

ANEXA I

**DENUMIRE, FORMĂ FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA PRODUSULUI MEDICINAL,
SPECII DE ANIMALE, CĂI DE ADMINISTRARE ȘI TITULARUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**

Statul membru	Solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare	Denumirea inventată a produsului	Forma farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Frecvență și cale de administrare	Doza recomandată
Belgia, Republica Cehă, Germania, Grecia, Spania, Franța, Italia, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, și Slovacia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Spania)	DOXYPREX	Premix	100 mg/g	Porci (după înțarcare)	Se administrează în hrană	10 mg/kg corp

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

1. Introducere și context

Doxyprex premix 100 mg se prezintă sub formă de pungi termoizolate a câte 5 kg, 20 kg, 25 kg, conținând 100 mg/g doxiciclină hieclat. În Spania, produsul a fost autorizat pentru tratamentul afecțiunilor respiratorii porcine cauzate de *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* și *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Aceasta este și indicația care s-a aplicat la începutul procedurii de recunoaștere reciprocă (MRP). În urma discuțiilor Grupului de coordonare a procedurilor descentralizate și de recunoaștere reciprocă (veterinar) [CMD(v)], indicația propusă a fost schimbată în cursul procedurii de recunoaștere reciprocă în: Pentru tratamentul afecțiunilor respiratorii porcine cauzate de *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* și *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibile la doxiciclină.”]

Germania a informat Agenția Europeană pentru Medicamente, la data de 30 mai 2006, că CMD(v) nu a putut ajunge la un acord în ceea ce privește acest produs. Conform articolului 33 alineatul 4 din Directiva 2001/82/CE, cu modificările ulterioare, această problemă a fost înaintată către Comitetul pentru produse medicamentoase de uz veterinar (CVMP).

Acest lucru a avut drept cauză faptul că autoritatea națională competentă din Germania a considerat că acest produs medicamentos veterinar poate prezenta un risc potențial sever asupra sănătății animalelor, în baza faptului că eficacitatea produsului nu a fost dovedită suficient în dosar.

În cursul întâlnirii CVMP din data de 21-22 iunie 2006 a fost începută o procedură de recomandare pentru Doxyprex 100 mg premix, în baza articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE. Deținătorului autorizației de comercializare i s-a solicitat să documenteze indicațiile și posologia pentru acest produs, după cum s-a discutat în timpul MRP recente. Răspunsurile au fost înaintate către EMEA în data de 19 decembrie 2006.

2. Discuții

În introducerea la răspunsuri, solicitantul a oferit o justificare pentru depunerea acestei cereri în baza unei „utilizări bine concepute”. În cadrul UE, produsele premix pe bază de doxiciclină pentru porci în doza recomandată de 10 mg/kg corp o dată pe zi pentru 5 zile, sunt autorizate din 1985. În UE sunt, de asemenea, disponibile produse asemănătoare cu o durată a tratamentului de 8 până la 10 zile.

În anexa I a Directivei 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată prin directiva 2004/28/CE, este specificat că experiența post-comercializare a altor produse care conțin aceleași ingrediente are o importanță deosebită, iar solicitantul trebuie să pună accent pe acest aspect. Prin urmare CVMP consideră că rapoartele menționate mai sus sunt o dovadă în favoarea siguranței și eficacității pentru doxiciclină în general, dar și pentru formulele specifice finale care sunt comercializate în Spania.

1. Studiu clinic pivot pentru Doxiciclină premix 10%

Au fost luate în discuție alegerea produselor de control pozitiv și regimul de dozare aplicat:

Solicitantul a explicat că prin alegerea controalelor pozitive nu s-a intenționat ca produsele sale să fie comparate cu produse care au fost folosite în cadrul Comunității cu aceeași posologie propusă de cel puțin 10 ani. De fapt, cele două controale pozitive au fost selectate deoarece, în acel moment, în Spania nu erau disponibile produse premix de referință pe bază de doxiciclină. Produsele de control pozitiv au fost alese deoarece erau de asemenea și medicamente premix indicate pentru a fi folosite la porci, conținând o singură substanță activă cu spectru de activitate inclusiv asupra organismelor care cauzează afecțiunile propuse. Solicitantul a explicat alegerea dozei.

