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

HydroDoxx 500 mg/g-pulbere pentru utilizare în apă de băut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram conține:
Substanță activă:
Doxiciclină (sub formă de hiclat) - 500 mg

Excipienți: pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru utilizare în apă de băut
Pulbere de culoare galbenă.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă:

Pui de găină (broileri)
Porcine (porci la îngrășare)

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor-țintă:

Pui de găină (broileri): tratamentul Bolii Respiratorii Cronice (BRC) produse de *Mycoplasma gallisepticum* sensibilă la doxiciclină.
Porci pentru îngrășare: tratamentul infecției respiratorii clinice produse de tulpini de *Pasteurella multocida* sensibile la doxiciclină.
Utilizarea medicamentului trebuie să se bazeze pe testarea sensibilității bacteriilor izolate de la animale. Dacă aceast lucru nu este posibil, terapia trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice locale (la nivel regional, la nivelul fermei) privirnd la sensibilitatea bacteriei țintă. Înainte de începerea tratamentului trebuie stabilită prezența bolii clinice în efectiv.

4.3 Contraindicații:

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, alte tetracicline sau oricare dintre excipienți.
A nu se administra animalelor cu insuficiență renală sau hepatică.
Vezi secțiunea 4.7.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie-țintă:

Asimilarea medicației de către animale poate fi modificată ca urmare a bolii. În caz de absorbție insuficientă de apă potabilă, animalele trebuie să fie tratate parenteral.

Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor
MD-2009, mun.Chișinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

4.5.1 Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Datorită posibilei variabilități (timp, geografie) în ceea ce privește sensibilitatea bacteriilor la doxiciclină, se recomandă prelevarea și efectuarea testelor de sensibilitate. Dacă acest lucru nu este posibil, terapia trebuie să se bazează pe informații epidemiologice locale, ținîndu-se cont și de politica oficilă națională ptivind utilizarea antimicrobienelor.

Cum eradicarea agentului pathogen nu poate fi obținută, tratamentul medicamentos trebuie combinat cu practici bune de management, cum ar fi igienă bună, aerisire corespunzătoare, evitarea suprapopulării. Evitați administrarea în articole pentru alimentația lichidă oxidate.

Folosirea neadecvată a medicamentului poate crește răspândirea bacteriilor rezistente la doxiciclină și poate diminua eficacitatea tratamentului cu alte tetracicline, datorită potențialului de apariție a rezistenței încrucișate.

Nu se utilizează la concentrații mai mici de 0,23 g pulbere /l în apă potabilă cu Ph mai mare sau egal cu 7,5, pentru a evita precipitarea.

Nu adăugați acid în apă potabilă medicamentată.

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

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la tetracicline trebuie să evite contactul cu medicamentul de uz veterinar.

Pe durata preparării și administrării apei de băut medicamentate se recomandă evitarea contactului medicamentului cu pielea și inhalarea particulelor de pulbere. În timpul aplicării medicamentului purtați mănuși impermeabile (de exemplu de cauciuc sau latex), precum și o mască de praf adecvată (de exemplu o semi-mască respiratorie de unică folosință conformă cu standardul european EN 149).

În cazul contactului cu ochii sau pielea, clătiți zona afectată cu multă apă curată, iar în cazul producerii de iritații adresași-vă medicului. Spălați mâinile și pielea contaminată imediat după manipularea medicamentului.

Dacă după expunere dezvoltați simptome cum ar fi, de exemplu, erupții cutanate, trebuie să solocitați sfatul medicului și să prezentați acest prospect. Umflarea feței, buzelor sau ochilor sau dificultatea în respirație reprezintă simptome mai grave și necesită ajutor de urgență.

Nu fumați, nu consumați alimente sau băuturi în timpul manipulării medicamentului.

Luați măsuri pentru evitarea răspândirii pulberii în timpul încorporării medicamentului în apă.

