Anexa nr. 1

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI DE UZ VETERINAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI DE UZ VETERINAR

Doxatib 500 mg/g, pulbere orală pentru administrare în apa de băut pentru porci şi găini

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 g de pulbere conţine:
Substanţă activă:
Doxiciclină hiclat 500 mg
(echivalent cu 433 mg doxiciclină bază)

Excipienţi:
Pentru lista completă a excipienţilor, vezi secţiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru administrare în apa de băut.
Pulbere de culoare galben pal până la galben.

4. PARTICULARITĂŢI CLINICE

4.1 Specii ţintă

Porci şi găini (broileri, puicuţe, găini de reproducţie).

4.2 Indicaţii pentru utilizare, cu specificarea speciilor ţintă:

Porcine: pentru tratamentul semnelor clinice asociate cu boala respiratorie porcină, cauzată de *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida* şi *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibile la doxiciclină.

Găini : În cazurile în care boala cu manifestări clinice este prezentă în efectivul de găini, pentru reducerea mortalităţii, morbidităţii şi semnelor clinice şi pentru a reduce leziunile datorate pasteurelozei cauzate de *Pasteurella multocida* sau pentru a reduce morbiditatea şi leziunile în infecţiile respiratorii cauzate de *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

4.3 Contraindicaţii:

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
Nu se utilizează la animale cu insuficienţă hepatică.
Nu se utilizează la animale cu afecţiuni renale.

KRKA d.d. Novo mesto (Slovenia)

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

4.4 Atenţionări speciale pentru fiecare specie ţintă:

Nu există.

4.5 Precauţii speciale pentru utilizare:

4.5.1 Precauţii speciale pentru utilizare la animale:

La utilizarea medicamentului trebuie luate în considerare reglementările oficiale, naționale și regionale de utilizare a antibioticelor.
Utilizarea medicamentului în afara instrucțiunilor din RCM poate crește prevalența bacteriilor rezistente la doxiciclină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte tetracicline, datorită potențialului de rezistență încrucișată.
Rezistenţa la tetracicline a fost de asemenea raportată pentru agenţi patogeni respiratori la porcine (*A. pleuropneumoniae*) în unele țări UE.
Datorită gradului mare de variabilitate (în timp, geografică) a sensibilității bacteriilor la doxiciclină, se recomandă prelevarea de mostre bacteriologice şi teste de susceptibilitate. În special susceptibilitatea *A. pleuropneumoniae* şi *O. rhinotracheale* poate diferi de la o ţară la alta şi chiar de la o fermă la alta.
Utilizarea medicamentului trebuie să se facă în funcţie de culturi şi de susceptibilitatea microorganismelor provenite din focarele din ferme. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe datele epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) privind susceptibilitatea bacteriei-ţintă.
Întrucât este posibil ca obiectivul eradicării patogenilor-ţintă să nu poată fi atins, tratamentul trebuie asociat cu bune practici de management, de exemplu o bună igienă, ventilaţie adecvată, evitarea
efectivului excesiv de numeros.

4.5.2 Precauţii speciale care trebuie luate de persoana care administrează medicamentul de uz veterinar la animale:

Persoanele cu alergii cunoscute la tetracicline trebuie să evite contactul cu medicamentul de uz veterinar.
Luați măsuri pentru evitarea producerii de praf la încorporarea medicamentului în apă. La manipularea medicamentului, evitați contacul direct cu pielea și ochii, pentru evitarea sensibilizării şi a dermatitei de contact.
Pe durata preparării şi administrării apei de băut medicamentate se recomandă evitarea contactului medicamentului cu pielea şi inhalarea de particule de praf. Purtaţi mănuşi impermeabile (de exemplu din cauciuc sau latex) şi o mască anti-praf adecvată (de exemplu semi-mască pentru protecţie respiratorie, consumabilă, conformă cu Standardul European EN 149) atunci când reconstituiţi sau administraţi acest medicament de uz veterinar.
În cazul contactului cu ochii sau pielea, clătiţi zona afectată cu apă curată din abundenţă, iar în cazul
producerii de iritaţii, adresaţi-vă medicului. Spălaţi mâinile şi pielea contaminată imediat după manipularea medicamentului de uz veterinar.
Nu fumaţi, nu mâncaţi şi nu beţi în timpul manipulării acestui medicament.
Dacă în urma expunerii dezvoltaţi simptome cum sunt iritaţiile pe piele, trebuie să solicitaţi asistenţă
medicală şi să arătaţi medicului acest avertisment. Umflarea feţei, buzelor sau ochilor sau dificultăţi în respiraţie sunt simptome mai grave şi necesită îngrijire medicală de urgenţă.