Deși alegerea controalelor pozitive nu este acceptată pentru evaluările standard actuale, CVMP a stabilit că solicitantul a demonstrat că în acel moment nu existau premixuri autorizate pe bază de doxiciclină pentru indicațiile propuse. Solicitantul are un motiv justificat pentru alegerea produselor folosite drept controale pozitive. În plus, a fost folosit și un control negativ. Dat fiind faptul că analizele statistice sunt adecvate, acest design al studiului poate stabili că s-a demonstrat că formula finală actuală este eficientă atunci când este comparată cu un grup de control negativ și că a produs rezultate cel puțin la fel de bune ca produsul comparator TM550 (oxitetraciclina).

Pentru studiul menționat mai sus nu pare a fi prezentat niciun studiu de confirmare a dozei, de aceea este important ca referințele puse la dispoziție să prezinte dovezi clare pentru eficacitatea studiată a acestui produs.

Ca răspuns la întrebarea CVMP solicitantul nu a discutat sau justificat cele două doze de Doxyprex (200 ppm și 300 ppm) folosite în studiul clinic. În timpul procedurii de recunoaștere reciprocă solicitantul a explicat totuși că s-a stabilit ca ratele de incorporare a doxiciclinei în furajele folosite în studiu să țină cont de variabilitatea care ar putea să apară pe teren, în ceea ce privește greutatea porcilor și consumul de furaje. Obiectivul principal a fost încercarea de a asigura administrarea dozei propuse de 10 mg/kg corp. S-a observat că, în timpul primelor zile de tratament, incorporarea în hrană de 300 ppm a fost cel mai aproape de doza recomandată, dar pe măsură ce consumul de hrană a crescut, acest lucru a fost posibil pentru 200 ppm.

Explicația a fost considerată acceptabilă, dar secțiunea de dozare din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) trebuie modificată pentru a reflecta mai bine utilizarea produsului, așa cum a fost propusă și documentată de către solicitant. Un accent mai mic ar trebui pus pe incorporarea standard de 250 ppm, legată de consumul furajer „normal”. Trebuie de asemenea menționat că rata de incorporare trebuie să se bazeze pe consumul furajer mediu la data începerii tratamentului.

Ghidul CVMP/627/01 și ghidul bunelor practici clinice (GCP) au stabilit că răspunsul la tratament trebuie să se bazeze pe criterii clinice și microbiologice, ori de câte ori acest lucru este posibil. Lipsa dovezilor de vindecare bacteriologică trebuie să fie justificată și poate afecta formularea indicațiilor.

Solicitantul a depus un raport științific asupra complexului de afecțiuni respiratorii porcine (PRDC) și a subliniat, de asemenea, că ghidurile menționate mai sus nu erau puse în aplicare în momentul studiului sau la data înaintării inițiale către autoritatea spaniolă. În studiul clinic pivot prezența *P.multocida* și a *B.bronchiseptic* a fost demonstrată cert, totuși nu au fost recoltate probe după tratament, pentru a arăta vindecarea bacteriologică. Solicitantul arată că *M.hyopneumoniae* nu a fost dovedită prin metode bacteriologice deoarece, în acel moment, bacteria era dificil de izolat. Prezența acestor bacterii fost presupusă. Solicitantul a dovedit eficacitatea la porci a substanței active, doxiciclina, asupra *M.hyopneumoniae* din literatura publicată și din studiile pentru concentrația minimă inhibitoare. Toate aceste referiri sunt puse la dispoziție împreună cu raportul original.

Au fost selectate fermele în care cel puțin 20% din porci prezentau semnele clinice de afecțiune respiratorie. În grupurile studiate, toți porcii prezentau semne clinice. Obiectivele clinice au fost „timpul de vindecare clinică” și „vindecarea clinică în general”. Au fost evaluate recidivele. Practic, premixul este administrat la porcii care prezintă semne clinice și la porcii contacți, prin urmare această substanță activă se folosește pentru controlul semnelor clinice ale bolii. Eficacitatea asupra *M. hyopneumoniae* nu a mai fost stabilită ulterior în studiul de teren, deoarece prezența sa nu a fost demonstrată.

CVMP consideră că din moment ce nu au fost recoltate probe bacteriologice după tratament, vindecarea bacteriologică nu poate fi presupusă sau pretinsă.

Din aceste motive, indicațiile adecvate propuse sunt sugerate după cum urmează:

„Pentru tratamentul și prevenirea afecțiunilor respiratorii porcine cauzate de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica* sensibile la doxiciclină, atunci când boala a fost diagnosticată în turmă.”

