

## **Anexa I**

**Denumire, formă farmaceutică, concentrația produsului medicamentos, specii de animale, căi de administrare și titularul/solicitantul autorizației de introducere pe piață**

Statul membru UE/SEE	Titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea inventată	INN Concentrație	Forma farmaceutică	Specii de animale
	Numele și adresa				
Belgia	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere hidrosolubilă	Viței alăptați, porcine, găini neouătoare
Bulgaria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere hidrosolubilă	Viței, porcine, păsări
Danemarca	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere hidrosolubilă	Porcine
Grecia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere hidrosolubilă	Pui (pui de carne), viței, porcine
Ungaria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Viței, porcine, pui
Lituania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere pentru soluție orală	Viței, porcine, păsări

Olanda	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere pentru administrare în apa de băut	Găini neouătoare
Polonia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere hidrosolubilă	Viței, pui, porcine
Portugalia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere hidrosolubilă	Bovine (viței), porcine, păsări
România	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer OLANDA	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulbere hidrosolubilă	Păsări (nu se permite utilizarea la păsări care produc ouă pentru consumul uman), viței, porcine

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului**

# Rezumat general al evaluării științifice pentru Doxycycline 50% WSP și denumirile asociate (vezi Anexa I)

## 1. Introducere

Doxycycline 50% WSP și denumirile asociate constau într-o pulbere pentru utilizare în apa de băut, care conține substanța activă doxiciclină hclat 500 mg/g. Doxiciclina este un antibiotic semisintetic din grupa tetraciclinelor. Tetraciclinele au un spectru larg de activitate, inhibând bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative, micoplasmele, chlamidiile, rickettsiile și unele protozoare.

Datorită deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea medicamentului Doxycycline 50% WSP și denumirile asociate, a fost sesizat în acest sens CVMP în temeiul articolului 34 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, pentru a soluționa divergențele dintre Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) autorizate la nivel național în întreaga Uniune Europeană.

Principalele secțiuni de dezacord din RCP-urile existente au fost:

- Specii țintă;
- Indicații;
- Cantități de administrat;
- Timpul de așteptare.

## 2. Discutarea datelor disponibile

### Păsări de curte

Nu au fost prezentate date privind concentrațiile inhibitoare minime (MIC) care să fie în mod expres relevante pentru izolații din agenți patogeni țintă de la pui de găină. Un studiu farmacocinetic a demonstrat că, atunci când s-a administrat Doxycycline 50% WSP în apa de băut la broileri la o doză de doxiciclină hclat de 25 mg/kg de greutate corporală/zi timp de 5 zile, a fost atinsă o concentrație plasmatică de doxiciclină în starea de echilibru de 2 µg/ml după 6 ore. Date preluate de la Goren, 1983<sup>1</sup>, privind susceptibilitatea *in vitro* a agenților patogeni izolați de la păsări de curte între 1978 și 1981 au indicat că susceptibilitatea *P. multocida* era > 70%, dar că la *E. coli* aceasta a variat între 4 și 34% în perioada de timp studiată. Un studiu a investigat siguranța produsului Doxycycline 50% WSP administrat în doze de 0,25 și 75 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/zi timp de 5 zile. Nu s-au detectat anomalii în materie de sănătate.

Două referințe din literatura de specialitate au raportat că doxiciclina administrată la o doză de 50 mg pe litru în apa de băut timp de 3-5 zile a fost eficace în tratarea infecțiilor induse experimental cu *E. coli* (George, 1977<sup>2</sup>) și cu *E. coli* și *M. gallisepticum* (Migaki, 1977<sup>3</sup>). Într-un studiu desfășurat de Goren, 1988<sup>4</sup>, în care s-a utilizat o infecție indusă experimental cu o tulpină de *E. coli* cu o MIC de 1 µg/ml, s-a demonstrat un efect terapeutic proporțional cu doza, cu efecte moderate până la bune observate în grupurile cărora li s-au administrat doze de doxiciclină de 96

<sup>1</sup> Goren E., Tratatamentul bolii infecțioase cauzate de bacterii la păsările de curte comerciale, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

<sup>2</sup> George et al, Comparatie a eficacității terapeutice a doxiciclinei, clortetraciclinei și lincomicinei-spectinomiceinei asupra infecției cu *E. coli* la pui de găină tineri. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

<sup>3</sup> Migaki et al, Eficacitatea doxiciclinei împotriva bolii respiratorii cronice complicate experimentale în comparație cu medicațiile disponibile în comerț administrate în apa de băut la broileri Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

<sup>4</sup> Goren et al, Eficacitatea terapeutică a doxiciclinei hclat în infecția experimentală cu *Escherichia coli* la broileri, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988)

până la 196 mg/kg de greutate corporală/zi, care au produs concentrații plasmatice de 1,7-3,6 µg/ml. A fost prezentat un studiu de teren standard privind bunele practici clinice, care a investigat eficacitatea Doxycycline 50% WSP în tratamentul focarelor naturale de colibaciloză în 5 ferme din Țările de Jos în 1998. Acesta a fost un studiu necontrolat, fiind excluse gospodăriile cu păsări de curte în care au fost găsite tulpini de *E. coli* nesusceptibile la doxiciclină la testele *in vitro*. O doză de doxiciclină hclat de 25 mg/kg de greutate corporală/zi în apa de băut administrată timp de 3 zile a produs o mortalitate scăzută și dispariția semnelor clinice în toate fermele, cu excepția uneia, până la sfârșitul tratamentului. Studiul a evidențiat importanța testelor de susceptibilitate înainte de tratamentul cu doxiciclină.