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

4.6 Reacţii adverse (frecvenţă şi gravitate):

Tetraciclinele pot, în cazuri foarte rare, să inducă fotosensibilitate şi reacţii alergice. Dacă se suspectează apariţia unor reacţii adverse, tratamentul trebuie întrerupt.

4.7 Utilizare în perioada de gestaţie, lactaţie sau în perioada de ouat:

Doxiciclina prezintă o afinitate redusă de a forma complexe cu calciu, iar studiile au demonstrat că doxiciclina afectează rareori formarea scheletului.
În absenţa studiilor specifice, nu este recomandată utilizarea medicamentului de uz veterinar în perioada de gestaţie sau lactaţie.

4.8 Interacţiuni cu alte medicamente de uz veterinar şi alte forme de interacţiune:

Nu se administrează concomitent cu antibiotice bactericide, de exemplu peniciline sau cefalosporine.
Absorbţia doxiciclinei poate fi scăzută în prezenţa unor cantităţi mari de calciu, fier, magneziu sau aluminiu în alimentaţie. A nu se administra împreună cu antiacide, caolin sau preparate cu fier.
Se recomandă ca intervalul de timp dintre administrarea medicamentului şi a altor produse care conţin cationi polivalenţi să fie de 1-2 ore, deoarece aceştia limitează absorbţia tetraciclinelor.
Doxiciclina potenţează acţiunea anticoagulantelor.
Solubilitatea medicamentului este dependentă de pH, acesta precipitând dacă este amestecat cu o soluţie alcalină.
Nu depozitaţi apa de băut în recipiente metalice.

4.9 Doză şi calea de administrare:

Administrare orală în apa de băut.

Porci: doza recomandată este de:
12,5 mg doxiciclină hiclat (25 mg produs) per kg greutate corporală pe zi, timp de 4 zile consecutive.
Dacă nu se obţin îmbunătăţiri clinice în acest interval, diagnosticul trebuie revizuit, iar tratamentul trebuie modificat. În caz de infecţii severe, perioada de tratament poate fi prelungită până la maxim 8 zile consecutive, conform recomandării medicului veterinar.

Găini: doza recomandată este de:
10 mg doxiciclină hiclat (20 mg medicament) per kg greutate corporală pe zi, timp de 3-4 zile consecutive în infecţiile cauzate de *P. multocida* şi
20 mg doxiciclină hiclat (40 mg medicament) per kg greutate corporală pe zi, timp de 3-4 zile consecutive în infecţiile cauzate de *O. rhinotracheale*.

Cantitatea de medicament utilizată zilnic poate fi calculată cu exactitate în funcţie de doza utilizată şi de numărul şi greutatea animalelor tratate. Pentru a calcula concentraţia de medicament în apa potabilă poate fi utilizată următoarea formulă:

REPREZENTANTUL SOCIETĂŢII
KRKA d.d. Novo mesto (Slovenia)

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

$$\frac{\text{mg medicament / kg greutate corporală / zi} \times \text{greutatea corporală medie (kg) a animalelor de tratat}}{\text{consumul zilnic mediu de apă per animal (litri)}} = \text{mg medicament/litru apă de băut}$$

Pentru a asigura o dozare corectă, greutatea corporală trebuie determinată cât mai exact posibil.

Consumul de apă medicamentată depinde de starea clinică a porcilor/găinilor. Pentru a obţine o dozare corectă, concentraţia de doxiciclină trebuie ajustată corespunzător.

