duas vezes por dia. Os níveis plasmáticos em estado estacionário para a doxiciclina variaram de 0,37 a 0,89 µg/ml (com 7 mg/kg de peso corporal), de 0,7 a 1,14 µg/ml (com 13 mg/kg de peso corporal) e de 1,62 a 3,18 µg/ml (com 26 mg/kg de peso corporal). Apesar de não terem sido submetidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, as informações do projecto ARBAO-II⁷ que descrevem a ocorrência da resistência antimicrobiana entre bactérias causadoras de infecções em suínos na União Europeia entre 2002 e 2004 revelaram níveis de resistência às tetraciclinas no *Actinobacillus pleuropneumoniae* entre 0 e 46,0 % e no *Strep. suis* entre 48,0 e 92,0 %. Aceitou-se que este nível de resistência não podia ser extrapolado directamente para a doxiciclina. Um estudo analisou a segurança do Doxycycline 50 % WSP administrado em doses de 0, 10, 50 e 150 mg de hiclato de doxiciclina/kg de peso corporal/dia durante 10 dias. A administração de até 5 vezes a dose de tratamento recomendada foi bem tolerada.

Não foram submetidos dados clínicos para fundamentar a utilização do Doxycycline 50 % WSP no tratamento da rinite atrófica ou broncopneumonia.

Não foram submetidos dados de ensaios de campo para fundamentar a utilização do medicamento em suínos.

Foram fornecidos dados sobre a farmacovigilância (resumo dos RPS) decorrentes da utilização do medicamento em suínos que abrangem os últimos 5 anos. Durante este período, não ocorreram acontecimentos adversos em suínos, incluindo notificações relativas à suspeita de não se ter verificado a eficácia esperada.

Os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos da carne de suíno fundamentam um intervalo de segurança de 8 dias para a carne quando os suínos recebem 10 mg de hiclato de doxiciclina/kg de peso corporal/dia durante 5 dias.

Vitelos

Não foram submetidos dados sobre a MIC que fossem especificamente relevantes para isolados de agentes patogénicos-alvo dos vitelos. Um estudo farmacocinético e de resíduos mostrou que, numa dose diária de 10 mg de cloridrato de doxiciclina/kg de peso corporal, administrado uma vez por dia através do leite de substituição durante 5 dias, a $C_{m\acute{a}x}$ foi alcançada no espaço de 2 a 3 dias, com um valor médio de 2,2 a 2,5 µg/ml. Num estudo da autoria de Meijer, 1993⁸, após a administração de hiclato de doxiciclina a 5 mg/kg de peso corporal/duas vezes por dia através do leite de substituição durante 5 dias a vitelos imaturos, as concentrações plasmáticas variaram entre 1,0 e 2,3 µg/ml. Kremer, 1988⁹ e Hartman, 1993¹⁰ & 1994¹¹ demonstraram níveis elevados de resistência em *Pasteurella spp* isolado de vitelos de criação nos Países Baixos. Um estudo

⁷ The ARBAO-II study, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004 (O estudo ARBAO-II, ocorrência de resistência antimicrobiana entre agentes patogénicos bacterianos e bactérias indicadoras em suínos em diferentes países europeus a partir de 2002-2004), Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

⁸ Meijer et al, Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves (Farmacocinética e biodisponibilidade do hiclato de doxiciclina após a administração oral a vitelos), Vet. Quart. 15 (1)1 1-5 (1993)

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

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

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

mostrou que o Doxycycline hyclat 50 % foi bem tolerado quando administrado na dose recomendada de 5 mg de hiclato de doxiciclina/kg de peso corporal/duas vezes por dia pelo dobro da duração recomendada (10 dias). Contudo, a administração correspondente a 5 vezes e 10 vezes a dose de tratamento recomendada não foi bem tolerada: os animais apresentaram anorexia, diarreia e evidência de insuficiência renal, que implicou a realização de eutanásia.