Nu au fost prezentate date în ceea ce privește infecțiile cu *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* și *Clostridia spp.*

Datele de farmacovigilență [rezumatul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri)] rezultate din utilizarea produsului la pui de găină, cu referire la ultimii 5 ani, au fost reexamine în cadrul recente sesizări inițiate în temeiul articolului 35 pentru toate concentrațiile de pulberi solubile în apă și soluții orale care conțin doxiciclină hclat indicate pentru utilizare la păsări de curte și destinate administrării în apa de băut (EMA/V/A/047). Nu s-au înregistrat reacții adverse la pui de găină, incluzând rapoarte privind lipsa suspectată a eficacității anticipate, în această perioadă.

Datele disponibile privind eliminarea reziduurilor din carnea de pui confirmă un timp de așteptare pentru carne de 5 zile, atunci când puilor li se administrează o doză de 25 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/zi timp de 5 zile.

Nu au fost prezentate date în legătură cu alte specii de păsări de curte în afară de pui de găină.

## Porci

Au fost prezentate date privind MIC din literatura de specialitate pentru agenții patogeni ai tractului respirator la porci, izolați de la cazuri clinice din Țările de Jos (Pijpers, 1990<sup>5</sup>). Valorile MIC<sub>90</sub> au variat de la 0,03 µg/ml pentru *Mycoplasma hyopneumoniae* la 0,5 µg/ml pentru *P. multocida*. Un studiu de stabilire a dozei desfășurat de Pijpers, 1990b<sup>6</sup>, a investigat efectul profilactic al doxiciclinei administrate în hrană împotriva infecției induse experimental cu *Actinobacillus pleuropneumoniae*. În acest studiu, doze de doxiciclină echivalente cu 16, 7,5 și 3,6 mg/kg de greutate corporală/zi au fost eficiente în prevenirea bolii la 6/6, 5/6 și, respectiv, 1/6 porci. În grupul tratat cu doxiciclină la o doză de 16 mg/kg de greutate corporală/zi, concentrațiile plasmatice s-au situat între 1,28 și 1,83 µg/ml și au depășit valoarea MIC a tulpinii de infectare experimentală (1 µg/ml). Un studiu farmacocinetic și privind reziduurile a indicat că, la o doză zilnică de 10 mg clorhidrat de doxiciclină/kg de greutate corporală, doxiciclina a atins o concentrație în starea de echilibru de 0,4 µg/ml în decurs de 3 zile. Pijpers, 1990, a determinat concentrația în stare de echilibru a doxiciclinei în urma administrării orale în hrană la doze de 7, 13 și 26 mg/kg/de greutate corporală, de două ori pe zi. Concentrațiile plasmatice în stare staționară pentru doxiciclină au variat între 0,37 și 0,89 µg/ml (la 7 mg/kg de greutate corporală), între 0,7 și 1,14 µg/ml (la 13 mg/kg de greutate corporală) și între 1,62 și 3,18 µg/ml (la 26 mg/kg de greutate corporală). Deși nu au fost prezentate de deținătorul autorizației de introducere pe piață,

---

<sup>5</sup> Pijpers A., Concentrațiile plasmatice de oxitetraciclină, doxiciclină și minociclină la porci în urma administrării orale în hrană, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs (Furaje medicamentate cu tetraciline la porci), 85-103 (1990)

<sup>6</sup> Pijpers A., Profilaxia pleuropneumoniei prin medicație inclusă în hrană pe bază de doxiciclină la porci, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs (Furaje medicamentate cu tetraciline la porci), 125-143 (1990)

informații din cadrul raportărilor proiectului ARBAO-II<sup>7</sup> cu privire la incidența rezistenței antimicrobiene în rândul bacteriilor ce au cauzat infecții la porci în Uniunea Europeană în perioada 2002-2004 au indicat niveluri de rezistență la tetraciline în rândul bacteriilor *Actinobacillus pleuropneumoniae* situate între 0 și 46,0% și al bacteriilor *Strep. suis* între 48,0 și 92,0%. Era acceptat faptul că acest nivel de rezistență nu ar putea fi extrapolat direct la doxiciclină. Un studiu a investigat siguranța produsului Doxycycline 50% WSP administrat la rate ale dozei de 0, 10, 50 și 150 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/zi timp de 10 zile. Administrarea în cantități de până la 5 X doza terapeutică recomandată a fost bine tolerată.

Nu au fost prezentate date clinice care să justifice utilizarea Doxycycline 50% WSP în tratamentul rinitei atrofile sau al bronhopneumoniei.

Nu au fost prezentate date din studii de teren care să justifice utilizarea produsului la porci.

Au fost prezentate date de farmacovigilență (rezumatul RPAS-urilor) rezultate din utilizarea produsului la porci, cu referire la ultimii 5 ani. Nu s-au înregistrat reacții adverse la porci, incluzând rapoarte privind lipsa suspectată a eficacității anticipate, în această perioadă.

Datele disponibile privind eliminarea reziduurilor din carnea de porc confirmă un timp de așteptare pentru carne de 8 zile, atunci când porcilor li se administrează o doză de 10 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/zi timp de 5 zile.