Evitați contactul direct cu pielea și ochii în timpul manipulării medicamentului, pentru a preveni sensibilizarea și dermatita de contact.

4.6 Reacții adverse:

Reacții alergice.

Reacții de fotosensibilitate.

Dacă apar reacții adverse suspectate, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă apar reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect, vă rugăm să informați medicul veterinar.

SOCIETATEA CU RĂSPUNDERE LIMITATĂ PENTRU FACTURĂ ZOO Form Agro IDNO 1002600041804 REPUBLICA MOLDOVA

Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor
MD-2009, mun.Chișinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

4.7 Utilizarea în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat:
Nu se administrează femelelor în perioada de gestație sau lactație, și păsărilor ouătoare care produc ouă pentru consum uman.
Nu se utilizează timp de 4 săptămâni de la debutul perioadei de ouat.

4.8 Interacțiuni cu alte medicamente de uz veterinar și alte forme de interacțiune:
A nu se administra în asociere cu antibiotice bactericide (peniciline, aminoglicozide, etc.),
Absorbția doxiciclinei poate fi diminuată în prezența unor cantități mari de calciu, fier, magneziu sau aluminiu în alimentație.
A nu se administra în asociere cu antacizi, medicamente care conțin caolin și fier.
Se recomandă ca intervalul de timp până la administrarea altor medicamente care conțin cationi polivalenți să fie de 1-2 ore, deoarece aceștea limitează absorbția tetraciclinelor.
Doxiciclina mărește acțiunea anticoagulantelor.
Solubilitatea medicamentului este dependentă de Ph și medicamentul va precipita dacă este amestecat în soluție alcalină.
A nu se depozita apă de băut în recipiente metalice.

4.9 Doza și calea de administrare:
Se administrează în apa de băut.
Puii de găină (broileri): 20 mg doxiciclină (echivalentul a 40 mg medicament de uz veterinar / kg greutate corporală/ zi, timp de 3-5 zile.

Porcii pentru îngrășare: 10 mg doxiciclină (echivalentul a 20 g medicament de uzveterinar / kg greutate corporală / zi, timp de 5 zile.

La prepararea apei medicamentate trebuie să se țină cont de greutatea corporală a animalelor care urmează să fie tratate și de cantitatea efectivă de apă pe care acestea o consumă zilnic.

$$\frac{\text{..... mg HydroDoxx/ kg greutatea corporală/zi} \times \text{Greutatea corporală medie (kg) a animalelor ce urmează să fie tratate}}{\text{Cantitatea medie de apă de băut / animal (l)}} = \text{.....mg HydroDoxx / l apă de băut}$$

Pentru stabilirea dozei corecte și evitarea subdozării, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil.

Cantitatea de apă medicamentată consumată depinde de condiția clinică a animalelor. Se poate să fie nevoie de ajustarea concentrației pentru obținerea unui dozaj corect în apăîa de băut.
Pentru a evita precipitarea, nu se utilizează la concentrații mai mici de 0,23 g pulbere /l în apă potabilă cu Ph mai mare sau egal cu 7,5.

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

Trebuie ca animalele care urmează să fie tratate să beneficieze de acces suficient la sistemul de aprovizionare cu apă, pentru a se asigura un consum de apă adecvat. Nici o altă sursă de apă de băut nu trebuie să fie disponibilă pe durata tratamentului.
Se recomandă folosirea unui echipament de cântărire calibrat în cazul utilizării parţiale a ambalajelor. Cantitatea zilnică trebuie adăugată în aşa fel în apa de băut încât medicamentaţia să fie consumată în 24 de ore. Apa de băut medicamentată trebuie proaspăt preparată la fiecare 24 de ore. Se recomandă iniţial pregătirea unei soluţii concentrate – aproximativ 100 g de medicament la fiecare litru de apă de băut – şi apoi diluarea acesteia la concentraţia terapeutică, dacă este cazul. Ca alternativă, soluţia concentrată poate fi utilizată în dozatorul gradat de apă.