Comitetul a stabilit ca toate recomandările de utilizare să fie puse sub incidența articolului 4.5. Datorită variabilității bacteriei în ceea ce privește sensibilitatea la doxiciclină, utilizarea produsului ar trebui să se bazeze pe probe bacteriologice și teste de sensibilitate sau experiența recentă în fermă.

Ar trebui adăugate și modificările din secțiunea de farmacocinetică a RCP și originea valorilor concentrației minime inhibitorii.

Solicitantul a oferit un raport complet asupra analizelor statistice realizate pentru studiul pivot. În timpul procedurii de recunoaștere reciprocă, evaluarea statistică a fost pusă sub semnul întrebării și a fost găsită neadecvată. Prin urmare, solicitantul a realizat o altă evaluare statistică folosind baza de date originală. Solicitantul a considerat că această evaluare este adaptată mai mult la Ghidul EMEA/CVMP/816/00 și a obținut o semnificație clinică mai mare. Un nou obiectiv principal a fost definit ca **timpul de vindecare clinică**, adică timpul până la absența semnelor clinice.

Noi obiective secundare au fost definite ca **procentul recidivelor vindecate clinic în ziua a 7-a și ratele de mortalitate. Evaluările globale au fost justificate deoarece sunt incluse în ghidurile de statistică.**

În ceea ce privește **timpul de vindecare clinică**, grupul care a primit Doxyprex în concentrație de 200 ppm și 300 ppm a fost vindecat în 3,2 și respectiv 3,33 zile, comparativ cu grupul care a primit TM550 în 8,2 zile, grupul care a primit Stabox în 11,75 zile și grupul de control în 13,67 zile. În analiza 2 câte 2, ambele grupuri care au primit Doxyprex au fost vindecate semnificativ mai repede decât grupurile de control negativ și pozitiv. Obiectivul principal a fost considerat **timpul de vindecare clinică**.

CVMP a concluzionat că, în conformitate cu reglementările „actuale” ale GCP, proiectul acestui studiu pivot are multe defecte. Acest lucru este în acord cu autoritatea națională competentă din Germania (BVL) și cu opinia experților. Totuși, acest studiu a fost realizat și evaluat înainte de aceste reglementări, iar solicitantul a încercat mai multe analize adiționale asupra datelor inițiale și a justificat diverse deficiențe. Deși la suprafață numărul de porcine implicate pare mic, solicitantul a explicat că, datorită diferențelor mari a rezultatelor între grupul care a primit Doxyprex și grupul de control, numărul mic de animale permite totuși atingerea unei puteri de 80%. Prin urmare, acest lucru trebuie să fie acceptabil. Toate rezultatele arată o ameliorare clară la porcii tratați cu Doxyprex, fără recidive și fără decese, comparativ cu controlul negativ. Pentru a concluziona, solicitantul a efectuat într-adevăr un număr de analize bazate pe datele originale, iar acestea au fost realizate corespunzător.

Defectele din studiul clinic pivot care demonstrează eficacitatea produsului pentru tratamentul *P.multocida* și *B. bronchiseptica* au fost compensate de o discuție cu privire la datele din studiul din literatura de referință pusă la dispoziție. Solicitantul a demonstrat prin aceste referințe că produsul îndeplinește criteriile pentru utilizarea stabilă.

În concluzie, solicitantul a justificat solicitarea sa ca folosire bine concepută a substanței active, doxiciclina. Referințele înaintate au susținut datele de farmacodinamică, inclusiv datele despre concentrația minimă inhibitorie (mai vechi de 5 ani) și datele de farmacocinetică pentru substanța activă, doxiciclina. În plus, sunt puse la dispoziție studiile de farmacocinetică care folosesc formule finale și date despre concentrația minimă inhibitorie mai actualizate (2001) pentru patogenii respiratori izolați la porci în Spania. Solicitantul a înaintat un studiu de toleranță pe specii țintă și date de farmacovigilență post comercializare pentru a dovedi siguranța produsului. Rezistența a fost acoperită adecvat în literatură. Solicitantul a realizat un studiu pivot de teren, controlat, randomizat, bicentric, utilizând formulările sale finale pentru a demonstra eficacitatea pentru afecțiunile respiratorii cauzate de *P.multocida* și *B.bronchiseptica*. Experiența post comercializare prezentată include:

(1) Farmacovigilență – neraportând nicio revenire a efectelor adverse ale medicamentului și lipsa eficacității; și

(2) Opiniile a cinci experți scrise de veterinari care au lucrat îndeaproape cu ferme mari de porci din Spania, toate conținând comentarii pozitive în legătură cu utilizarea acestui produs. Din toate aceste informații, nu a putut fi identificat un risc potențial semnificativ sever, sau eficacitatea tratamentului cu Doxyprex, sau controlul semnelor clinice pentru afecțiunile respiratorii porcine cauzate de *P.multocida* și *B.bronchiseptica*.