## **Viței**

Nu au fost prezentate date privind MIC care să fie în mod expres relevante pentru izolații din agenți patogeni țintă de la viței. Un studiu farmacocinetic și privind reziduurile a indicat că, la o doză zilnică de 10 mg clorhidrat de doxiciclină/kg de greutate corporală, administrată o dată pe zi în înlocuitor de lapte timp 5 zile, C<sub>max</sub> a fost atinsă în decurs de 2-3 zile, cu o valoare medie de 2,2-2,5 μg/ml. Într-un studiu desfășurat de Meijer, 1993<sup>8</sup>, în urma administrării de doxiciclină hclat la o doză de 5 mg/kg de greutate corporală/de două ori pe zi în înlocuitor de lapte timp de 5 zile la viței imaturi, concentrațiile plasmatice au variat între 1,0 și 2,3 μg/ml. Kremer, 1988<sup>9</sup>, și Hartman, 1993<sup>10</sup> și 1994<sup>11</sup>, au indicat niveluri ridicate de rezistență în rândul bacteriilor *Pasteurella spp* izolate de la viței de carne în Țările de Jos. Un studiu a demonstrat că Doxycycline hyclat 50% este bine tolerat atunci când se administrează la doza recomandată de 5 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/de două ori pe zi pentru dublul duratei recomandate (10 zile). Cu toate acestea, administrarea în cantități de până la 5 X și 10 X doza terapeutică recomandată nu a fost bine tolerată, animalele prezentând anorexie, diaree și simptome de insuficiență renală care au necesitat eutanasiere.

---

<sup>7</sup> Studiul ARBAO-II, Incidența rezistenței antimicrobiene în rândul agenților patogeni bacterieni și al bacteriilor indicatoare la porci în diferite țări europene în perioada 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

<sup>8</sup> Meijer et al, Farmacocinetica și biodisponibilitatea doxiciclinei hclat în urma administrării orale la viței, Vet. Quart. 15 (1) 1-5 (1993)

<sup>9</sup> Kremer et al, *Resistentiepatronen van enkele uit vleys- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën*, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298-1302 (1988)

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

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

Un rezumat al datelor din studii de teren (Van Gool, 1986<sup>12</sup>) a furnizat dovezi ale eficacității Ronaxan P.S. 5% (doxiciclină hclat) administrat în înlocuitor de lapte la o doză de 10 mg/kg de greutate corporală/zi timp de 4-6 zile în tratamentul vițelilor cu pneumonie cauzată de *Mycoplasma* și *Past. haemolytica*. Tratamentul a fost considerat eficace la 98% din vițelii tratați cu Ronaxan (n=361) față de 85% din vițelii tratați cu produse antimicrobiene de referință (n=174). Un studiu desfășurat de Kuttler, 1978<sup>13</sup>, a demonstrat că doxiciclina este eficace în moderarea anaplasmozei la vițelii splenectomizați infectați cu *Anaplasma marginale*.

Nu au fost prezentate date clinice sau de teren care să justifice utilizarea produsului în tratamentul pleuropneumoniei (*Histophilus somni*) sau bronhopneumoniei în care sunt implicate bacterii *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* sau *Arcanobacterium pyogenes*.

Datele disponibile privind eliminarea reziduurilor din carnea de vițel confirmă un timp de așteptare pentru carne de 7 zile, atunci când vițelilor li se administrează o doză de 5 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală de două ori pe zi timp de 5 zile.

Au fost prezentate date de farmacovigilență (rezumatul RPAS-urilor) rezultate din utilizarea produsului la vițelii, cu referire la ultimii 5 ani. Nu s-au înregistrat reacții adverse la vițelii, incluzând rapoarte privind lipsa suspectată a eficacității anticipate, în această perioadă.

### 3. Evaluarea raportului risc/beneficiu

#### Evaluarea beneficiilor

##### **Pui de găină**

Întrucât nu au fost prezentate date pentru alte specii de păsări de curte în afară de pui de găină, s-a stabilit ca speciile țintă să fie limitate la „pui de găină” în toate statele membre în care produsul este autorizat sau în curs de autorizare. În concordanță cu recenta procedură de sesizare în temeiul articolului 35 pentru toate concentrațiile de pulberi solubile în apă și soluții orale care conțin doxiciclină hclat indicate pentru utilizare la păsări de curte și destinate administrării în apa de băut (EMA/V/A/047), pot fi acceptate următoarele indicații:

- Infecții ale căilor respiratorii provocate de *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* și *Bordetella avium*.
- Enterită provocată de *Clostridium perfringens* și *Clostridium colinum*.

Datele pentru unele indicații erau absente; cu toate acestea, la momentul sesizării inițiate în temeiul articolului 35, nu existau dovezi documentate în legătură cu lipsa suspectată a eficacității anticipate a produselor pe bază de doxiciclină la puii de găină. În absența datelor care să justifice regimul de dozare pentru alte infecții în afară de colibaciloză, regimul de dozare armonizat de 25 mg doxiciclină hclat/kg de greutate corporală timp de 3-5 zile pentru toate indicațiile poate fi acceptat deoarece acesta reprezintă limita superioară a intervalului de dozare care a fost utilizat în mod tradițional și nu prezintă niciun risc pentru siguranță.

---

<sup>12</sup> 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)

<sup>13</sup> Kuttler et al, Eficacitatea relativă a două formule de oxitetraciclină și a doxiciclinei în tratamentul anaplasmozei acute la vițelii splenectomizați, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

Datele privind eliminarea reziduurilor la pui confirmă un timp de așteptare pentru carne de 5 zile, atunci când puilor li se administrează o doză de 25 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/zi timp de 5 zile.