4.10 Supradozare:
Administrarea a 40 mg/kg greutate corporală la porci, respectiv a 80 mg/kg greutate corporală la pui de găină (însemnând pentru ambele specii de până la 4 ori doza recomandată), timp de 5 zile, nu a relevat nici o reacţie adversă.
În caz de supradozare, trebuie întrerupt tratamentul şi iniţiat un tratament simptomatic.

4.11 Perioada de aşteptare:
Carne şi organe: porcine – 6 zile; pui de găină - 6 zile.
Nu este permisă utilizarea la păsările ouătoare care produc ouă pentru consum uman.
Nu se utilizează în interval de 4 săptămâni de la începutul perioadei de ouat.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice:
5.1.1 Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic, tetracicline
Cod Vet ATC: QJ01AA02.

Doxiciclina este un antibiotic bacteriostatic care acţionează interferând cu sinteza proteinelor bacteriene a speciilor sensibile.
Doxiciclina este o tetraciclină semi-sintetică derivată din oxitetraciclină. Ea. acţionează asupra subunităţii 30 S a ribozomilor bacterieni, de care se leagă reversibil, blocând legarea aminoacil-ARNt (ARN de transfer) la complexul mARN-ribozom, evetând adăugarea de noi aminoacizi la lanţul peptidic în dezvoltare şi interferând astfel cu sinteza proteică.
Doxiciclina este activă faţă de *Mycoplasma spp.* (şa pui de găină) şi *Pasteurella multocida* (porci pentru îngrăşare).

Sensibilitatea doxiciclinei faţă de tulpini de *Pasteurella multocida* izolate de la porci pentru îngrăşare în anul 2004, a fost determinată folosindu-se metoda diluării cu agar. Valorile CIM_{90} observate sunt reprezentate în tabelul următor (sursa valorilor critice: NCCLS 2000).
Gama de concentraţie folosită: 0,065 – 16 µg/ml.

NCCLS 2000	Pasteurella multocida
CIM_{90}	0,250
Valorile critice	Sensible:
CIM_{90}	4 µg/ml.

CIM_{90} - ul microorganismelor implicate în complexul de afecţiuni respiratorii porcine

Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor
MD-2009, mun.Chișinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

Există cel puțin două mecanisme de rezistență la tetracicline:
Un mecanism este evidențiat de scăderea afinității ribozomului pentru Tetraciclină-Mg^{2+} datorită mutațiilor cromozomiale. Acesta este un mecanism de protecție ribozomală, în cadrul căruia sinteza proteica este rezistenta la inhibare printr-o proteina citoplasmatică (Prescott et al., 2000).
Cel mai important mecanism de rezistență dobândită față de tetracicline este mediat de plasmide, și este evidențiat printr-o reducere a acumulării celulare a medicamentului.
Baza acestei reduceri este o diminuare a transportului activ de tetracicline în interiorul celulei, datorită modificărilor membranei celulare externe și a efluxului crescut (sau a eliminarii prin pompare activă), prin dobândirea de noi sisteme de transport ale membranei citoplasmatice.(Prescott et al., 2000). Modoficarea sistemului de transport se realizează de către proteinele inductibile codificate în plasmide și transpozoni. Deoarece mecanismul de acționare al tuturor tetraciclinelor are aceeași bază, atunci când se produce rezistență, se observă în mod normal rezistența încrucișată și completă în interiorul grupului.