Um resumo de dados de ensaios de campo (Van Gool, 1986¹²) forneceu evidência da eficácia do Ronaxan P.S. 5 % (hiclato de doxiciclina) administrado no leite de substituição numa dose de 10 mg/kg de peso corporal/dia durante 4 a 6 dias, no tratamento de vitelos que sofrem de pneumonia causada pelo *Mycoplasma* e *Past. haemolytica*. O tratamento foi considerado eficaz em 98 % dos vitelos tratados com o Ronaxan (n=361) em comparação com 85 % dos vitelos tratados com antimicrobianos de referência (n=174). Um estudo da autoria de Kuttler, 1978¹³, mostrou que a doxiciclina foi eficaz na moderação da anaplasmose em vitelos esplenectomizados infectados pelo *Anaplasma marginale*.

Não foram apresentados dados clínicos ou dados de campo para fundamentar a utilização do medicamento no tratamento da pleuropneumonia (*Histophilus somni*) ou broncopneumonia envolvendo *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* ou *Arcanobacterium pyogenes*.

Os dados disponíveis relativos à depleção de resíduos de carne de vitelo fundamentam um intervalo de segurança de 7 dias para a carne quando os vitelos recebem 5 mg de hiclato de doxiciclina/kg de peso corporal, duas vezes por dia, durante 5 dias.

Foram fornecidos dados sobre a farmacovigilância (resumo dos RPS) decorrentes da utilização do medicamento em vitelos que abrangem os últimos 5 anos. Durante este período, não ocorreram acontecimentos adversos em vitelos, incluindo notificações relativas à suspeita de não se ter verificado a eficácia esperada.

3. Avaliação risco-benefício

Avaliação do benefício

Galinhas

Dado que não foram fornecidos dados relativos a espécies de aves de capoeira além das galinhas, acordou-se que as espécies-alvo deveriam ser restringidas às "galinhas" em todos os Estados-Membros onde o medicamento está autorizado ou onde a sua autorização esteja pendente. Em conformidade com a recente consulta nos termos do artigo 35.º, relativamente a todas as dosagens de pós solúveis em água e soluções orais contendo hiclato de doxiciclina indicados para utilização em aves de capoeira e destinados à administração na água de beber (EMEA/V/A/047), podem ser acordadas as seguintes indicações:

- Infecções do aparelho respiratório causadas por *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* e *Bordetella avium*.
- Enterite causada por *Clostridium perfringens* e *Clostridium colinum*.

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

¹³ Kuttler et al, Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves (Eficácia relativa de duas formulações de oxitetraciclina e doxiciclina no tratamento da anaplasmose aguda em vitelos esplenectomizados), Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

Verificou-se a ausência de dados relativos a algumas indicações. Contudo, no momento da consulta ao abrigo do artigo 35.º, não existiam provas documentadas relacionadas com a suspeita de não se ter verificado a eficácia esperada dos medicamentos contendo doxiciclina em galinhas. Na ausência de dados que fundamentem o regime posológico para infecções diferentes da colibacilose, o regime posológico harmonizado de 25 mg de hclato de doxiciclina/kg de peso corporal durante 3 a 5 dias, para todas as indicações, pode ser aceite dado que este é o limite mais elevado do intervalo posológico que foi historicamente utilizado e não representa riscos para a segurança.

Os dados da depleção de resíduos em galinhas fundamentam um intervalo de segurança de 5 dias para a carne quando as galinhas recebem 25 mg de hclato de doxiciclina/kg de peso corporal/dia durante 5 dias.