### **Porci**

Întrucât porcii sunt o specie țintă în toate RCP-urile actuale (cu excepția produsului din Țările de Jos), s-a stabilit că specia țintă „porci” poate fi acceptată în informațiile armonizate despre produs. Nu au existat discrepanțe majore între statele membre în ceea ce privește următoarele indicații:

- Rinită atrofică provocată de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica*
- Bronhopneumonie provocată de *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* și *Mycoplasma hyorhinis*
- Pleuropneumonie provocată de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Au fost prezentate date clinice limitate în sprijinul utilizării produsului pentru tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *A. pleuropneumoniae* și nu au fost prezentate date clinice sau de teren în sprijinul utilizării doxiciclinei pentru tratamentul rinitei atrofice sau bronhopneumoniei la porci. Nu au existat discrepanțe clare între statele membre în ceea ce privește regimul de dozare de 10 mg doxiciclină hclat/kg de greutate corporală timp de 3-5 zile. Deși datele prezentate sugerau că această doză ar putea să nu fie optimă și există dovezi recente din literatura de specialitate privind dezvoltarea rezistenței la tetraciclina a agenților patogeni respiratori porcini, nu existau dovezi clare pe baza cărora să se poată efectua o revizuire a dozei/indicațiilor. Rezumatul datelor din RPAS-uri nu a indicat motive de îngrijorare legate de siguranță sau lipsa suspectată a eficacității anticipate în ceea ce privește această indicație sau durată de dozare.

Datele privind eliminarea reziduurilor la porci confirmă un timp de așteptare pentru carne de 8 zile, atunci când porcilor li se administrează o doză de 10 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/zi timp de 5 zile.

### **Viței**

Vițeele sunt o specie țintă în toate RCP-urile actuale (cu excepția produsului din Țările de Jos). S-a stabilit să se clarifice specia țintă drept „vițee pre-rumegători” în informațiile armonizate despre produs. Nu au existat discrepanțe între statele membre în ceea ce privește următoarele indicații:

- Bronhopneumonie și pleuropneumonie provocate de *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma spp.*

Au fost prezentate unele date de teren în sprijinul utilizării produsului pentru tratamentul pneumoniei cauzate de *Mycoplasma* și *P. haemolytica* la vițee, dar nu au existat date clinice sau de teren în sprijinul utilizării produsului pentru tratamentul pleuropneumoniei (*H. somni*) sau al bronhopneumoniei în care sunt implicate bacterii *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* sau *A. pyogenes*. Rezumatul datelor din RPAS-uri nu a indicat motive de îngrijorare legate de siguranță sau lipsa suspectată a eficacității anticipate în ceea ce privește această indicație sau durată de dozare. Luând toți factorii în considerare, nu au existat dovezi suficiente care să justifice o modificare a ratei dozei sau a regimului de dozare.

Datele privind eliminarea reziduurilor la vițee confirmă un timp de așteptare pentru carne de 7 zile, atunci când vițeele li se administrează o doză de 5 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală de două ori pe zi timp de 5 zile.

### **Evaluarea riscurilor**

Doxiciclina este clasificată drept un „antimicrobian extrem de important” pentru uz uman și „deosebit de important” pentru uz veterinar conform criteriilor OMS din 2007. În medicina umană, doxiciclina reprezintă medicația preferată pentru tratamentul traheobronșitei acute, al bronșitei acute și al bronșiolitei acute cauzate de infecții bacteriene primare (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) și suprainfecții bacteriene (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). Transmiterea prin alimente, directă, precum și prin mediu a microorganismelor rezistente (determinanți rezistenți) trebuie considerată un risc asociat cu utilizarea produsului, în pofida faptului că este extrem de dificilă *in vivo* cuantificarea transmiterii agenților zoonotici și a transferului orizontal al genelor de rezistență între bacterii animale și umane (F. J. Angulo et al., 2004)<sup>14</sup>. La momentul sesizării inițiate în temeiul articolului 35 pentru pulberile solubile în apă și soluțiile orale care conțin doxiciclină hclat, s-a identificat existența unei rate ridicate de rezistență la tetracicline în rândul bacteriilor *E. coli* izolate de la pui (De Jong et al, 2009)<sup>15</sup>. Niveluri ridicate de rezistență la tetracicline au fost documentate la agenții patogeni respiratori porcini (studiul ARBAO-II, 2008)<sup>7</sup>. Este necesară definirea adecvată a indicațiilor, care să ofere utilizatorilor produsului informații clare privind eficacitatea anticipată, alături de o dozare corespunzătoare pentru indicații, pentru a asigura utilizarea eficace și sigură a produsului pe teren.

Întrucât datele despre viței prezentate în dosar în sprijinul datelor clinice se referă la viței pre-rumegători, cu o lipsă clară a maturității rumenului pentru unele studii prezentate în dosar, și având în vedere modificările principalilor parametri farmacocinetici în urma administrării intravenoase la viței nerumegători față de cei rumegători și faptul că nu există o marjă clară de siguranță care ar putea permite revizuirea dozei zilnice la viței, specia țintă trebuie indicată în mod clar drept viței pre-rumegători.

