

ANEXO I

**DENOMINAÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DO MEDICAMENTO,
ESPÉCIES ANIMAIS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Estado-Membro	Requerente ou Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Bélgica, República Checa, Alemanha, Grécia, Espanha, França, Itália, Países Baixos, Polónia, Portugal e Eslováquia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Espanha)	DOXYPREX	Pré-mistura	100 mg/g	Suínos (após desmame)	Utilização na ração	10 mg/kg pc

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução e antecedentes

O Doxyprex 100 mg pré-mistura é apresentado em sacos termo-selados de 5 kg, 20 kg e 25 kg, que contêm 100 mg/g de doxiciclina base na forma de hclato. Em Espanha, o produto foi autorizado para o tratamento de doença respiratória de suínos causada por *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* e *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Esta é também a indicação solicitada no início do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM). Na sequência de discussões no CMD(v), a indicação proposta foi alterada no decurso do PRM para: “Para o tratamento de doença respiratória de suínos causada por *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* e *Mycoplasma hyopneumoniae* susceptíveis à doxiciclina.”

Em 30 de Maio de 2006, a Alemanha notificou a EMEA de que o CMD(v) não chegou a acordo relativamente ao medicamento. Ao abrigo do disposto no n.º 4 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE, na última redacção que lhe foi dada, a questão foi remetida ao CVMP.

O motivo de discórdia assentou no facto de a autoridade competente nacional da Alemanha considerar que este medicamento veterinário poderia representar um risco potencial grave para a saúde animal, dado a sua eficácia não ter sido suficientemente justificada no *dossier*.

Na sua reunião de 21-22 de Junho de 2006, o CVMP iniciou um procedimento de consulta relativo ao Doxyprex 100 mg pré-mistura, ao abrigo do n.º 4 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE, na última redacção que lhe foi dada. Solicitou-se ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) que fundamentasse a indicação e a posologia discutidas no recente PRM. As respostas foram enviadas à EMEA em 19 de Dezembro de 2006.

2. Discussão

Na introdução às respostas, o requerente apresentou uma justificação para a apresentação deste pedido com base num “uso terapêutico bem estabelecido”. Refere-se que os medicamentos para suínos com base em doxiciclina, na forma de pré-misturas, em doses recomendadas de 10 mg/kg uma vez ao dia durante 5 dias, estão autorizados na UE desde 1985. Medicamentos semelhantes, com durações de tratamento de 8 ou 10 dias, encontram-se também disponíveis na UE.

O Anexo I da Directiva 2001/82/CE, na redacção que lhe foi dada pela Directiva 2004/28/CE, nota que a experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes é de particular importância e que os requerentes devem colocar especial ênfase nesta questão. Desta forma, o CVMP considerou que os relatórios acima mencionados fornecem prova favorável da segurança e da eficácia da doxiciclina em geral, mas igualmente da formulação final específica comercializada em Espanha.

1. Ensaio clínico pivot com Doxycyline [a1]10% pré-mistura

A escolha de produtos de controlo positivo e o regime de dosagem aplicado foram discutidos:

O requerente explicou que a sua escolha de controlos positivos no ensaio de campo pivot não se destinava a comparar o seu produto com um produto utilizado na Comunidade, com a mesma posologia proposta, há pelo menos 10 anos. De facto, os dois controlos positivos foram seleccionados porque, na altura, não existiam em Espanha produtos de referência com base em doxiciclina pré-mistura. Os produtos de controlo positivo foram seleccionados com base no facto de também serem pré-misturas medicamentosas indicadas para utilização em suínos, contendo uma única substância activa e com um espectro de actividade que incluía os organismos causadores das indicações propostas. O requerente explicou a sua escolha da dose.

Apesar de a escolha de controlos positivos não ser aceitável quando avaliada à luz das normas actuais, o CVMP concluiu que o requerente justificou que, na altura, não existiam pré-misturas autorizadas com base em doxiciclina para as indicações propostas. O requerente apresentou um raciocínio justificável para a escolha dos produtos utilizados como controlos positivos. Adicionalmente, foi também utilizado um controlo negativo. Visto a análise estatística ser adequada, a concepção deste estudo permite concluir que a formulação final demonstrou eficácia no campo quando comparada com um grupo de controlo negativo e produziu resultados pelo menos equivalentes ao produto utilizado para comparação, o TM550 (oxitetraciclina).