Suínos

Na medida em que os suínos são uma espécie-alvo em todos os RCM actuais (excepto o medicamento nos Países Baixos), acordou-se que a espécie-alvo "suínos" pode ser aceite na informação harmonizada do medicamento. Não se observaram divergências significativas entre os Estados-Membros no que respeita às seguintes indicações:

- Rinite atrofica causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*
- Broncopneumonia causada por *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* e *Mycoplasma hyorhinis*
- Pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Foram fornecidos dados clínicos limitados para fundamentar a utilização do medicamento no tratamento da pleuropneumonia causada por *A. pleuropneumoniae*, não tendo sido fornecidos dados clínicos ou de campo para fundamentar a utilização da doxiciclina no tratamento da rinite atrofica ou broncopneumonia em suínos. Não se verificou uma divergência clara entre os Estados-Membros no que se refere ao regime posológico de 10 mg de hclato de doxiciclina/kg de peso corporal durante 3 a 5 dias. Apesar de os dados fornecidos sugerirem que esta dose pode não ser a ideal e de existir evidência recente da literatura que aponta para o desenvolvimento de resistência às tetraciclina em agentes patogénicos respiratórios de suíno, não se obteve evidência clara em que se possa basear uma revisão da dose/indicações. O resumo dos dados dos RPS não trouxe a lume preocupações de segurança, nem qualquer suspeita de não se ter verificado a eficácia esperada, relativamente a esta indicação ou duração da dose.

Os dados da depleção de resíduos em suínos fundamentam um intervalo de segurança de 8 dias para a carne quando os suínos recebem 10 mg de hclato de doxiciclina/kg de peso corporal/dia durante 5 dias.

Vitelos

Os vitelos são uma espécie-alvo em todos os RCM actuais (excepto o medicamento nos Países Baixos). Acordou-se que a espécie-alvo deveria ser clarificada como "vitelos pré-ruminantes" na informação harmonizada do medicamento. Não se observaram divergências entre os Estados-Membros no que respeita às seguintes indicações:

- Broncopneumonia e pleuropneumonia causadas por *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma spp.*

Foram apresentados alguns dados de campo para fundamentar a utilização do medicamento no tratamento da pneumonia causada por *Mycoplasma* e *P. haemolytica* em vitelos, mas não foram apresentados dados clínicos ou de campo que fundamentassem a utilização do medicamento no tratamento da pleuropneumonia (*H. somni*) ou broncopneumonia envolvendo *H. somni*, *P.*

multocida, *Streptococcus spp* ou *A. pyogenes*. O resumo dos dados dos RPS não trouxe a lume preocupações de segurança, nem qualquer suspeita de não se ter verificado a eficácia esperada, relativamente a esta indicação ou duração da dose. Considerando todos os factores, a evidência foi insuficiente para justificar uma alteração da taxa da dose ou regime posológico.

Os dados da depleção de resíduos em vitelos fundamentam um intervalo de segurança de 7 dias para a carne quando os vitelos recebem 5 mg de hiclato de doxiciclina/kg de peso corporal, duas vezes por dia, durante 5 dias.

Avaliação do risco

Em conformidade com os critérios da OMS de 2007, a doxiciclina é indicada como um “antimicrobiano altamente importante” para uso humano e “criticamente importante” para uso veterinário. Na medicina humana, a doxiciclina é o tratamento de eleição para a traqueobronquite aguda, bronquite aguda e bronquiolite aguda causadas por infecções bacterianas primárias (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) e superinfecções bacterianas (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). A transmissão ambiental, através dos alimentos ou directa de microrganismos resistentes (determinantes resistentes) deve ser considerada um risco relacionado com a utilização do medicamento, apesar do facto de a quantificação da transmissão de agentes zoonóticos e a transferência horizontal dos genes da resistência entre bactérias de animais e de seres humanos ser extremamente difícil *in vivo* (F. J. Angulo et al., 2004)¹⁴. No momento da consulta ao abrigo do artigo 35.º relativa a pós solúveis em água e soluções orais contendo hiclato de doxiciclina, identificou-se a existência de uma taxa de resistência elevada às tetraciclinas em isolados de *E. coli* de galinhas (De Jong et al, 2009)¹⁵. Foram também documentados níveis elevados de resistência às tetraciclinas em agentes patogénicos respiratórios de suínos (estudo ARBAO-II, 2008)⁷. Para garantir uma utilização eficaz e segura do medicamento no campo, é necessária uma definição adequada das indicações, fornecendo aos utilizadores do medicamento informações claras sobre a eficácia prevista, juntamente com a dosagem adequada para as indicações.