Nu există propuneri de modificare a regimului de dozare pentru pui, porci și viței și astfel expunerea mediului la doxiciclină nu va crește. Nu se estimează că utilizarea produsului în forma propusă va prezenta un risc pentru mediu.

### **Gestionarea riscului sau măsuri de reducere la minimum a riscului**

Precauțiile recomandate de CVMP pentru limitarea dezvoltării rezistenței, care au rezultat în urma procedurii de sesizare inițiate în temeiul articolului 35, au fost incluse în secțiunea 4.5 din RCP. Aceste atenționări au fost extinse pentru a lua în considerare rezistența la tetracicline recunoscută în izolați de la porci și viței. Informații suplimentare au fost adăugate la RCP cu privire la mecanismele de rezistență la tetracicline în general.

Pentru a asigura o biodisponibilitate optimă pe teren, a fost inclusă o atenționare la secțiunea 4.8 din RCP cu privire la potențialul doxiciclinei de chelare a cationilor.

Atunci când puilor li se administrează o doză de 25 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/zi timp de 5 zile, porcilor li se administrează o doză de 10 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală/zi timp de 5 zile, iar vițeilor li se administrează o doză de 5 mg de doxiciclină hclat/kg de greutate corporală de două ori pe zi timp de 5 zile, un timp de așteptare pentru carne de 5, 8 și, respectiv, 7 zile va garanta siguranța consumatorilor.

Pentru a asigura utilizarea produsului doar la viței tineri înainte de instalarea rumegării, specia țintă a fost actualizată la „viței pre-rumegători”.

---

<sup>14</sup> F. J. Angulo et al., Dovezi privind o asociere între utilizarea agenților antimicrobieni la animalele pentru hrană și rezistența antimicrobiană în rândul bacteriilor izolate de la om și consecințele acestei rezistențe pentru sănătatea umană, J. Vet. Med.. 51: 374 – 379

<sup>15</sup> De Jong et al.: Un studiu paneuropean al susceptibilității antimicrobiene la medicamente antimicrobiene de uz uman în rândul bacteriilor zoonotice și comensale izolate de la animale sănătoase producătoare de alimente. J Antimicrob. Chemotherapy 63, 733-744,2009

## **Evaluarea raportului risc/beneficiu**

Este clar că sunt disponibile date științifice foarte limitate care să justifice multe din indicațiile propuse pentru utilizarea produsului; totuși, s-ar putea considera că acesta are o „utilizare bine stabilită”.

În plus, nu s-a demonstrat că dovezile în materie de farmacovigilență cu privire la un risc grav sunt asociate cu regimurile de dozare actuale pentru pui de găină, porci sau viței pre-rumegători și, ca atare, acestea pot fi menținute.

Având în vedere punctele slabe din datele existente, indicațiile au fost precizate cu mai multă claritate, iar atenționările și recomandările din RCP privind rezistența antimicrobiană au fost înăsprite.

Concluzia finală privind raportul risc/beneficiu pentru utilizarea produsului rămâne pozitivă.

## **Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului**

Întrucât:

- CVMP a considerat că domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului;
- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorul autorizației de introducere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Doxycycline 50% WSP (*vezi Anexa I*).

## **Anexa III**

### **Rezumatul caracteristicilor produsului și ambalare imediată**

## 1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Doxycycline 50% WSP, pulbere hidrosolubila pentru vitei, porcine si pui de gaina

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Per gram:

Substanța activă:

Doxiciclină hclat: 500 mg  
(echivalent cu 433 mg doxiciclină)

Excipient:

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală.

Pulbere ușor gălbuie.

## 4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

### 4.1 Specii țintă

Viței pre-rumegatori, porcine, pui de gaina.

### 4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Tratamentul infecțiilor căilor respiratorii și ale tractului alimentar cauzate de microorganisme susceptibile la doxiciclină.

*Viței pre-rumegatori:*

- Bronhopneumonie și pleuropneumonie cauzată de *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma spp.*

*Porcine:*

- Rinită atrofică provocată de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica*;  
- Bronhopneumonie cauzată de *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* și *Mycoplasma hyorhinis*;  
- Pleuropneumonie cauzată de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

*Pui de gaina:*

- Infecții ale căilor respiratorii cauzate de *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* și *Bordetella avium*;  
- Enterită cauzată de *Clostridium perfringens* și *Clostridium colinum*.

### 4.3 Contraindicații

A nu se utiliza în caz de hipersensibilitate la tetraciclone sau la oricare dintre excipienți.

A nu se administra la animale cu insuficiență hepatică sau renală severă.

### 4.4 Atenționări speciale

Nu există.

## 4.5 Precauții speciale pentru utilizare

### Precauții speciale pentru utilizare la animale

Din cauza variației (în timp, geografice) a susceptibilității bacteriilor la doxiciclină, se recomandă insistent eșantionarea bacteriologică și testarea susceptibilității microorganismelor depistate la animalele bolnave de la fermă.

A fost documentată o rată de rezistență ridicată la tetraciclina a E. coli izolate de la pui. Prin urmare produsul trebuie utilizat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de E. coli numai după efectuarea testelor de susceptibilitate. Rezistența la tetraciclina a fost de asemenea raportată pentru agenți patogeni respiratori la porcine (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) și agenți patogeni la viței (*Pasteurella spp*) în unele țări UE.

Deoarece este posibil să nu se obțină eradicarea agenților patogeni țintă, medicamentele trebuie combinate cu bune practici de administrare, de ex. igienă adecvată, ventilație corespunzătoare, fără stocuri în exces.

### Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

În timpul manipulării produsului trebuie evitate contactul cu pielea și inhalarea, ținând cont de riscul de sensibilizare și de dermatită de contact. Pentru aceasta, purtați mănuși și o mască antipraf.

## 4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Nu se cunoaște niciuna.

## 4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Gestație și lactație:

Din cauza acumulării doxicilinei în țesutul osos tânăr, utilizarea produsului trebuie limitată în timpul gestației și lactației.

## 4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu utilizați împreună cu antibiotice bactericide, precum penicilina și cefalosporinele. Tetraciclina poate chela cationii (de ex. Mg, Mn, Fe și Al), ceea ce poate conduce la o biodisponibilitate scăzută

## 4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Se administrează oral cu înlocuitorul de lapte și/sau cu apa de băut.

Viței pre-rumegatori: 10 mg doxiciclină hclat / kg greutate corporală / zi, care corespund la 20 mg de produs per kg greutate corporală, timp de 3-5 zile consecutive, împărțit în 2 administrări.

Porcine: 10 mg doxiciclină hclat / kg greutate corporală / zi, care corespund la 20 mg de produs per kg greutate corporală, timp de 3-5 zile consecutive.

Pui de gaina: 25 mg doxiciclină hclat / kg greutate corporală / zi, care corespund la 50 mg de produs per kg greutate corporală, timp de 3-5 zile consecutive.

Pentru administrarea prin apa de băut, cantitatea zilnică exactă de produs trebuie calculată pe baza dozei recomandate, iar numărul și greutatea animalelor care urmează să fie tratate, conform formulei următoare:

mg produs / kg greutate corporală / zi	x	Greutatea corporală medie (kg) a animalelor care urmează să fie tratate	= .... mg produs per litru de apă de băut
---	---	---	--

---

Consumul zilnic de apă mediu (litri) per animal

Pentru a asigura o dozare corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai precis posibil. Asimilarea apei medicamentate depinde de stările clinice ale animalelor. Pentru a obține dozajul corect, este posibil să trebuiască modificată concentrația din apa de băut.

Se recomandă utilizarea echipamentelor de cântărire calibrate în mod adecvat dacă se utilizează pachete parțiale. Cantitatea zilnică urmează să fie adăugată în apa de băut, astfel încât tot medicamentul să fie consumat în 24 de ore. Apa de băut cu medicament trebuie să fie preparată proaspăt la fiecare 24 de ore. Se recomandă prepararea unei pre-soluții concentrate - aproximativ 100 de grame de produs per litru de apă de băut - și dacă este necesar, diluarea acesteia în continuare până la concentrațiile terapeutice. Alternativ, soluția concentrată poate fi utilizată într-un dozator de apă proporțional.

Înlocuitorul de lapte medicamentat trebuie utilizat imediat.

#### 4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

La viței poate apărea degenerarea miocardică acută, uneori fatală, ca urmare a dozajelor singulare sau multiple. Deoarece în majoritatea cazurilor aceasta este cauzată de supradozare, este important să se măsoare doza cu precizie.

#### 4.11 Timp de așteptare

Carne și organe:

Viței pre-rumegatori: 7 zile

Porcine: 8 zile

Pui de găina: 5 zile

Nu se permite utilizarea la păsări care produc ouă pentru consumul uman.

Nu se permite utilizarea la vite care produc lapte pentru consumul uman.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacterian pentru utilizare sistemică, tetraciclina

Codul veterinar ATC: QJ01AA02

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Doxiciclina este un antibiotic cu spectru larg. Acesta inhibă sinteza proteinelor bacteriene intracelulare prin legarea de subunitățile de ribozomi 30-S. Aceasta interferează cu legarea aminoacil-tRNA de locul acceptorului de pe complexul ribozom mRNA și împiedică cuplarea aminoacizilor de lanțurile de peptide alungite.

Doxiciclina inhibă bacteriile, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, și anumite protozoare.

Au fost raportate patru mecanisme de rezistență ale microorganismelor împotriva tetraciclinelor în general: Acumularea scăzută a tetraciclinelor (permeabilitate scăzută a peretelui celulei bacteriene și eflux activ), protecția proteică a ribozomului bacterial, inactivarea enzimatică a antibioticului și mutațiile RNA (care împiedică legarea tetraciclinei de ribozom). Rezistența la tetraciclina se dobândește de obicei prin intermediul plasmidelor sau altor elemente mobile (de ex. transpozoni conjugativi). A fost descrisă de asemenea rezistența încrucișată între tetraciclina. Datorită

liposolubilității mai mari și unei ușurințe mai mari de a trece prin membranele celulare (în comparație cu tetraciclina), doxiciclina reține un anumit grad de eficacitate împotriva microorganismelor cu rezistență dobândită la tetraciclina.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Doxiciclina este absorbită rapid și aproape complet din intestin. Prezența alimentelor în intestin nu are niciun efect asupra absorbției reale a doxiciclinei. Distribuția doxiciclinei și penetrarea doxiciclinei prin majoritatea țesuturilor organismului este bună.

După absorbție, tetraciclinele se metabolizează greu. Spre deosebire de alte tetraciclinae, doxiciclina se elimină în principal prin fecale.