Não parecem ter sido apresentados estudos de confirmação da dose do estudo acima mencionado, pelo que é importante que as referências fornecidas apresentem provas sólidas da eficácia no campo deste produto.

Na resposta à questão colocada pelo CVMP, o requerente não discutiu nem justificou as duas doses de Doxyprax utilizadas no ensaio clínico (200 ppm e 300 ppm). No entanto, durante o PRM, o requerente explicou que as taxas de incorporação de doxiciclina na ração utilizada no ensaio clínico foram escolhidas de modo a terem em conta a variabilidade encontrada no campo no que respeita ao peso corporal e ao consumo de ração dos suínos. O principal objectivo foi tentar assegurar a ingestão da dose proposta de 10 mg/kg p.c. Foi observado que, durante os primeiros dias do tratamento, a incorporação nos alimentos de 300 ppm foi a mais aproximada da dose recomendada, mas à medida que o consumo de alimentos aumentou esta foi conseguida com 200 ppm.

A justificação foi considerada aceitável, porém, a secção do RCM relativa à dosagem deve ser alterada de forma a melhor reflectir a utilização proposta e documentada pelo requerente. Deve ser dada menor ênfase à incorporação *standard* de 250 ppm relacionada com o consumo “normal” de alimentos. Deve igualmente incluir-se que a taxa de incorporação se deve basear no consumo médio de alimentos no momento do início do tratamento.

O CVMP/627/01 e a linha de orientação das BPC referem que a resposta à terapia deve basear-se, sempre que possível, em critérios clínicos e microbiológicos. A falta de provas de cura bacteriológica deve ser justificada e pode afectar a redacção da indicação.

O requerente submeteu um relatório científico sobre o Complexo de Doenças Respiratórias de Suínos (CDRS) e sublinhou também que a linha de orientação acima mencionada não se encontrava em vigor na altura em que o estudo foi realizado, nem na data da apresentação inicial do pedido à Autoridade Espanhola. No ensaio clínico pivot, a presença de *P. multocida* e *B. bronchiseptica* foi claramente demonstrada em suínos doentes, apesar de não ter sido realizada uma amostragem após o tratamento para demonstrar a cura bacteriológica. O requerente justifica que a presença de *M. hyopneumoniae* não foi determinada por métodos bacteriológicos devido à dificuldade, nessa altura, de isolar a bactéria. A sua presença foi presumida. O requerente forneceu prova da eficácia da substância activa, a doxiciclina, contra *M. hyopneumoniae* em suínos, a partir da literatura publicada e de estudos CIM. Todas estas referências foram fornecidas com o pedido original.

Foram seleccionadas explorações em que pelo menos 20% dos suínos apresentavam sinais clínicos de doença respiratória. Os grupos de suínos estudados apresentavam todos sinais clínicos. Os objectivos clínicos foram “Tempo até à cura clínica” e “cura clínica geral”. As recaídas foram avaliadas. Na situação prática, a pré-mistura é habitualmente fornecida a suínos que apresentam sinais clínicos e suínos em contacto com os primeiros, pelo que esta substância activa se destina a controlar os sinais clínicos da doença. Além disso, a eficácia contra *M. hyopneumoniae* não foi estabelecida no ensaio de campo, visto a sua presença não ter sido demonstrada.

O CVMP considera que, pelo facto de não terem sido recolhidas amostras bacteriológicas após o tratamento, a cura bacteriológica não pode ser assumida nem reivindicada.

Por estas razões, sugere-se a seguinte indicação proposta adequada:

“Para o tratamento e a prevenção de doença respiratória de suínos causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* susceptíveis à doxiciclina, quando a doença tenha sido diagnosticada na vara. “

O Comité concorda que todas as recomendações de utilização prudente sejam incluídas no ponto 4.5. Devido à variabilidade da susceptibilidade das bactérias à doxiciclina, a utilização do produto deve basear-se em amostragens bacteriológicas e em testes de susceptibilidade ou em experiências recentes na exploração.

Devem ser efectuadas alterações à secção de farmacocinética do RCM, devendo também incluir-se a origem dos valores CIM referidos nesta secção.