Dacă nu se utilizează tot conţinutul ambalajului, se recomandă utilizarea unui echipament de cântărire calibrat corespunzător. Cantitatea zilnică de medicament trebuie adăugată în apa de băut în aşa fel încât întreaga medicaţie să fie consumată în 24 de ore. Apa medicamentată trebuie împrospătată sau înlocuită la fiecare 24 de ore.

Dacă este necesar, se poate prepara o soluţie preliminară concentrată, de aproximativ 100 grame medicament per litru de apă de băut, urmată de diluarea suplimentară a acesteia până la concentraţiile terapeutice. Alternativ, soluţia concentrată poate fi utilizată într-un dozator proporţional de medicaţie cu apă.
Solubilitatea medicamentului este dependentă de pH, acesta precipitând dacă este amestecat în apă de băut puternic alcalină. A se utiliza la concentraţii minime de 200 mg de pulbere per litru de apă de băut în zonele cu apă potabilă acalină dură (duritatea mai mare de 10,2°d şi pH peste 8,1).

În timpul perioadei de tratament, animalele nu trebuie să aibă acces la alte surse de apă decât cea medicamentată.

În timpul tratamentului, consumul de apă trebuie monitorizat la intervale frecvente.
La sfârşitul tratamentului cu apă medicamentată, sistemul de alimentare cu apă trebuie curăţat corespunzător, pentru evitarea aportului de cantităţi subterapeutice de substanţă activă.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgenţă, antidoturi), după caz:

Supradozări de până la 1,6 ori mai mari decât doza recomandată nu au generat niciun simptom clinic care să poată fi atribuit tratamentului. Găinile tolerează supradoze duble de doxiciclină (40 mg/kg greutate corporală) fără niciun efect clinic.

4.11 Perioada de aşteptare:

Porci:
- Carne şi organe: 4 zile

Găini:
- Carne şi organe: 3 zile (la doză de 10 mg/kg g.c.).
- Carne şi organe: 9 zile (la doză de 20 mg/kg g.c.).
- Ouă: Nu este autorizată utilizarea la găinile care produc ouă pentru consum uman.

Nu se utilizează înainte cu 4 săptămâni de începutul perioadei de ouat.

PLIVA KRKA d.d. Novo mesto (Slovenia)

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru utilizare sistemică, tetracicline.
Codul veterinar ATC: QJ01AA02

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Doxiciclina aparţine grupului de antibiotice tetracicline. Aceste antibiotice prezintă o activitate antimicrobiană cu spectru larg, având în comun aceeaşi structură de bază a naftacenecarboxamidei policiclice.
Doxiciclina este, în principal, o substanţa bacteriostatică. Aceasta acţionează prin inhibarea sintezei de proteine în peretele celulei bacteriene. Inhibarea sintezei proteinelor bacteriene conduce la perturbarea tuturor funcţiilor necesare pentru supravieţuirea bacteriei. Sunt afectate în special diviziunea celulară şi formarea peretelui celular.
Doxiciclina este un antibiotic cu spectru larg, activ împotriva unui număr mare de microorganisme
Gram-pozitive şi Gram-negative, aerobe şi anaerobe şi *Mycoplasma spp.*. În cazul *Ornithobacterium rhinotracheale*, rezultatele demonstrează un grad mare de variaţie a susceptibilitatii, de la înaltă la joasă, în funcţie de regiunea geografică de unde provin mostrele.
La porci, rezistenţa agenţilor patogeni la doxiciclină poate, de asemenea, să varieze; în special cifrele privind susceptibilitatea *A. pleuropneumoniae* pot diferi de la o ţară la alta şi chiar de la o fermă la alta. Au fost raportate patru mecanisme de rezistenţă dobândită a microorganismelor împotriva tetraciclinelor în general: Acumularea scăzută de tetracicline (permeabilitate scăzută a
peretelui celular bacterian şi eflux activ), protejarea proteică a ribozomilor bacterieni, inactivarea enzimatică a antibioticului şi mutaţiile ARNr (împiedicând legarea tetraciclinei la ribozomi). Rezistenţa la tetracicline este, de obicei, obţinută prin intermediul plasmidelor sau altor elemente mobile (de exemplu transpozoni conjugativi). De asemenea, a fost descrisă rezistenţa încrucişată între tetracicline. Datorită unei mai mari liposolubilităţi şi a unei mai mari uşurinţe de a traversa membranele celulare (în comparaţie cu tetraciclina), doxiciclina păstrează un anumit grad de eficacitate împotriva microorganismelor care au dobândit rezistenţă la tetracicline.