Como os dados relativos aos vitelos apresentados no dossiê para fundamentar dados clínicos dizem respeito a vitelos pré-ruminantes, com uma maturidade do rúmen não clara em alguns estudos apresentados no dossiê, e tendo em consideração as alterações a nível dos principais parâmetros farmacocinéticos após a administração i.v. em vitelos não-ruminantes *versus* vitelos ruminantes e o facto de não existir uma margem de segurança clara que possa permitir a revisão da dose diária em vitelos, a espécie-alvo deve ser claramente indicada como vitelos pré-ruminantes.

Não existem propostas para a alteração do regime posológico para galinhas, suínos e vitelos. Por conseguinte, a exposição do ambiente à doxiciclina não aumentará. Não se prevê que a utilização do medicamento, conforme proposto, venha a constituir um risco para o ambiente.

Gestão dos riscos ou medidas de mitigação

As precauções recomendadas pelo CVMP para limitar o desenvolvimento de resistência, que foram o resultado da consulta ao abrigo do artigo 35.º, foram incluídas na secção 4.5 do RCM. Estas advertências foram alargadas para que seja tida em conta a resistência às tetraciclinas reconhecida

¹⁴ F. J. Angulo et al., Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance (Provas de uma associação entre a utilização de agentes antimicrobianos em animais para consumo humano e a resistência antimicrobiana entre isolados bacterianos de seres humanos e as consequências de uma tal resistência para a saúde humana), J. Vet. Med.. 51: 374 – 379

¹⁵ De Jong et al.: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals (Um inquérito pan-europeu sobre a susceptibilidade antimicrobiana face aos medicamentos antimicrobianos para uso humano entre bactérias zoonóticas e comensais isoladas de animais saudáveis para consumo humano). J Antimicrob. Chemotherapy 63, 733-744,2009

em isolados de suínos e vitelos. Foram acrescentadas informações adicionais ao RCM relativamente aos mecanismos de resistência às tetraciclina de um modo geral.

Para ajudar a garantir uma biodisponibilidade ideal no campo, foi incluída uma advertência na secção 4.8 do RCM relativamente ao potencial da doxiciclina para quelar catiões.

Quando as galinhas recebem uma dose de 25 mg de hclato de doxiciclina/kg pc/dia durante 5 dias, os suínos uma dose de 10 mg de hclato de doxiciclina/kg pc/dia durante 5 dias e os vitelos uma dose de 5 mg de hclato de doxiciclina/kg pc, duas vezes por dia, durante 5 dias, intervalos de segurança para a carne de 5, 8 e 7 dias, respectivamente, garantirão a segurança do consumidor.

Para assegurar que o medicamento só é utilizado em vitelos jovens antes do estabelecimento da ruminação, a espécie-alvo foi actualizada para "vitelos pré-ruminantes."

Avaliação da relação risco-benefício

Torna-se claro que os dados científicos disponíveis para fundamentar muitas das indicações de utilização do medicamento propostas são bastante limitados. Contudo, este pode ser considerado como tendo um "uso bem estabelecido".

Além disso, a farmacovigilância não demonstrou a existência de qualquer risco grave associado aos regimes posológicos actuais para galinhas, suínos ou vitelos pré-ruminantes e, como tal, estes podem ser mantidos.

Considerando as limitações dos dados existentes, as indicações foram tornadas mais precisas e as advertências e conselhos do RCM relacionados com a resistência antimicrobiana foram reforçados.

A conclusão final relativamente à relação risco-benefício no âmbito da utilização do medicamento permanece positiva.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que:

- o CVMP considerou que o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o CVMP reviu o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado e teve em conta todos os dados globais submetidos,

o CVMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Doxycycline 50 % WSP e nomes associados (*ver Anexo I*).