O requerente forneceu uma discussão completa das análises estatísticas efectuadas no ensaio pivot. Durante o Procedimento de Reconhecimento Mútuo, esta avaliação estatística foi questionada e concluiu-se que não era adequada. Desta forma, o requerente realizou uma nova avaliação estatística utilizando a base de dados original. O requerente considerou que esta era mais adaptada à linha de orientação EMEA/CVMP/816/00 e obtinha uma significância clínica superior. Um novo objectivo primário foi definido como **Tempo até à cura clínica**, ou seja, o tempo decorrido até à ausência de sinais clínicos.

Foram definidos novos objectivos secundários como a **percentagem de animais clinicamente curados no dia 7, recaída e taxas de mortalidade**. **Justificaram-se as avaliações globais visto que a linha de orientação estatística as incorpora.**

Para o **Tempo até à cura clínica**, os grupos tratados com Doxyprex a 200ppm e a 300ppm foram curados aos dias 3,2 e 3,33, respectivamente, em comparação com o grupo tratado com TM550, aos 8,2 dias, o grupo Stabox, aos 11,75 dias e o grupo de controlo, aos 13,67 dias. Na análise dois-por-dois, ambos os grupos tratados com Doxyprex demonstraram uma cura significativamente mais rápida que os grupos de controlo, tanto negativos como positivos. O **tempo até à cura clínica** foi considerado o objectivo primário.

O CVMP concluiu que, de acordo com os requisitos “actuais” das BPC, a concepção deste estudo pivot revela muitas falhas. Esta conclusão corrobora a opinião da Autoridade Nacional Competente da Alemanha (BLV) e de peritos. No entanto, o estudo foi conduzido e avaliado em data anterior à implementação destes requisitos e o requerente tentou efectuar numerosas análises adicionais dos dados originais, tendo justificado várias falhas. Apesar de superficialmente os números individuais de suínos envolvidos parecerem reduzidos, o requerente justificou que, devido à grande diferença dos resultados obtidos com o Doxyprex e os grupos de controlo, o número reduzido de animais permite no apesar de tudo atingir uma potência de 80%. Esta deve ser assim considerada aceitável. Todos os resultados demonstram uma clara melhoria dos suínos tratados com Doxyprex, sem recaídas nem mortes, em comparação com o grupo de controlo negativo. Em suma, o requerente realizou, de facto, várias análises com base nos dados originais, e estas parecem ter sido efectuadas de forma adequada.

As falhas no ensaio clínico pivot para demonstrar a eficácia do produto para o tratamento de *P. multocida* e *B. bronchiseptica* foram compensadas por uma discussão dos dados de campo na literatura de referência fornecida. O requerente demonstrou, por meio destas referências, que o produto preenche os critérios para um pedido com base no uso terapêutico bem estabelecido.

Concluindo, o requerente justificou o seu pedido com base no uso terapêutico bem estabelecido da substância activa, a doxiciclina. As referências submetidas sustentaram a farmacodinâmica, incluindo os dados CIM (com mais de 5 anos) e a farmacocinética da substância activa, a doxiciclina. Adicionalmente, é fornecido o estudo farmacocinético utilizando a formulação final e dados CIM mais actualizados (2001) de agentes patogénicos respiratórios isolados de suínos em Espanha. O requerente submeteu um estudo de tolerância de espécies-alvo e dados de farmacovigilância pós-comercialização, a fim de fundamentar a segurança do produto. A resistência foi abrangida de forma adequada na literatura. O requerente conduziu um estudo pivot de campo controlado, de distribuição aleatória, em dois centros, utilizando a sua formulação final, para demonstrar a sua eficácia no tratamento de doença

respiratória causada por *P. multocida* e *B. bronchiseptica*. A experiência pós-comercialização submetida consiste em:

- (1) Farmacovigilância – relatando a inexistência de notificações sobre reacções adversas suspeitas ao medicamento e falta de eficácia; e
- (2) Cinco opiniões de peritos, elaboradas por médicos veterinários que trabalham em estreita colaboração com grandes explorações de suínos em Espanha, todas elas contendo comentários positivos da sua experiência de utilização deste produto. A partir desta informação, não é possível identificar um risco potencial grave significativo relativamente à segurança ou à eficácia do Doxyprex no tratamento ou no controlo dos sinais clínicos de doença respiratória de suínos causada por *P. multocida* e *B. bronchiseptica*.