5.2 Particularităţi farmacocinetice

Doxiciclina este absorbită în stomac şi în prima parte a duodenului. În comparaţie cu tetraciclinele mai vechi, absorbția doxiciclinei este mai puţin afectată de prezenţa cationilor bivalenţi din alimentaţie. Biodisponibilitatea la porcii care nu au fost supuși postului este de aproximativ 21%.
După administrarea orală la porci a unei doze de 12,8 mg/kg greutate corporală, concentraţiile plasmatice la starea de echilibru din timpul tratamentului pot varia între C_{min}=0,40 µg/ml dimineaţa devreme, până la C_{max}=0,87 µg/ml după-amiaza târziu.
După administrarea orală a unei doze reale de doxiciclină hiclat de 21 mg/kg greutate corporală la găini, concentraţiile plasmatice medii mai mari de 1 µg/ml au fost atinse în decurs de 6 ore şi au fost păstrate timp de 6 ore după oprirea medicaţiei. În intervalul cuprins între 24 ore şi 96 ore după începerea tratamentului, concentraţiile plasmatice ale doxiciclinei au depăşit 2 µg/ml.

KRKA d.d. Novo mesto (Slovenia)

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

După administrarea doxiciclinei hiclat la o doză reală de 10 mg/kg greutate corporală, concentraţiile plasmatice la starea de echilibru au variat de la 0,75 până la 0,93 µg/g, la interval de 12 şi 96 ore după începerea administrării medicaţiei.
Datorită liposolubilităţii mari, doxiciclina are o bună penetrare tisulară. La nivelul ţesutului tractului respirator, pentru doxiciclină au fost raportate rapoarte plasmatice de 1,3 (pulmoni neafectaţi), 1,9 (pulmoni cu pneumonie) şi 2,3 (mucoasă nazală). Proporţia legării de proteinele plasmatice este mare (peste 90%).
Doxiciclina este metabolizată în mică măsură. Doxiciclina se excretă în principal prin fecale.

6. PARTICULARITĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor:

Acid tartaric

6.2 Incompatibilităţi majore:

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament de uz veterinar nu trebuie amestecat cu alte medicamente de uz veterinar.

6.3 Perioadă de valabilitate:

Perioada de valabilitate a medicamentului de uz veterinar aşa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 1 an
Perioada de valabilitate după diluare sau reconstituire conform indicaţiilor: 24 ore.

6.4. Condiţii speciale pentru depozitare:

A se păstra la temperatură mai mică de 30°C.
A se păstra în ambalajul original.
Închideţi bine punga după prima deschidere, pentru a se proteja de umiditate.
După prima deschidere a ambalajului, medicamentul trebuie păstrat la temperatură mai mică de 25°C.

6.5 Natura şi compoziţia ambalajului primar:

Pungi triplex cu folie de Al (PET-Al-PE).
Pungi quadriplex cu folie de Al (PET-Al-PET-PE).
Dimensiunea ambalajelor: 100 g, 1 kg şi 5 kg.
Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

KRKA d.d. Novo mesto (Slovenia)

Agenţia Naţională pentru Siguranţa Alimentelor
MD-2009, mun.Chişinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

6.6 Măsuri speciale pentru eliminarea medicamentelor de uz veterinar neutralizate, sau a deşeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse:

Orice medicament de uz veterinar neutilizat sau deşeu provenit din utilizarea unor astfel de medicamente trebuie eliminate în conformitate cu cerinţele locale.

7. DEŢINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

210122

9. DATA PRIMEI ELIBERĂRI A CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE (sau data reînnoirii certificatului de înregistrare)

07.12.2021

10 DATA ULTIMEI REVIZUIRI A TEXTULUI

12.2021

KRKA d.d. Novo mesto (Slovenia)