2. Pentru al doilea studiu clinic „Eficacitatea Doxyciclinei în furaje pentru controlul pneumoniei cauzate de *P. multocida* și *Mycoplasma hyopneumoniae*”

În acest studiu, nu pare a fi prezentat niciun studiu de confirmare a dozei, de aceea este important ca referințele puse la dispoziție să prezinte dovezi clare pentru eficacitatea studiată a acestui produs. Pulmodox este indicat pentru prevenirea afecțiunilor respiratorii, nu pentru tratament,

Pentru a stabili dacă biodisponibilitatea Doxyrex este asemănătoare cu a produsului Pulmodox 5% Premix, solicitantul a făcut referire la informațiile din RCP și la situl web hevra.org. S-a subliniat că, deși există diferențe mici între doze, concentrațiile plasmatice stabile medii și maxime sunt similare. Totuși, există diferențe atât între dozele recomandate (12,5 mg/kg/zi față de 10 mg/kg/zi), cât și între duratele tratamentului (8 zile față de 7 zile).

Pe baza acestor informații, CVMP a stabilit că referințele puse la dispoziție nu sunt adecvate ca dovezi **pivot** ale eficacității clinice a produsului Doxyrex pentru indicațiile propuse și regimul de dozare pentru *M. Hyopneumoniae*

3. Concluzii și recomandări

Recomandarea CVMP este de a acorda autorizația de comercializare pentru Doxyrex 100 mg/g Premix pentru furajele cu conținut medicamentos pentru porci, pentru următoarea indicație sugerată, deoarece a fost demonstrată o analiză pozitivă risc:beneficiu și nu a fost identificat niciun risc potențial sever.

„Pentru tratamentul și prevenirea afecțiunilor respiratorii porcine cauzate de *Pasteurella multocida*, și *Bordetella bronchiseptica* sensibile la doxiciclină, atunci când boala a fost diagnosticată în turmă.” O analiză risc:beneficiu nu a putut fi realizată din cauza lipsei unei dovezi pivot asupra eficacității clinice pentru indicația *M. hyopneumoniae*. Prin urmare, recomandarea este ca acest patogen să fie înlăturat din indicații.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETARE ȘI PROSPECT

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Doxyprex 100 mg/g Premix

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram conține:

Substanță activă:

100 mg Doxiciclină sub formă de hclat

Excipienți:

Griș q.s.

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Premix pentru hrană cu substanță medicamentoasă

Doxyprex se prezintă sub forma unor granule de culoare galbenă.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1. Specii țintă

Porci (după înțărare)

4.2. Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor respiratorii porcine cauzate de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica*, susceptibile la doxiciclină, în situația în care boala a fost diagnosticată în turma respectivă.

4.3. Contraindicații

A nu se administra la animale cu hipersensibilitate la tetraciline.

A nu se administra la animale cu boli hepatice.

4.4. Atenționări speciale

Asimilarea hranei cu substanță medicamentoasă la animale poate fi afectată de prezența unei boli. În cazul unui aport alimentar insuficient, animalele trebuie tratate parenteral.

4.5. Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Datorită variabilității susceptibilității bacteriilor față de doxiciclină, utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe eșantionarea bacteriologică și pe testarea sensibilității sau pe experiența recentă de la fermă și trebuie să ia în considerare politicile antimicrobiene oficiale și locale.

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

Evitați manipularea produsului, în cazul existenței unei hipersensibilități la tetraciline.

Trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea contactului cu produsul în timpul încorporării acestuia în hrană, ca și în timpul administrării hranei cu substanță medicamentoasă la animale.

Trebuie luate măsurile adecvate pentru evitarea răspândirii pulberii în timpul încorporării produsului în hrană.

Se recomandă utilizarea unei măști fără pudră (conform reglementărilor EN140FFP1), a unor mănuși, a unui costum de lucru și a unor ochelari de protecție aprobați.

Evitați contactul cu pielea și cu ochii. Dacă totuși contactul s-a produs, se recomandă spălarea zonei respective cu multă apă.

Nu fumați, mâncați sau beți în timp ce manipulați produsul.