Rezistența față de tetracicline poate să nu fie numai rezultatul terapiei cu tetracicline, ci poate fi cauzată și de tratamentul cu alte antibiotice care determină selectarea de tulpini multi-rezistente, printre care se numără și tetracicline. Deși concentrații inhibitoare minime (CIM) tind să fie mai scăzute în cazul doxiciclinei în comparație cu tetraciclinele de generație mai veche, agenții patogeni rezistenți la o tetraciclină sunt, în general, rezistenți la doxiciclină (rezistență încrucișată). Atât tratamentul pe lungă durată, cât și tratamentul administrat pe o perioadă de timp insuficientă și/sau subdozajele terapeutice pot fi selectori de rezistență antimicrobiană și trebuie evitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice:
Doxiciclina prezintă un grad ridicat de biodisponibilă după administrarea orală. După administrare pe cale orală, atinge valori mai mari de 70% la majoritatea speciilor.
Alimentele pot modifica biodisponibilitatea orală a doxiciclinei. În condiții de neconsumare de alimente, gradul de biodisponibilitate este cu circa 10 – 15% mai mare decât atunci când animalul este hrănit. Doxiciclina este distribuită bine în întregul organism, deoarece este puternic liposolubilă. Ajunge în țesuturile bine irigate, precum și în cele periferice. Se concentrează în ficat, rinichi, oase și intestin; se produce reciclarea enterohepatică. Concentrațiile pe care le atinge în plămâni sunt mai ridicate decât cele din plasmă.Au fost detectate concentrațiile terapeutice în umoarea apoasă, în miocard, în țesuturile reproducătoare, în creier și glanda mamară. Legarea de proteine plasmatice este 90 – 92%.
Un procent de 40% din medicament este metabolizat și excretat în mare măsură prin fecale (pe cale biliară și intestinală), în cea mai mare parte sub formă de conjugați inactivi microbiologic.

Pui de găină
După administrare orală, doxiciclina este absorbită rapid, atingînd concentrații maxime (C_{max}) după circa 1,5 ore. Gradul de biodisponibilitate este de 75%. Absorbția este diminuată de prezența alimentelor în tractul gastrointestinal, gradul de biodisponibilitate fiind în acest caz de circa 60%, iar timpul de atingere a valorilor maxime ale concentrațiilor se prelungește considerabil, (T_{max}) până la 3,3 ore.

Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor
MD-2009, mun.Chișinău, str.M.Kogălniceanu, 63
ÎNREGISTRAREA DE STAT
A MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR
APROBAT

Porci pentru îngrășare
Administrarea tratamentului în conformitate cu posologia recomandată a determinat o concentrație maximă în sânge la starea de echilibru (C_{max-ss}) de 0,83 µg/ml (SD = 0,29), o concentrație minimă în sânge la starea de echilibru (C_{min-ss}) de 0,22 (SD = 0,07) și Cave-ss = 0,49 (SD = 0,14).
După administrarea orală a 10 mg doxiciclină/kg greutate corporală la porci, gradul de biodisponibilitate a fost de 24,8 ± 4,6%. Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) a fost de 4,6 ore; clearance-ul plasmatic a fost de 0,15 l/h.kg, iar volumul aparent de distribuție a fost de 0,89 l/kg.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:
Acid citric anhidru.

6.2 Incompatibilități:
În absența studiilor de compatibilitate, aceste medicament de uz veterinar nu trebuie amestecat cu alte medicamente de uz veterinar.

6.3 Perioada de valabilitate:
Perioada de valabilitate a medicamentului de uz veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 36 luni.
Perioada de valabilitate după diliare sau reconstituire conform indicațiilor: 24 ore.
După prima deschidere a ambalajului primar, îndepărtați medicamentul de uz veterinar nefolosit.

6.4 Condiții speciale pentru depozitare:
Acest medicament de uz veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar
Sac de polietilenă/aluminiu/polietilenă tereftatată de 1 kg sau 400 g.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Măsuri speciale pentru eliminarea medicamentelor de uz veterinar neutralizate, sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse:
Orice medicament de uz veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de medicamente trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
Huvepharma EOOD, Str. Nicolay Haytov 3a, 1113, Sofia, Republica Bulgară

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
230027

9. DATA PRIMEI ELIBERĂRI A CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
22.03.2023

10. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A TEXTULUI 03.2023