Anexo III

Resumo das características do medicamento e acondicionamento primário

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Para ser preenchido a nível nacional

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Por grama:

Substância activa:

Hiclato de doxiciclina: 500 mg
(equivalente a 433 mg de doxiciclina)

Excipiente:

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

Pó ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécies-alvo

Bezerros pré-ruminantes, suínos, galinhas.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento de infecções do trato respiratório e do trato digestivo causadas por microrganismos sensíveis à doxiciclina.

Bezerros pré-ruminantes:

- Broncopneumonia e pleuropneumonia causada por *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma spp.*

Suínos:

- Rinite atrófica causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*;
- Broncopneumonia causada por *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* e *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Galinhas:

- Infecções do trato respiratório causadas por *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* e *Bordetella avium*;
- Enterite causada por *Clostridium perfringens* e *Clostridium colinum*.

4.3 Contra-indicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade às tetraciclina ou a qualquer um dos excipientes.
Não administrar a animais com insuficiência renal ou hepática grave.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Nenhuma.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Dada a variabilidade (temporal, geográfica) da sensibilidade das bactérias à doxiciclina, são altamente recomendados testes a amostras bacteriológicas e testes de sensibilidade a microrganismos dos animais doentes na quinta.

A elevada taxa de resistência da *E. coli*, isolada de galinhas, contra tetraciclinas tem sido documentada. Assim, o medicamento veterinário deve ser utilizado para o tratamento de infecções provocadas por *E. coli* somente após a realização de testes de sensibilidade. Foi ainda reportada resistência às tetraciclinas em patógenos respiratórios de suínos (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) e patógenos de bezerros (*Pasteurella spp*) em alguns países da UE.

Como a erradicação dos patógenos-alvo pode não ser atingida, a medicação deve ser combinada com boas práticas de gestão, ou seja, uma boa higiene, ventilação adequada, sem sobrecarga de gado.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Durante o manuseamento do medicamento veterinário, devem ser evitados o contacto com a pele e inalação tendo em conta o risco de sensibilização e de dermatites de contacto. Para tal, devem ser utilizadas luvas e uma máscara contra o pó.

4.6 Reacções adversas (frequência e gravidade)

Desconhecidas.

4.7 Utilização durante a gestação, lactação e postura de ovos

Gestação e lactação:

Dada a deposição da doxiciclina nos tecidos ósseos jovens, a administração do medicamento veterinário deve ser limitada durante a gestação e a lactação.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não administrar conjuntamente com antibióticos bactericidas, tais como penicilinas e cefalosporinas. As tetraciclinas podem quelar catiões (por exemplo, Mg, Mn, Fe e Al) e tal poderá provocar uma biodisponibilidade diminuída.

4.9 Posologia e via de administração

A ser administrado oralmente através de substitutos do leite e/ou a água de bebida.

Bezerros pré-ruminantes:	10 mg de hiclato de doxiciclina /kg de peso corporal / dia, correspondente a 20 mg de medicamento veterinário por quilo de peso corporal
	durante 3-5 dias consecutivos, divididos em 2 administrações.
Suínos:	10 mg de hiclato de doxiciclina /kg de peso corporal / dia, correspondente a 20 mg de medicamento veterinário por quilo de peso corporal
	durante 3-5 dias consecutivos.
Galinhas:	25 mg de hiclato de doxiciclina /kg de peso corporal / dia, correspondente a 50 mg de medicamento veterinário por quilo de peso corporal
	durante 3-5 dias consecutivos.

Para a administração através da água de bebida, a quantidade exacta diária do medicamento veterinário deve ser calculada com base na dose recomendada, bem como o número e peso dos animais a serem tratados, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{mg medicamento veterinário / kg peso corporal / dia} \times \text{Peso corporal médio (kg) dos animais a serem tratados}}{\text{Consumo médio diário de água (litros) por animal}} = \dots \text{ mg de medicamento veterinário por litro de água de bebida}$$

Para garantir a dose correcta, o peso corporal deverá ser determinado o mais precisamente possível. O consumo de água medicada depende da condição clínica dos animais. Para obter a dose correcta, a concentração na água de bebida poderá ter de ser ajustada.