Dacă după expunerea la produs apar simptome, cum ar fi erupția cutanată, trebuie consultat un medic, căruia i se vor arăta aceste semne. Inflamația la nivelul feței, buzelor și ochilor sau dificultățile de respirație reprezintă semne mai grave, care necesită consult medical de urgență.

4.6. Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Pot apărea reacții alergice și de fotosensibilitate, la fel ca pentru toate tetraciclinele.

În cazul tratamentelor pe termen foarte lung, pot apărea modificări la nivel digestiv, prin disbioză intestinală.

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

Nu se recomandă utilizarea în perioada de gestație și lactație.

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

Absorbția doxiciclinei poate fi diminuată în prezența unor cantități mari de Ca, Fe, Mg sau Al în alimentație. A nu se administra în asociere cu antiaциizi, preparate care conțin caolin și fier.

A nu se administra în asociere cu antibiotice bactericide cum sunt beta-lactamele.

4.9. Cantități de administrat și calea de administrare

Utilizare în hrană.

Doza recomandată este de 10 mg doxiciclină/kg greutate corporală/zi (echivalentul a 1 g Doxyprex/10 kg greutate corporală), timp de 7 zile consecutive. Pentru porcii cu un consum zilnic de 40 g hrană/kg greutate corporală/zi, această doză corespunde cu 250 mg doxiciclină per kg hrană, ceea ce determină o rată de încorporare de 2,5 kg/tonă. Consumul de hrană va ține cont de starea clinică a animalului. Pentru a obține un dozaj corect, concentrația de agent antimicrobian trebuie ajustată luând în considerare aportul alimentar zilnic la începerea tratamentului.

Pentru calcularea dozajului se poate folosi următoarea formulă:

$$1 \text{ mg Doxyprex/kg hrană} = 10 \text{ mg doxiciclină/kg greutate corporală} \times 10 \times \text{greutate corporală (kg)/aport alimentar zilnic (kg)}$$

Instrucțiuni de amestecare:

Premixul este conceput numai pentru a fi încorporat în hrana granulată cu substanță medicamentoasă.

Pentru obținerea hranei cu substanță medicamentoasă se pot folosi următoarele tipuri de hrană completă pentru porci:

Hrană de început pentru purcei I (hrană completă până la aprox. 20 kg greutate corporală)

Hrană de început pentru purcei II (hrană completă până la aprox. 35 kg greutate corporală)

Hrană completă pentru îngrășarea porcilor, până la aprox. 50 kg greutate corporală

Hrană completă pentru îngrășarea porcilor de aprox. 50 kg greutate corporală

Hrană completă pentru îngrășarea porcilor de aprox. 35 kg greutate corporală
Pentru încorporarea produsului în hrană trebuie utilizat un mixer orizontal cu panglică. Se recomandă ca o parte de Doxyprex să fie mai întâi amestecată cu o parte de hrană, urmată de restul hranei și amestecat bine. Hrana cu substanță medicamentoasă poate fi apoi transformată în granule. Condițiile de granulare implică precondiționarea ingredientelor cu abur la temperatura de 55-65°C și o umiditate de 10%. Înainte de transformarea în granule, făina nu trebuie să atingă o temperatură mai mare de 55 °C.

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

Nu au fost detectate simptome de intoleranță la produs în studiile desfășurate, în care hrană cu substanță medicamentoasă cu 600 ppm (de 2,4 ori doza recomandată) a fost administrată la animale de 20-30 kg în decursul unei perioade de două ori mai lungă decât cea recomandată.

4.11. Timp de așteptare

Carne și organe: 7 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic. Tetraciline, codul veterinar ATC: QJ01AA02.

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Doxiciclina este un antibiotic cu spectru larg, cu activitate bacteriostatică, care acționează interferând cu sinteza proteinei bacteriene la speciile sensibile.

Doxiciclina este o tetraciclină semisintetică derivată din oxitetraciclină, care acționează asupra subunității bacteriene ribozomale într-o unire reversibilă, blocând legarea aminoacil-tARN-ului (ARN de transfer) de complexul mARN/ribozom, evitând adăugarea de noi aminoacizi la lanțul peptidic în dezvoltare și, de aceea, interferând cu sinteza proteică.

Este activă față de:

Pasteurella multocida și *Bordetella bronchiseptica*

„În Spania, în anul 2001, sensibilitatea *in vitro* la doxiciclină a fost stabilită împotriva tulpinilor porcine de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica* care determină valori CIM₉₀ de 0,795 μg/ml, respectiv 0,053 μg/ml.”