2. Relativamente ao segundo estudo clínico “ Efficacy of the doxycycline in feed for the control of pneumonia caused by *P. multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae*” (Eficácia da doxiciclina na ração no controlo de pneumonia causada por *P. multocida* e *Mycoplasma hyopneumoniae*)

Não parecem ter sido apresentados estudos de confirmação da dose neste estudo, pelo que foi importante que as referências fornecidas apresentassem provas sólidas da eficácia no campo deste produto.

O Pulmodox é indicado para a prevenção de doença respiratória clínica e não para o seu tratamento,

A fim de estabelecer que o Doxyprex tem uma biodisponibilidade semelhante ao produto Pulmodox 5% Premix, o requerente consultou informação no RCM e no *website* hevra.org. Foi sublinhado que, apesar de existirem pequenas diferenças na dosagem, a concentração plasmática média e máxima em estado de equilíbrio são semelhantes.

Existem, no entanto, diferenças no que respeita tanto à recomendação da dose (12.5 mg/kg/dia *versus* 10 mg/kg/dia) como à duração do tratamento (8 *versus* 7 dias).

Com base nesta informação, o CVMP concordou que as referências fornecidas não são adequadas como prova **referencial** da eficácia clínica do medicamento Doxyprex para a indicação proposta e o regime de dose para *M. hyopneumoniae*

3. Conclusões e recomendações

O CVMP recomenda a concessão da autorização de introdução no mercado para o Doxyprex 100 mg/g, pré-mistura para ração medicamentada para suínos, com a indicação que se sugere de seguida, visto que foi demonstrada uma análise positiva de risco-benefício e não foram identificados riscos potenciais graves.

“Para o tratamento e a prevenção de doença respiratória de suínos causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* susceptíveis à doxiciclina, quando a doença tenha sido diagnosticada na vara.”

Uma análise de risco-benefício não pôde ser conduzida devido à inexistência de prova referencial sobre a eficácia clínica no caso da indicação de *M. hyopneumoniae*. Assim, recomenda-se a retirada deste agente patogénico das indicações.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Doxyprex 100 mg/g Pré-mistura

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama contém:

Substância activa:

100 mg de Doxiciclina base sob a forma de hclato

Excipientes:

Semolina q.s.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pré-mistura para alimento medicamentoso

O Doxyprex apresenta-se como um granulado de cor amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Espécies-alvo

Suínos (após o desmame).

4.2. Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento e prevenção de doenças respiratórias porcinas causadas por estirpes de *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à doxiciclina, após comprovar-se a presença da doença na vara.

4.3. Contra-indicações

Não administrar a animais com hipersensibilidade às tetraciclina.

Não administrar a animais com alterações hepáticas.

4.4. Advertências especiais

O consumo de alimento medicamentoso pelos animais pode ver-se alterado devido à própria doença.

Em caso de ingestão insuficiente do medicamento, os animais deverão ser tratados por via parenteral.

4.5. Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Devido à variabilidade da susceptibilidade das bactérias à doxiciclina, a utilização do produto deverá ser precedida de uma amostragem bacteriológica e deverá basear-se nos resultados de testes de sensibilidade ou na experiência recente da mesma exploração pecuária, e ter em conta as normas oficiais e locais relativas ao uso de antibióticos.

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

Não manipular o produto se existir hipersensibilidade às tetraciclina.

Manipular o produto com cuidado para evitar o contacto durante a sua incorporação no alimento, assim como durante a administração do alimento medicamentoso aos animais.

Tomar as medidas adequadas para evitar a disseminação de pó durante a incorporação do medicamento no alimento.

Recomenda-se o uso de uma máscara anti-pó (de acordo com a normativa EN140FFP1), luvas, fato-macaco de trabalho, e óculos de segurança aprovados.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de contacto, lavar abundantemente com água.

Não fumar, comer ou beber enquanto se manipula o produto.

Se aparecerem sintomas após a exposição, tais como erupção cutânea, consultar um médico e apresentar estas advertências. A inflamação da cara, lábios ou olhos ou as dificuldades respiratórias são sintomas mais graves que requerem atenção médica urgente.

4.6. Reacções adversas (frequência e gravidade)

Como para todas as tetraciclina, podem aparecer reacções alérgicas e de fotossensibilidade. Em tratamentos muito prolongados podem aparecer alterações digestivas por disbiose intestinal.

