

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

KARIDOX 125 mg/g Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada g contém:

Substância ativa:

Doxiciclina (hiclato)	125,0 mg
(sob forma de hiclato de doxiciclina)	144,2 mg)

Excipientes:

Farinha de casca de avelã e amêndoa

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso.
Pó castanho amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**4.1 Espécie(s)-alvo**

Suínos (Suínos de engorda)

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Tratamento e metafilaxia de pleuropneumonia provocada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à doxiciclina.

A presença de doença na exploração deve ser determinada antes do tratamento.

4.3 Contraindicações

Não administrar em casos de hipersensibilidade às tetraciclinas ou a algum dos excipientes.

Não administrar em animais com disfunção hepática.

Ver secção 4.7 “Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos”.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

A ingestão do alimento medicamentoso por animais pode ser alterada como consequência da doença. Em caso de insuficiente ingestão de alimento, os animais deverão ser tratados por via parenteral.



4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

A administração deste medicamento veterinário deve ser baseada em testes de sensibilidade da bactéria isolada do animal. Sempre que não for possível, a terapia deve ser baseada na informação local (regional, ao nível da exploração) e epidemiológica sobre a sensibilidade da bactéria alvo.

A administração deste medicamento veterinário para além das instruções contidas no RCMV pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à doxiciclina e diminuir a eficácia do tratamento com tetraciclinas devido à possibilidade de resistência cruzada.

Deve ser dada atenção à melhoria das condições de manejo da exploração nomeadamente manejo da higiene, ventilação e manejo dos suínos, evitando condições de *stress*.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida às tetraciclinas devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Manipular o medicamento veterinário com cuidado para evitar a inalação de partículas de pó e contacto com a pele e os olhos durante a incorporação da pré-mistura medicamentosa no alimento composto, tendo em conta as seguintes recomendações:

- Tomar as medidas adequadas de modo a evitar a formação de poeiras durante a fase de incorporação no alimento composto.
- Deve ser usado equipamento de proteção individual que consiste em uma máscara adequada (contra poeira, descartável, com respirador conforme a norma EN149 ou uma máscara não descartável com respirador de acordo com a norma EN140, com um filtro de acordo com a norma EN143), luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção aprovados ao manusear o medicamento veterinário.
- Evitar o contacto com a pele e olhos. Em caso de exposição, lavar imediatamente as áreas afetadas com água.
- Não fumar, comer ou beber quando se está a manipular o medicamento veterinário.

Após exposição, caso evidencie sintomas como eritema cutâneo deve recorrer ao médico e mostrar-lhe as advertências aqui descritas. O aparecimento de sintomas mais graves como inchaço da face, lábios ou olhos ou dificuldade respiratória, requer cuidados médicos urgentes.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Como para todas as tetraciclinas, podem ocorrer reações alérgicas e de fotossensibilidade. Em tratamentos prolongados podem ocorrer alterações digestivas por disbiose intestinal.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s));
- frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados);
- pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados);
- rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados);



- muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Gestação:

Estudos efetuados em animais de laboratório (rato, coelho) não mostraram evidências de efeitos tóxicos. A segurança do medicamento veterinário não foi demonstrada em porcas gestantes. A administração não é recomendada durante a gestação.

Lactação:

A segurança do medicamento veterinário não foi demonstrada em porcas lactantes. A administração não é recomendada em porcas durante a lactação.

Fertilidade:

Não administrar a animais reprodutores.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A absorção de doxiciclina pode ser reduzida na presença de quantidade elevadas de Ca^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} ou Al^{3+} na dieta. Não administrar em simultâneo com antiácidos, caulino e preparados de ferro e com antibióticos bactericidas como os antibióticos betalactâmicos.

4.9 Posologia e via de administração

Uso na alimentação.

A pré-mistura medicamentosa é administrada diretamente misturada no alimento de acordo com a seguinte dose:

10-12 mg de doxiciclina /kg peso vivo/dia, equivalente a 80-95 mg do produto/kg peso vivo/dia.

O tratamento deve ser efetuado durante 8 dias consecutivos.

A ingestão do alimento medicamentoso depende da condição clínica do animal. Com vista a obter a dosagem correta, a concentração de doxiciclina deve ser ajustada de acordo com a mesma.

A seguinte fórmula pode ser utilizada para calcular a concentração de medicamento necessária:

$$\text{mg do medicamento veterinário por kg de alimento} = \frac{80 - 95 \text{ mg medicamento veterinário /kg p.v. /dia} \times \text{Peso vivo médio (kg) dos animais a tratar}}{\text{Consumo médio diário de alimento por animal (kg)}}$$

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado de forma tão precisa quanto possível para evitar subdosagem.

A taxa de incorporação recomendada no alimento é 2 kg de medicamento veterinário por tonelada de alimento.

A dose necessária deve ser medida com equipamentos calibrados.