În conformitate cu regulamentul Institutului pentru Standarde Clinice și de Laborator (CLSI), alte organisme decât streptococii cu valori CIM ≤ 4 μg/ml sunt considerate sensibile, la 8 μg/ml intermediare și la valori CIM ≥ 16 rezistente la doxiciclină.

Există cel puțin două mecanisme de rezistență la tetraciline. Cel mai important mecanism se datorează reducerii acumulării celulare a medicamentului. Aceasta este datorată formării unei căi de eliminare prin pomparea agentului antibacterian sau a unei modificări a sistemului de transport, determinând o captură limitată de tetraciclină dependentă de energie în exteriorul celulei. Modificarea sistemului de transport se realizează de către proteinele inductibile codificate în plasmide și transpozoni. Celălalt mecanism este evidențiat prin reducerea afinității ribozomului pentru complexul Tetraciclină-Mg²⁺ datorită mutațiilor intervenite la nivelul cromozomului. Rezistența încrucișată este frecventă în rândul tetracinelor.

5.2. Particularități farmacocinetice

Absorbția după administrarea orală și intramusculară arată un grad ridicat de biodisponibilitate. După administrarea orală, la majoritatea speciilor sunt atinse concentrații mai mari de 70%.

Alimentele pot modifica ușor biodisponibilitatea orală a doxiciclinei.

Doxiciclina este distribuită în mare măsură în întregul organism datorită caracteristicilor sale fizico-chimice, cu condiția să fie puternic liposolubilă. Ajunge în țesuturile bine irigate și periferice. Se concentrează în ficat, rinichi, oase și intestin; în acest din urmă caz, se datorează unui ciclu enterohepatic. Concentrațiile care ajung în plămâni sunt întotdeauna mai ridicate decât în plasmă. Au fost detectate concentrații terapeutice în umoarea apoasă, în miocard, în țesuturile reproducătoare, în creier și în glanda mamară. Legarea de proteinele plasmatică este de circa 90-92%. Un procent de 40% din medicament este metabolizat și excretat în mare măsură în fecale (cale biliară și intestinală), în cea mai mare parte sub formă de conjugați inactivi microbiologic.

Porci (după înțărare)

Biodisponibilitatea orală a doxiciclinei variază între 50 și 60%. Odată absorbit, medicamentul se leagă într-un procent foarte ridicat (93%) de proteinele plasmatică.

Cu condiția să existe proprietățile lipofile, doxiciclina se distribuie cu ușurință în țesuturile animale, prezentând volume de distribuție de 0,53 l/kg. Metabolismul său hepatic este insuficient, prezentând urme ale unor metaboliți la nivel renal. Excreția sa se realizează prin mucoasa intestinală și, într-o măsură mai mică, pe cale biliară, determinând valori ale clearance-ului plasmatic de 1,7 ml/min/kg.

După administrarea unei doze unice, C_{max} a fost de 1,70 $\mu\text{g/ml}$ cu un T_{max} de 6 ore. Administrarea produsului în conformitate cu posologia recomandată determină o concentrație plasmatică maximă la starea de echilibru de $2,0 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. După întreruperea administrării medicamentului, timpul de înjumătățire plasmatică al fazei terminale este de 6 h. Acesta se elimină în principal prin intestinul subțire, ceea ce presupune un avantaj față de restul tetraciclinelor, cu condiția să nu se acumuleze în organism în cazul diminuării funcției renale, deoarece aceasta nu este principala sa cale de eliminare.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Sorbitol lichid, necristalizat

Parafină lichidă

Griș (*declarat pe etichetă ca transportor*)

6.2. Incompatibilități

A nu se administra în asociere cu substanțe oxidante.

6.3. Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.

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

Perioada de valabilitate după încorporare în hrană sau furaj granulat: 3 luni.

După prima deschidere, păstrați ambalajul închis etanș. A se păstra la loc uscat.

6.4. Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la temperatură mai mică de 30 °C.

6.5. Natura și compoziția ambalajului primar

Recipiente a câte 1 kg, 5 kg, 20 kg și 25 kg.

Saci termosudați din film complex alcătuit dintr-un strat exterior din poliester, un strat intermediat din aluminiu și un strat interior din polietilenă, care intră în contact cu produsul.

În formele de prezentare a câte 5 kg, 20 kg și 25 kg, sacii conțin un strat suplimentar intermediar din nailon.