4.7. Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

Administração não recomendada durante a gestação e a lactação.

4.8. Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A absorção da doxiciclina pode-se diminuir na presença de grandes quantidades de Ca, Fe, Mg ou Al na dieta. Não administrar juntamente com antiácidos, caulino e preparados de ferro.

Não administrar de forma concomitante com outros antibióticos bactericidas, tais como os β -lactâmicos.

4.9. Posologia e via de administração

Administração no alimento.

A dose recomendada é de 10 mg de doxiciclina/kg de peso corporal/dia (equivalente a 1 g de Doxyprex/10 kg de p.v.) durante 7 dias consecutivos. Para suínos com um consumo diário de 40 g de alimento/kg de p.v./dia, esta dose corresponde a 250 mg de doxiciclina por kg de alimento, o que se traduz numa proporção de mistura de 2,5 kg/t. O consumo de alimento dependerá do estado clínico do animal. Para obter a dosagem correcta, a concentração do agente antimicrobiano deverá ser ajustada tendo em conta o consumo diário de alimento no início do tratamento.

Pode usar-se a equação seguinte para calcular a dosagem:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg de alimento} = 10 \text{ mg doxiciclina/kg p.v.} \times 10 \times \text{peso corporal (kg)}/\text{Ingestão diária de alimento (kg)}$

Instruções para a realização da mistura:

A pré-mistura deverá apenas ser incorporada em alimentos medicamentosos granulados.

Poderão utilizar-se as seguintes rações completas para suínos para a preparação de alimentos medicamentosos:

Ração inicial para leitões I (ração completa para animais de até 20 kg de peso corporal)

Ração inicial para leitões II (ração completa para animais de até 35 kg de peso corporal)

Ração completa para porcos de engorda de até 50 kg de peso corporal

Ração completa para porcos de engorda de aproximadamente 50 kg de peso corporal

Ração completa para porcos de engorda de aproximadamente 35 kg de peso corporal. Deverá utilizar-se uma misturadora de eixo horizontal para incorporar a pré-mistura medicamentosa na ração. Recomenda-se que se misture inicialmente uma parte de Doxyprex com uma parte de ração, acrescentando depois o resto da ração e misturando bem. O alimento medicamentoso pode então ser granulado. A operação de granulação requer a preparação prévia dos ingredientes com vapor a 55-65°C e 10% de humidade. Antes da granulação, a farinha não deve atingir uma temperatura superior aos 55 °C.

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

Não foram detectados sintomas de intolerância ao medicamento nos estudos realizados nos quais se administrou um alimento medicado com 600 ppm (2,4 vezes a dose recomendada) a animais de 20-30 kg durante o dobro do período de tempo recomendado para o tratamento.

4.11. Intervalo de segurança

Carne e vísceras: 7 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos de uso sistémico. Tetraciclina, Código ATCvet: QJ01AA02.

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

A doxiciclina é um antibiótico de largo espectro com actividade bacteriostática, que actua interferindo na síntese proteica bacteriana das espécies sensíveis.

A doxiciclina é uma tetraciclina semi-sintética derivada da oxitetraciclina que actua sobre a subunidade 30S do ribossoma bacteriano, à qual se liga de forma reversível, bloqueando a ligação do aminoacil-RNAt (RNA de transferência) ao complexo formado pelo RNAm e os ribossomas, impedindo a adição de novos aminoácidos à cadeia peptídica em crescimento e interferindo assim na síntese de proteínas.

É activa face aos germes:

Pasteurella multocida e *Bordetella bronchiseptica*

“Em Espanha, em 2001, determinou-se a sensibilidade *in vitro* à doxiciclina de estirpes porcinas de *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*, tendo-se obtido valores de CMI₉₀ de 0,795 µg/ml e 0,053 µg/ml, respectivamente.”

De acordo com a normativa CLSI (Clinical e Laboratory Standard), consideram-se sensíveis à doxiciclina as estirpes não-estreptocócicas com valores de CMI ≤ 4 µg/ml, de sensibilidade intermédia com valores de 8 µg/ml e resistentes com valores de CMI ≥ 16 µg/ml.