Recomenda-se a utilização de equipamento de pesagem devidamente calibrado se forem utilizadas diferentes embalagens. A quantidade diária deverá ser adicionada à água de bebida de forma que toda a medicação seja consumida no prazo de 24 horas. A água de bebida medicada deve ser preparada a cada 24 horas. Recomenda-se a preparação de uma pré-solução concentrada- aproximadamente 100 gramas do medicamento veterinário por litro de água de bebida - e a sua diluição posterior em concentrações terapêuticas, se necessário. Alternativamente, a solução concentrada pode ser utilizada proporcionalmente num aparelho de medicação.

O substituto do leite medicado deverá ser utilizado imediatamente.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), se necessário.

Pode ocorrer, em bezerros, degeneração aguda do miocárdio, por vezes fatal, a seguir a doses únicas ou múltiplas. Uma vez que tal é provocado maioritariamente por sobredosagens, é importante a medição precisa da dose.

4.11 Intervalo de segurança

Carnes e vísceras:

Bezerros pré-ruminantes: 7 dias

Suínos: 8 dias

Galinhas: 5 dias

Não é autorizada a utilização em aves produtoras de ovos para consumo humano.

Não é autorizada a utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacteriano para uso sistémico, tetraciclina, código ATCvet: QJ01AA02

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A doxiciclina é um antibiótico de largo espectro. Inibe a síntese proteica bacteriana através da ligação intracelular na subunidade ribossomal 30-S. Isto interfere com a ligação de aminoacil-tRNA ao sítio aceitador no complexo ribossoma mRNA e impede o acoplamento dos aminoácidos nas cadeias peptídicas longas.

A doxiciclina inibe bactérias, Micoplasma, Clamidia, Rickettsia e certos protozoários.

Têm sido reportados quatro mecanismos de resistência adquirida por microorganismos contra as tetraciclina em geral: Acumulação diminuída de tetraciclina (diminuição da permeabilidade da parede celular bacteriana e efluxo activo), protecção proteica da inactivação de bactérias, desactivação

enzimática das mutações do antibiótico e rRNA (impedindo a ligação da tetraciclina ao ribossomo). A resistência à tetraciclina é geralmente adquirida por meio de plasmídeos ou outros elementos móveis (por exemplo transposons conjugativos). A resistência cruzada entre as tetraciclinas também tem sido descrita. Dada a sua maior lipossolubilidade e maior facilidade para passar através das membranas celulares (em comparação com a tetraciclina), a doxiciclina mantém um certo grau de eficácia contra microorganismos com resistência adquirida à tetraciclinas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A doxiciclina é rapidamente e quase completamente absorvida pelo intestino. A presença de alimentos no intestino não tem qualquer efeito sobre a absorção real de doxiciclina. A distribuição da doxiciclina e a sua penetração na maioria dos tecidos do corpo é boa.

Após a absorção, as tetraciclinas são dificilmente metabolizadas. Em contraste com as outras tetraciclinas, a doxiciclina é excretada principalmente através das fezes.

Bezerros

Após uma dose de 10 mg/kg/dia durante 5 dias, foi verificada uma semivida de eliminação variando entre 15 e 28 horas. O nível plasmático de doxiciclina alcançou uma média de 2,2-2,5 µg/ml.

Suínos

Em suínos, não foi verificada qualquer acumulação de doxiciclina no plasma depois do tratamento através da água de bebida. Foram verificados valores plasmáticos médios de $0,44 \pm 0,12$ µg/ml após 3 dias de medicação com uma dose média de 10 mg/kg.

Aves

Foram atingidas concentrações plasmáticas estacionárias de $2,05 \pm 0,47$ µg/ml dentro de 6 horas após o início da medicação e estas variaram entre 1,28 e 2,18 µg/ml com uma dose de 25 mg/kg durante 5 dias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico
Lactose

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 36 meses.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 3 meses.

Prazo de validade após reconstituição em água de bebida: 24 horas.

Prazo de validade após reconstituição em substitutos do leite: utilizar imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 ° C.