Închiderea se realizează prin termosudare.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

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

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spania

Tel.: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

e-mail: invesa@invesagroup.com

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE / NUMĂRUL PROCEDURII DE RECUNOAȘTERE MUTUALĂ (MRP)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI / REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

04/02/2004

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{<ZZ/LL/AAAA>}

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ETICHETARE ȘI PROSPECT

PROSPECT

Doxyprex 100 mg/g Premix

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

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

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Doxyprex 100 mg/g Premix

3. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE

Doxyprex se prezintă sub forma unor granule de culoare galbenă conținând 100 mg doxiciclină sub formă de hclat per gram de produs. Grișul are rol de transportor.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor respiratorii porcine cauzate de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica*, susceptibile la doxiciclină, în situația în care boala a fost diagnosticată în turma respectivă.

5. CONTRAINDICAȚII

A nu se administra la animale cu hipersensibilitate la tetraciline.
A nu se administra la animale cu boli hepatice.

6. REACȚII ADVERSE

Pot apărea reacții alergice și de fotosensibilitate, la fel ca pentru toate tetracilinele.
În cazul tratamentelor pe termen foarte lung, pot apărea modificări la nivel digestiv, prin disbioză intestinală.
Dacă observați reacții grave sau alte efecte care nu sunt menționate în acest prospect, vă rugăm informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Porci (după înțărare)

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Utilizare în hrană
Doza recomandată este de 10 mg doxiciclină/kg greutate corporală/zi (echivalentul a 1 g Doxyprex/10 kg greutate corporală), timp de 7 zile consecutive. Pentru porcii cu un consum zilnic de 40 g hrană/kg

greutate corporală/zi, această doză corespunde cu 250 mg doxiciclină per kg hrană, ceea ce determină o rată de încorporare de 2,5 kg/tonă.

Consumul de hrană va ține cont de starea clinică a animalului. Pentru a obține un dozaj corect, concentrația de agent antimicrobian trebuie ajustată luând în considerare aportul alimentar zilnic la începerea tratamentului.

Pentru calcularea dozajului se poate folosi următoarea formulă:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg hrană} = 10 \text{ mg doxiciclină/kg greutate corporală} \times 10 \times \text{greutate corporală (kg)/aport alimentar zilnic (kg)}$

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Instrucțiuni de amestecare:

Premixul este conceput numai pentru a fi încorporat în hrana granulată cu substanță medicamentoasă. Pentru obținerea hranei cu substanță medicamentoasă se pot folosi următoarele tipuri de hrană completă pentru porci:

Hrană de început pentru purcei I (hrană completă până la aprox. 20 kg greutate corporală)

Hrană de început pentru purcei II (hrană completă până la aprox. 35 kg greutate corporală)

Hrană completă pentru îngrășarea porcilor, până la aprox. 50 kg greutate corporală

Hrană completă pentru îngrășarea porcilor de aprox. 50 kg greutate corporală

Hrană completă pentru îngrășarea porcilor de aprox. 35 kg greutate corporală

Pentru încorporarea produsului în hrană trebuie utilizat un mixer orizontal cu panglică. Se recomandă ca o parte de Doxyprex să fie mai întâi amestecată cu o parte de hrană, urmată de restul hranei și amestecat bine. Hrana cu substanță medicamentoasă poate fi apoi transformată în granule. Condițiile de peletizare implică preconditionarea ingredientelor cu abur la temperatura de 55-65°C și o umiditate de 10%. Înainte de transformarea în granule, făina nu trebuie să atingă o temperatură mai mare de 55 °C.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Carne și organe: 7 zile.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

A se păstra la temperatură mai mică de 30 °C.

După prima deschidere, păstrați ambalajul închis etanș. A se păstra la loc uscat.

EXP {luna/anul}

A nu se utiliza după data expirării.

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

Perioada de valabilitate după încorporare în hrană sau furaj granulat: 3 luni.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Datorită variabilității susceptibilității bacteriilor față de doxiciclină, utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe eșantionarea bacteriologică și pe testarea sensibilității sau pe experiența recentă de la fermă și trebuie să ia în considerare politicile antimicrobiene oficiale și locale.

Absorbția doxiciclinei poate fi diminuată în prezența unor cantități mari de Ca, Fe, Mg sau Al în alimentație. A nu se administra în asociere cu antiacizi, preparate care conțin caolin și fier.

A nu se administra în asociere cu antibiotice bactericide cum sunt beta-lactamele.

A nu se administra în asociere cu substanțe oxidante.