Existem pelo menos dois mecanismos de resistência às tetraciclina. O mecanismo mais importante deve-se à diminuição da acumulação celular do fármaco. Isto deve-se ao estabelecimento de uma via de eliminação por bombagem do antibacteriano ou então a uma alteração no sistema de transporte, que limita a captação de tetraciclina dependente de energia, para o exterior da célula. A alteração no sistema de transporte é produzida por proteínas induzidas que estão codificadas em plasmídeos e transposões. O outro mecanismo evidencia-se por uma diminuição da afinidade do ribossoma para o complexo Tetraciclina-Mg²⁺ devido a mutações no cromossoma. Frequentemente a resistência é cruzada entre as várias tetraciclina.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A absorção, após a administração oral e intramuscular, apresenta uma alta biodisponibilidade. Quando a doxiciclina é administrada por via oral, atinge valores superiores a 70% na maioria das espécies.

A alimentação pode modificar ligeiramente a biodisponibilidade oral da doxiciclina.

A doxiciclina distribui-se facilmente por todo o organismo graças às suas características físico-químicas, já que é altamente lipossolúvel. Atinge os tecidos bem irrigados, assim como os periféricos. Concentra-se no fígado, rins, ossos e intestino; neste último caso, a acumulação deve-se ao facto de apresentar um ciclo entero-hepático. Nos pulmões atinge sempre concentrações mais altas do que no plasma. Pôde-se detectar em concentrações terapêuticas no humor aquoso, miocárdio, tecidos reprodutores, cérebro e glândulas mamárias. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas é de 90-92%. 40% do fármaco é metabolizado e amplamente excretado através das fezes (via biliar e intestinal), a maior parte em forma de conjugados microbiologicamente inativos.

Suínos (após o desmame).

A biodisponibilidade oral da doxiciclina oscila de 50 a 60%. Uma vez absorvido, a taxa de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é muito elevada (93%).

Devido às suas propriedades lipofílicas, a doxiciclina distribui-se facilmente pelos tecidos dos animais, apresentando volumes de distribuição de 0,53 l/kg. O seu metabolismo hepático é escasso, apresentando vestígios de alguns metabolitos a nível renal. A sua excreção faz-se através da mucosa intestinal e, em menor grau, através de uma excreção biliar, tendo como resultado valores de clearance plasmática de 1,7 ml/min/kg.

Após administração em dose única, a C_{max} foi de 1,70 µg/ml, com um T_{max} de 6 horas. A administração do medicamento de acordo com o regime posológico proposto permite atingir uma concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio de $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. Após a retirada da medicação, a vida média da fase terminal é de 6 h. Elimina-se fundamentalmente através do intestino delgado, o que representa uma vantagem relativamente ao resto das tetraciclinas visto que não se acumula no organismo quando a função renal se encontra diminuída por não ser esta a sua rota principal de eliminação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de Excipientes

Sorbitol líquido, não cristalizável

Parafina líquida

Semolina (*declarada no rótulo como veículo*)

6.2. Incompatibilidades

Não administrar juntamente com substâncias oxidantes.

6.3. Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário embalado para venda: 3 anos.

Prazo de validade da embalagem primária uma vez aberta: 3 meses.

Prazo de validade após incorporação no alimento granulado: 3 meses.

Após a primeira abertura, conservar a embalagem bem fechada. Conservar num local seco.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5. Natureza e composição do acondicionamento primário

Embalagens de 1 kg, 5 kg, 20 kg e 25 kg.

Sacos selados termicamente de uma película complexa, composta por uma camada exterior de poliéster, uma intermédia de alumínio e uma interior de polietileno que é a que está em contacto com o produto.

Nas apresentações de 5 kg, 20 kg e 25 kg, o material de embalagem contém uma camada intermédia adicional de nylon.

O fecho é por soldagem térmica.

Podem não estar disponíveis comercialmente todos os tamanhos de embalagem.

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

Qualquer quantidade de medicamento veterinário não utilizado ou de resíduos derivados da sua utilização deverá ser eliminada de acordo com a normativa local vigente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Espanha

Tel: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

e-mail: invesa@invesagroup.com

8. NÚMERO DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO/NÚMERO DE PROCEDIMENTO DE RECONHECIMENTO MÚTUO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

04/02/2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{<DD/MM/AAAA>}

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

Doxyprex 100 mg/g Pré-mistura

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

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

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Doxyprex 100 mg/g Pré-mistura

3. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ACTIVA E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

O Doxyprex apresenta-se como um granulado de cor amarela contendo 100 mg de doxiciclina base, sob a forma de hiclato, por grama de produto. O veículo utilizado é a semolina.