Não refrigerar ou congelar.

Proteger do gelo.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Recipiente de polipropileno branco de 1000 g, coberto com uma tampa de polietileno de baixa densidade.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou dos resíduos derivados da utilização desses produtos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Países Baixos
research@dopharma.com

8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Para ser preenchido a nível nacional

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Para ser preenchido a nível nacional

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Para ser preenchido a nível nacional

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**Recipiente PP****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Para ser preenchido a nível nacional
Hiclato de doxiciclina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Hiclato de doxiciclina 500 mg/g
(equivalente a 433 mg de doxiciclina)

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

1 kg.

5. ESPÉCIES-ALVO

Bezerros pré-ruminantes, suínos e galinhas.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento de infecções do trato respiratório e do trato digestivo causadas por microrganismos sensíveis à doxiciclina.

Bezerros pré-ruminantes:

- Broncopneumonia e pleuropneumonia causada por *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma spp.*

Suínos:

- Rinite atrofica causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*;

- Broncopneumonia causada por *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* e *Mycoplasma hyorhinis*;

- Pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Galinhas:

- Infecções do trato respiratório causadas por *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* e *Bordetella avium*;

- Enterite causada por *Clostridium perfringens* e *Clostridium colinum*.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração por via oral, após a dissolução em água de bebida/substituto do leite.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carnes e vísceras:

Bezerros pré-ruminantes: 7 dias

Suínos: 8 dias

Galinhas: 5 dias

Não é autorizada a utilização em aves produtoras de ovos para consumo humano.

Não é autorizada a utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano.

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

Exp <<EXP month/year>>

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 3 meses.

Prazo de validade após reconstituição na água de bebida: 24 horas.

Prazo de validade após reconstituição em substitutos do leite: utilizar imediatamente.

Depois de aberto, utilizar dentro de:

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 ° C.

Não refrigerar ou congelar.

Proteger do gelo.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS RESÍDUOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

Exclusivamente para uso veterinário - medicamento veterinário sujeito a receita médico veterinária.

14. MENÇÃO "MANTER FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS"

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Países Baixos

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Para ser preenchido a nível nacional

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote <<partijnummer>>

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO
A ser completado nacionalmente

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular de autorização de introdução no mercado:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Países Baixos

Responsável pela libertação de lote:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Países Baixos

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Para ser preenchido a nível nacional

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Substância activa:

Hiclato de doxiciclina 500 mg/g
(equivalente a 433 mg de doxiciclina)

Pó ligeiramente amarelado.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Tratamento de infecções do trato respiratório e do trato digestivo causadas por microrganismos sensíveis à doxiciclina.

Bezerros pré-ruminantes:

- Broncopneumonia e pleuropneumonia causada por *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma spp.*

Suínos:

- Rinite atrófica causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*;
- Broncopneumonia causada por *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* e *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Galinhas:

- Infecções do trato respiratório causadas por *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* e *Bordetella avium*;
- Enterite causada por *Clostridium perfringens* e *Clostridium colinum*.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade às tetraciclinas ou a qualquer um dos excipientes.
Não administrar a animais com insuficiência renal ou hepática grave.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Desconhecidas.

Caso detecte reacções graves ou outras reacções não mencionadas neste folheto informativo, informe o médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bezerros pré-ruminantes, suínos, galinhas.

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Bezerros pré-ruminantes:	10 mg de hiclato de doxiciclina /kg de peso corporal / dia, correspondente a 20 mg de medicamento veterinário por quilo de peso corporal
Suínos:	durante 3-5 dias consecutivos, divididos em 2 administrações. 10 mg de hiclato de doxiciclina /kg de peso corporal / dia, correspondente a 20 mg de medicamento veterinário por quilo de peso corporal
Galinhas:	durante 3-5 dias consecutivos. 25 mg de hiclato de doxiciclina /kg de peso corporal / dia, correspondente a 50 mg de medicamento veterinário por quilo de peso corporal
	durante 3-5 dias consecutivos.