Asimilarea hranei cu substanță medicamentoasă la animale poate fi afectată de prezența unei boli. În cazul unui aport alimentar insuficient, animalele trebuie tratate parenteral.

Evitați manipularea produsului, în cazul existenței unei hipersensibilități la tetraciline.

Trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea contactului cu produsul în timpul încorporării acestuia în hrană, ca și în timpul administrării hranei cu substanță medicamentoasă la animale.

Evitați contactul cu pielea și cu ochii. Dacă totuși contactul s-a produs, se recomandă spălarea zonei respective cu multă apă.

Nu fumați, mâncați sau beți în timp ce manipulați produsul.

Trebuie luate măsurile adecvate pentru evitarea răspândirii pulberii în timpul încorporării produsului în hrană.

Se recomandă utilizarea unei măști fără pudră (conform reglementărilor EN140FFP1), a unor mănuși, a unui costum de lucru și a unor ochelari de protecție aprobați.

Dacă după expunerea la produs apar simptome, cum ar fi erupția cutanată, trebuie consultat un medic, căruia i se vor arăta aceste semne. Inflamația la nivelul feței, buzelor și ochilor sau dificultățile de respirație reprezintă semne mai grave, care necesită consult medical de urgență.

Nu se recomandă utilizarea acestuia la animalele gestante și în perioadele de lactație.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

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

{<ZZ/LL/AAAA>}

15. ALTE INFORMAȚII

Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

MĂRIMEA AMBALAJULUI

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR
INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

{NATURĂ/TIP}

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Doxyprex 100 mg/g Premix

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

Doxyprex se prezintă sub forma unor granule de culoare galbenă conținând 100 mg doxiciclină sub formă de hclat per gram de produs. Grișul are rol de transportor.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Premix pentru hrană cu substanță medicamentoasă

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. SPECII ȚINTĂ

Porci (după înțărare)

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor respiratorii porcine cauzate de *Pasteurella multocida* și *Bordetella bronchiseptica*, susceptibile la doxiciclină, în situația în care boala a fost diagnosticată în turma respectivă.

7. MOD ȘI CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

Utilizare în hrană

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Carne și organe: 7 zile.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Datorită variabilității susceptibilității bacteriilor față de doxiciclină, utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe eșantionarea bacteriologică și pe testarea sensibilității sau pe experiența recentă de la fermă și trebuie să ia în considerare politicile antimicrobiene oficiale și locale.

Absorbția doxiciclinei poate fi diminuată în prezența unor cantități mari de Ca, Fe, Mg sau Al în alimentație. A nu se administra în asociere cu antiacizi, preparate care conțin caolin și fier.

A nu se administra în asociere cu antibiotice bactericide cum sunt beta-lactamele.

A nu se administra în asociere cu substanțe oxidante.

Asimilarea hranei cu substanță medicamentoasă la animale poate fi afectată de prezența unei boli. În cazul unui aport alimentar insuficient, animalele trebuie tratate parenteral.

Evitați manipularea produsului, în cazul existenței unei hipersensibilități la tetraciline.

Trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea contactului cu produsul în timpul încorporării acestuia în hrană, ca și în timpul administrării hranei cu substanță medicamentoasă la animale.

Evitați contactul cu pielea și cu ochii. Dacă totuși contactul s-a produs, se recomandă spălarea zonei respective cu multă apă.

Nu fumați, mâncați sau beți în timp ce manipulați produsul.

Trebuie luate măsurile adecvate pentru evitarea răspândirii pulberii în timpul încorporării produsului în hrană.

Se recomandă utilizarea unei măști fără pudră (conform reglementărilor EN140FFP1), a unor mănuși, a unui costum de lucru și a unor ochelari de protecție aprobați.

Dacă după expunerea la produs apar simptome, cum ar fi erupția cutanată, trebuie consultat un medic, căruia i se vor arăta aceste semne. Inflamația la nivelul feței, buzelor și ochilor sau dificultățile de respirație reprezintă semne mai grave, care necesită consult medical de urgență.

Nu se recomandă utilizarea acestuia la animalele gestante și în perioadele de lactație.

10. DATA EXPIRĂRII

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

A se păstra la temperatură mai mică de 30 °C.

După prima deschidere, păstrați ambalajul închis etanș. A se păstra la loc uscat.

EXP {luna/anul}

A nu se utiliza după data expirării.

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

Perioada de valabilitate după încorporare în hrană sau furaj granulat: 3 luni.

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

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZAREA, după caz

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Serie: {număr}