4. INDICAÇÕES

Tratamento e prevenção de doenças respiratórias porcinas causadas por estirpes de *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à doxiciclina, após comprovar-se a presença da doença na vara.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar a animais com hipersensibilidade às tetraciclina.
Não administrar a animais com alterações hepáticas.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Como para todas as tetraciclina, podem aparecer reacções alérgicas e de fotossensibilidade.
Em tratamentos muito prolongados podem aparecer alterações digestivas por disbiose intestinal.
Caso detecte efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, informe o médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Suínos (após o desmame).

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

Administração no alimento

A dose recomendada é de 10 mg de doxiciclina/kg de peso corporal/dia (equivalente a 1 g de Doxyprex/10 kg de p.v.) durante 7 dias consecutivos. Para suínos com um consumo diário de 40 g de

alimento/kg de p.v./dia, esta dose corresponde a 250 mg de doxiciclina por kg de alimento, o que se traduz numa proporção de mistura de 2,5 kg/t.

O consumo de alimento dependerá do estado clínico do animal. Para obter a dosagem correcta, a concentração do agente antimicrobiano deverá ser ajustada tendo em conta o consumo diário de alimento no início do tratamento.

Pode usar-se a equação seguinte para calcular a dosagem:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg de alimento} = 10 \text{ mg doxiciclina/kg p.v.} \times 10 \times \text{peso corporal (kg)}/\text{Ingestão diária de alimento (kg)}$

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Instruções para a realização da mistura:

A pré-mistura deverá apenas ser incorporada em alimentos medicamentosos granulados.

Poderão utilizar-se as seguintes rações completas para suínos para a preparação de alimentos medicamentosos:

Ração inicial para leitões I (ração completa para animais de até 20 kg de peso corporal)

Ração inicial para leitões II (ração completa para animais de até 35 kg de peso corporal)

Ração completa para porcos de engorda de até 50 kg de peso corporal

Ração completa para porcos de engorda de aproximadamente 50 kg de peso corporal

Ração completa para porcos de engorda de aproximadamente 35 kg de peso corporal

Deverá utilizar-se uma misturadora de eixo horizontal para incorporar a pré-mistura medicamentosa na ração. Recomenda-se que se misture inicialmente uma parte de Doxyprex com uma parte de ração, acrescentando depois o resto da ração e misturando bem. O alimento medicamentoso pode então ser granulado. A operação de granulação requer a preparação prévia dos ingredientes com vapor a 55-65°C e 10% de humidade. Antes da granulação, a farinha não deve atingir uma temperatura superior aos 55 °C.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 7 dias.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Após a primeira abertura, conservar a embalagem bem fechada. Conservar num local seco.

VAL {mês/ano}

Não utilizar depois de expirado o prazo de validade.

Prazo de validade após a primeira abertura da embalagem primária: 3 meses.

Prazo de validade após incorporação no alimento granulado: 3 meses.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Devido à variabilidade da susceptibilidade das bactérias à doxiciclina, a utilização do produto deverá ser precedida de uma amostragem bacteriológica e deverá basear-se nos resultados de testes de sensibilidade ou na experiência recente da mesma exploração pecuária, e ter em conta as normas oficiais e locais relativas ao uso de antibióticos.

A absorção da doxiciclina pode-se diminuir na presença de grandes quantidades de Ca, Fe, Mg ou Al na dieta. Não administrar juntamente com antiácidos, caulino e preparados de ferro.

Não administrar de forma concomitante com outros antibióticos bactericidas, tais como os β -lactâmicos.

Não administrar juntamente com substâncias oxidantes.

O consumo de alimento medicamentoso pelos animais pode ver-se alterado devido à própria doença. Em caso de ingestão insuficiente do medicamento, os animais deverão ser tratados por via parenteral.

Não manipular o produto se existir hipersensibilidade às tetraciclina.

Manipular o produto com cuidado para evitar o contacto durante a sua incorporação no alimento, assim como durante a administração do alimento medicamentoso aos animais.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de contacto, lavar abundantemente com água.