A ser administrado oralmente através de substitutos do leite e/ou na água de bebida.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para a administração através da água de bebida, a quantidade exacta diária do medicamento veterinário deve ser calculada com base na dose recomendada, bem como o número e peso dos animais a serem tratados, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{mg medicamento veterinário / kg peso corporal / dia} \times \text{Peso corporal médio (kg) dos animais a serem tratados}}{\text{Consumo médio diário de água (litros) por animal}} = \dots \text{ mg de medicamento veterinário por litro de água de bebida}$$

Para garantir a dose correcta, o peso corporal deverá ser determinado o mais precisamente possível. O consumo de água medicada depende da condição clínica dos animais. Para obter a dose correcta, a concentração na água de bebida poderá ter de ser ajustada.

Recomenda-se a utilização de equipamento de pesagem devidamente calibrado se forem utilizadas diferentes embalagens. A quantidade diária deverá ser adicionada à água de bebida de forma que toda a medicação seja consumida no prazo de 24 horas. A água de bebida medicada deve ser preparada a cada 24 horas. Recomenda-se a preparação de uma pré-solução concentrada- aproximadamente 100 gramas do medicamento veterinário por litro de água de bebida - e a sua diluição posterior em concentrações terapêuticas, se necessário. Alternativamente, a solução concentrada pode ser utilizada proporcionalmente num aparelho de medicação.

O substituto do leite medicado deverá ser utilizado imediatamente

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carnes e vísceras:

Bezerros pré-ruminantes: 7 dias

Suínos: 8 dias

Galinhas: 5 dias

Não é autorizada a utilização em aves produtoras de ovos para consumo humano.

Não é autorizada a utilização em bovinos produtores de leite para consumo humano.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não refrigerar ou congelar.

Proteger do gelo.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade que é indicado no rótulo depois de EXP.

Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 3 meses.

Prazo de validade após reconstituição na água de bebida: 24 horas.

Prazo de validade após reconstituição em substitutos do leite: utilizar imediatamente.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Precauções especiais para utilização em animais

Dada a variabilidade (temporal, geográfica) da sensibilidade das bactérias à doxiciclina, são altamente recomendados testes a amostras bacteriológicas e testes de sensibilidade a microrganismos dos animais doentes na quinta.

A elevada taxa de resistência da *E. coli*, isolada de galinhas, contra tetraciclina tem sido documentada. Assim, o medicamento utilizado deve ser utilizado para o tratamento de infeções provocadas por *E. coli* somente após a realização de testes de sensibilidade. Foi ainda reportada resistência às tetraciclina em patógenos respiratórios de suínos (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) e patógenos de bezerros (*Pasteurella spp*) em alguns países da UE.

Como a erradicação dos patógenos-alvo pode não ser atingida, a medicação deve ser combinada com boas práticas de gestão, ou seja, uma boa higiene, ventilação adequada, sem sobrecarga de gado.

Advertências para as pessoas que administram o medicamento

Durante o manuseamento do medicamento veterinário, devem ser evitados o contacto com a pele e inalação tendo em conta o risco de sensibilização e de dermatites de contacto. Para tal, devem ser utilizadas luvas e uma máscara contra o pó.

Utilização durante a gestação, lactação e postura de ovos

Dada a deposição da doxiciclina nos tecidos ósseos jovens, a administração do medicamento veterinário deve ser limitada durante a gestação e a lactação.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar conjuntamente com antibióticos bactericidas, tais como penicilinas e cefalosporinas.

As tetraciclinas podem quelar catiões (por exemplo, Mg, Mn, Fe e Al) e tal poderá provocar uma biodisponibilidade diminuída.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Pode ocorrer, em bezerros, degeneração aguda do miocárdio, por vezes fatal, a seguir a doses únicas ou múltiplas. Uma vez que tal é provocado maioritariamente por sobredosagens, é importante a medição precisa da dose.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Para ser preenchido a nível nacional

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Para ser preenchido a nível nacional