### *Viței*

Pentru o doză de 10 mg/kg/zi timp de 5 zile, s-a identificat un timp de înjumătățire de eliminare care variază între 15 și 28 de ore. Nivelul doxiciclinei în plasmă a ajuns la o valoare medie de 2,2 - 2,5 μg/ml.

### *Porcine*

La porcine nu s-a identificat nicio acumulare de doxiciclină în plasmă după tratamentul prin apa de băut. Au fost identificate valori medii în plasmă de  $0,44 \pm 0,12$  μg/ml după 3 zile de administrare a medicamentului cu o doză medie de 10 mg/kg.

### *Păsări*

S-a ajuns la concentrații constante în plasmă de  $2,05 \pm 0,47$  μg/ml în decurs de 6 ore după începerea administrării medicamentului, iar acestea au variat între 1,28 și 2,18 μg/ml cu o doză de 25 mg/kg în decurs de 5 zile.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid citric

Lactoză

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest produs nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

### **6.3 Perioadă de valabilitate**

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar ambalat pentru vânzare: 36 de luni.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 3 luni.

Perioada de valabilitate după reconstituirea în apa de băut: 24 de ore.

Perioada de valabilitate după reconstituirea în înlocuitorul de lapte: a se utiliza imediat.

### **6.4 Precauții speciale pentru depozitare**

A se depozita la temperaturi sub 25 °C.

Nu refrigerati și nu congelați.

Protejați împotriva înghețului.

### **6.5 Natura și compoziția ambalajului primar**

Recipient alb din polipropilenă de 1000 g, acoperit cu un capac din polietilenă cu densitate scăzută.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse**

Orice produs neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele naționale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Olanda  
[research@dopharma.com](mailto:research@dopharma.com)

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI / REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

**INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE**

Nu este cazul.

## **ETICHETARE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR****Recipient PP****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Doxycycline 50% WSP, pulbere hidrosolubila pentru vitei, porcine si pui de gaina  
Doxiciclina hclat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE**

Doxiciclină hclat 500 mg/g  
(echivalent cu 433 mg doxiciclină/g)

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru soluție orală.

**4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI**

1 kg.

**5. SPECII ȚINTĂ**

Viței pre-rumegatori, porcine și pui de gaina

**6. INDICAȚIE**

Tratamentul infecțiilor căilor respiratorii și ale tractului alimentar cauzate de microorganisme susceptibile la doxiciclină.

Viței pre-rumegatori:

- Bronhopneumonie și pleuropneumonie cauzată de *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma spp.*

Porcine:

- Rinită atrofică provocată de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica*;  
- Bronhopneumonie cauzată de *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* și *Mycoplasma hyorhinis*;  
- Pleuropneumonie cauzată de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Pui de gaina:

- Infecții ale căilor respiratorii cauzate de *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* și *Bordetella avium*;  
- Enterită cauzată de *Clostridium perfringens* și *Clostridium colinum*.

**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Utilizare orală, după dizolvarea în apa de băut/înlocuitorul de lapte.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

#### **8. TIMP DE AȘTEPTARE**

Carne și organe:

Viței pre-rumegatori: 7 zile

Porcine: 8 zile

Pui de gaina: 5 zile

Nu se permite utilizarea la păsări care produc ouă pentru consumul uman.

Nu se permite utilizarea la vite care produc lapte pentru consumul uman.

#### **9. ATENȚIONĂRI SPECIALE**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

#### **10. DATA EXPIRĂRII**

Exp <<EXP month/year>>

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 3 luni.

Perioada de valabilitate după reconstituirea în apa de băut: 24 de ore.

Perioada de valabilitate după reconstituirea în înlocuitorul de lapte: a se utiliza imediat.

Odată deschis, a se utiliza înainte de:

#### **11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**

A se depozita la temperaturi sub 25 °C.

Nu refrigerați și nu congelați.

Protejați împotriva înghețului.

#### **12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

Orice produs neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele naționale.

#### **13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚIILE SAU RESTRICȚIILE PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz**

Numai pentru uz veterinar - se va elibera numai pe baza prescripției medicului veterinar.

#### **14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR”**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

#### **15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Olanda

**16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

**17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS**

Lot <<partijnummer>>

**PROSPECT**

## PROSPECT

Doxycycline 50% WSP, pulbere hidrosolubila pentru vitei, porcine si pui de gaina

### 1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI ALE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Olanda

Producător pentru eliberarea seriei:

Dopharma B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Olanda

### 2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Doxycycline 50% WSP, pulbere hidrosolubila pentru vitei, porcine si pui de gaina  
Doxiciclina hclat

### 3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Substanța activă:

Doxiciclină hclat 500 mg/g  
(echivalent cu 433 mg doxiciclină/g)

Pulbere ușor gălbuie.

### 4. INDICAȚIE

Tratamentul infecțiilor căilor respiratorii și ale tractului alimentar cauzate de microorganisme susceptibile la doxiciclină.

Viței alăptați:

- Bronhopneumonie și pleuropneumonie cauzată de *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* și *Mycoplasma spp.*

Porcine:

- Rinită atrofică provocată de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica*;  
- Bronhopneumonie cauzată de *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* și *Mycoplasma hyorhinis*;  
- Pleuropneumonie cauzată de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Pui:

- Infecții ale căilor respiratorii cauzate de *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* și *Bordetella avium*;  
- Enterită cauzată de *Clostridium perfringens* și *Clostridium colinum*.