Não fumar, comer ou beber enquanto se manipula o produto.

Tomar as medidas adequadas para evitar a disseminação de pó durante a incorporação do medicamento no alimento.

Recomenda-se o uso de uma máscara anti-pó (de acordo com a normativa EN140FFP1), luvas, fato-macaco de trabalho, e óculos de segurança aprovados.

Se aparecerem sintomas após a exposição, tais como erupção cutânea, consultar um médico e apresentar estas advertências. A inflamação da cara, lábios ou olhos ou as dificuldades respiratórias são sintomas mais graves que requerem atenção médica urgente.

Não se recomenda a utilização em animais em gestação nem durante a lactação.

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

Qualquer quantidade de medicamento veterinário não utilizado ou de resíduos derivados da sua utilização deverá ser eliminada de acordo com a normativa local vigente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

{<DD/MM/AAAA>}

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Medicamento sujeito a prescrição medico-veterinária obrigatória.

APRESENTAÇÕES

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

DADOS QUE DEVEM FIGURAR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
DADOS QUE DEVEM FIGURAR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

{NATUREZA/TIPO}

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Doxyprex 100 mg/g Pré-mistura

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

O Doxyprex apresenta-se como um granulado de cor amarela contendo 100 mg de doxiciclina base, sob a forma de hiclato, por grama de produto. O veículo utilizado é a semolina.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pré-mistura para alimento medicamentoso

4. APRESENTAÇÃO

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. ESPÉCIES-ALVO

Suínos (após o desmame).

6. INDICAÇÕES

Tratamento e prevenção de doenças respiratórias porcinas causadas por estirpes de *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica* sensíveis à doxiciclina após comprovar-se a presença da doença na vara.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração no alimento

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 7 dias.

9. PRECAUÇÕES ESPECIAIS, SE FOR NECESSÁRIO

Devido à variabilidade da susceptibilidade das bactérias à doxiciclina, a utilização do produto deverá ser precedida de uma amostragem bacteriológica e deverá basear-se nos resultados de testes de sensibilidade ou na experiência recente da mesma exploração pecuária, e ter em conta as normas oficiais e locais relativas ao uso de antibióticos

A absorção da doxiciclina pode-se diminuir na presença de grandes quantidades de Ca, Fe, Mg ou Al na dieta. Não administrar juntamente com antiácidos, caulino e preparados de ferro.

Não administrar de forma concomitante com outros antibióticos bactericidas, tais como os β -lactâmicos.

Não administrar juntamente com substâncias oxidantes.

O consumo de alimento medicamentoso pelos animais pode ver-se alterado devido à própria doença. Em caso de ingestão insuficiente do medicamento, os animais deverão ser tratados por via parenteral.

Não manipular o produto se existir hipersensibilidade às tetraciclina.

Manipular o produto com cuidado para evitar o contacto durante a sua incorporação no alimento, assim como durante a administração do alimento medicamentoso aos animais.

Evitar o contacto com a pele e os olhos. Em caso de contacto, lavar abundantemente com água.

Não fumar, comer ou beber enquanto se manipula o produto.

Tomar as medidas adequadas para evitar a disseminação de pó durante a incorporação do medicamento no alimento.

Recomenda-se o uso de uma máscara anti-pó (de acordo com a normativa EN140FFP1), luvas, fato-macaco de trabalho, e óculos de segurança aprovados.

Se aparecerem sintomas após a exposição, tais como erupção cutânea, consultar um médico e apresentar estas advertências. A inflamação da cara, lábios ou olhos ou as dificuldades respiratórias são sintomas mais graves que requerem atenção médica urgente.

Não se recomenda a utilização em animais em gestação nem durante a lactação.

10. PRAZO DE VALIDADE

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Após a primeira abertura, conservar a embalagem bem fechada. Conservar num local seco.

VAL {mês/ano}

Não utilizar depois de expirado o prazo de validade.

Prazo de validade após a primeira abertura da embalagem primária: 3 meses.

Prazo de validade após incorporação no alimento granulado: 3 meses.

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

Qualquer quantidade de medicamento veterinário não utilizado ou de resíduos derivados da sua utilização deverá ser eliminada de acordo com a normativa local vigente.

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

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

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

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote: {número}