### 5. CONTRAINDICAȚII

A nu se utiliza în caz de hipersensibilitate la tetracicline sau la oricare dintre excipienți.  
A nu se administra la animale cu insuficiență hepatică sau renală severă.

## 6. REACȚII ADVERSE

Nu se cunoaște niciuna.

Dacă observați reacții grave sau alte efecte care nu sunt menționate în acest prospect, vă rugăm să îl informați pe medicul dvs. veterinar.

## 7. SPECII ȚINTĂ

Viței pre-rumegatori, porcine, pui de gaina

## 8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Viței pre-rumegatori: 10 mg doxiciclină hclat / kg greutate corporală / zi,  
care corespund la 20 mg de produs per kg greutate corporală,  
timp de 3-5 zile consecutive, împărțit în 2 administrări.

Porcine: 10 mg doxiciclină hclat / kg greutate corporală / zi,  
care corespund la 20 mg de produs per kg greutate corporală,  
timp de 3-5 zile consecutive.

Pui de gaina: 25 mg doxiciclină hclat / kg greutate corporală / zi,  
care corespund la 50 mg de produs per kg greutate corporală,  
timp de 3-5 zile consecutive.

Se administrează oral cu înlocuitorul de lapte și/sau cu apa de băut.

## 9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru administrarea prin apa de băut, cantitatea zilnică exactă de produs trebuie calculată pe baza dozei recomandate, iar numărul și greutatea animalelor care urmează să fie tratate, conform formulei următoare:

$$\frac{\text{mg produs / kg greutate corporală / zi}}{\text{Greutatea corporală medie (kg) a animalelor care urmează să fie tratate}} \times \text{Greutatea corporală medie (kg) a animalelor care urmează să fie tratate} = \dots \text{ mg produs per litru de apă de băut}$$

Consumul zilnic de apă mediu (litri) per animal

Pentru a asigura o dozare corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai precis posibil. Asimilarea apei cu medicament depinde de stările clinice ale animalelor. Pentru a obține dozajul corect, este posibil să trebuiască modificată concentrația din apa de băut. Se recomandă utilizarea echipamentelor de cântărire calibrate în mod adecvat dacă se utilizează pachete parțiale. Cantitatea zilnică urmează să fie adăugată în apa de băut, astfel încât tot medicamentul să fie consumat în 24 de ore. Apa de băut cu medicament trebuie să fie preparată proaspăt la fiecare 24 de ore. Se recomandă prepararea unei pre-soluții concentrate - aproximativ 100 de grame de produs per litru de apă de băut - și dacă este necesar, diluarea acesteia în continuare până la concentrațiile terapeutice. Alternativ, soluția concentrată poate fi utilizată într-un dozator de apă proporțional.

Înlocuitorul de lapte cu medicament trebuie utilizat imediat.

## 10. TIMP DE AȘTEPTARE

Carne și organe:

Viței pre-rumegatori: 7 zile

Porcine: 8 zile

Pui de gâina: 5 zile

Nu se permite utilizarea la păsări care produc ouă pentru consumul uman.

Nu se permite utilizarea la vite care produc lapte pentru consumul uman.

## 11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se depozita la temperaturi sub 25 °C.

Nu refrigerați și nu congelați.

Protejați împotriva înghețului.

A nu se utiliza după data expirării menționată pe etichetă după exp.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a recipientului: 3 luni.

Perioada de valabilitate după reconstituirea în apa de băut: 24 de ore.

Perioada de valabilitate după reconstituirea în înlocuitorul de lapte: a se utiliza imediat.

## 12. ATENȚIONĂRI SPECIALE

### Precauții speciale pentru utilizare la animale

Din cauza variației (în timp, geografice) a susceptibilității bacteriilor la doxiciclină, se recomandă insistent eșantionarea bacteriologică și testarea susceptibilității microorganismelor depistate la animalele bolnave de la fermă.

A fost documentată o rată de rezistență ridicată la tetraciclina a *E. coli* izolate de la pui. Prin urmare produsul trebuie utilizat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de *E. coli* numai după efectuarea testelor de susceptibilitate. Rezistența la tetraciclina a fost de asemenea raportată pentru agenți patogeni respiratori la porcine (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*,) și pentru agenții patogeni la viței (*Pasteurella spp*) în unele țări UE.

Deoarece este posibil să nu se obțină eradicarea agenților patogeni țintă, medicamentele trebuie combinate cu bune practici de administrare, de ex. igienă adecvată, ventilație corespunzătoare, fără stocuri în exces.

### Atenționări pentru operatori

În timpul manipulării produsului trebuie evitate contactul cu pielea și inhalarea, ținând cont de riscul de sensibilizare și de dermatită de contact. Pentru aceasta, purtați mănuși și o mască antipraf.

### Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Din cauza acumulării doxicilinei în țesutul osos tânăr, utilizarea produsului trebuie limitată în timpul gestației și lactației.

### Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu utilizați împreună cu antibiotice bactericide, precum penicilina și cefalosporinele.

Tetraciclinele pot chela cationii (de ex. Mg, Mn, Fe și Al), ceea ce poate conduce la o biodisponibilitate scăzută.

**Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi)**

La viței poate apărea degenerarea miocardică acută, uneori fatală, ca urmare a dozajelor singulare sau multiple. Deoarece în majoritatea cazurilor aceasta este cauzată de supradozare, este important să se măsoare doza cu precizie.

**13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

Orice produs neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele naționale.

**14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL**

**15. ALTE INFORMAȚII**