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

Não descrita.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suínos de engorda:

Carne e Vísceras: 5 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico. Tetraciclina

Código ATCvet: QJ01AA02.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A doxiciclina é um antibiótico bacteriostático que atua interferindo na síntese proteica bacteriana das espécies suscetíveis.

A doxiciclina é uma tetraciclina semissintética derivada da oxitetraciclina. Atua na subunidade ribossomal 30S da bactéria através de uma ligação reversível. Esta ligação bloqueia a união entre o aminoacil-RNA^t (RNA transferência) e o complexo do RNAm com os ribossomas, impedindo a adição de novos aminoácidos à cadeia peptídica e, conseqüentemente, inibe a síntese proteica.

É ativa contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, particularmente para *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

As concentrações críticas (pontos de rutura) de suscetível (S) ou resistente (R) em µg/ml de tetraciclina (Fonte: CLSI 2008):

	S		R
Estirpes não-estreptocócicas	≤ 4	8	≥ 16

Existem pelo menos dois mecanismos de resistência às tetraciclina. O mecanismo mais importante é devido à uma diminuição da acumulação intracelular da substância. Isto deve-se a uma via de eliminação por efluxo antibacteriano ou devido a uma alteração no transporte, diminuindo a absorção de tetraciclina dependente de energia do exterior da célula. A alteração no transporte é devida a proteínas induzidas que são codificadas por plasmídeos e transposões.

O outro mecanismo é observado pela diminuição da afinidade entre o ribossoma e o complexo tetraciclina- Mg²⁺ devido a mutações no cromossoma.

Existe resistência cruzada entre tetraciclina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A absorção após administração oral é elevada (67%). A ingestão do alimento pode modificar a biodisponibilidade oral da doxiciclina. Em jejum, a biodisponibilidade é 10-15% mais elevada do que quando o animal ingere o alimento.



A doxiciclina é amplamente distribuída pelo organismo devido às suas propriedades físico-químicas, é altamente lipossolúvel. Num estado estável, o volume de distribuição (V_{SS}) é 0.97 L/kg. A doxiciclina alcança os tecidos bem irrigados e os tecidos periféricos. A doxiciclina é concentrada no fígado, rins, osso e intestino. Neste último órgão é devido à doxiciclina apresentar um ciclo entero-hepático. A doxiciclina atinge nos pulmões concentrações superiores às do plasma.

40% é metabolizada e amplamente excretada através das fezes (via biliar e intestinal). A maior parte é excretada sob a forma de conjugados microbiologicamente inativos.

SUÍNOS

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 93% para a doxiciclina em suínos. A AUC_{ss} após administrações orais repetidas no alimento (15 administrações na dose média de 5.9 ± 0.3 mg/kg/12 h) foi 10.92 ± 2.17 µg•h/ml.

Após administração de uma única dose de 10 mg/kg p.v. no alimento, a concentração plasmática máxima foi 1.5 µg/ml e foi alcançada entre 6 a 8 horas após a administração. O tempo de semivida de eliminação plasmática foi de 23.54 h.

Após administração de alimento medicamentoso com 250 mg de doxiciclina/kg de alimento, administrado *ad libitum* por 8 dias consecutivos (taxa de dose de 12mg/kg p.v.), as concentrações plasmáticas máximas e mínimas no estado de equilíbrio ($C_{ss_{min}}$ – $C_{ss_{max}}$) foram de 0.3 e 0.75 µg/ml, respetivamente.

O clearance determinado após administração oral foi de 173 ± 66.5 mL/h.kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Farinha de casca de avelã e amêndoa
Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades principais

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 2 meses.
Prazo de validade quando incorporado no alimento farináceo ou granulado: 1 mês.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Manter os sacos bem fechados para proteger da luz e evitar a contaminação.



6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Papel kraft com 3 camadas com uma camada interior de baixa densidade de polietileno.

Tamanho da embalagem:

Sacos de 25 kg

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

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Polígono Industrial La Borda,
Mas Pujades, 11-12
08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)
Espanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

906/01/15DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 4 de março de 2015.

Data da última renovação: 06 de março de 2020.

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Março de 2020.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTOS E/ OU UTILIZAÇÃO

Devem ser consideradas as orientações oficiais relativas à incorporação de pré-misturas medicamentosas no alimento.

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária

A administrar pelo veterinário ou sob supervisão veterinária.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO



INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO COMBINADOS

KARIDOX 125 mg/g Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos

Sacos de 25 kg

1. Nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e do titular da autorização de fabrico responsável pela libertação do lote, se forem diferentes

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante responsável pela libertação dos lotes:

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.

Polígono Industrial La Borda

Mas Pujades, 11-12

08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)

Espanha

2. Nome do medicamento veterinário

KARIDOX 125 mg/g Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos

Doxiciclina (hiclato)

3. Descrição da(s) substância(s) ativa(s) e outra(s) substância(s)

Cada g contém:

Substância ativa:

Doxiciclina (hiclato)	125,0 mg
(sob forma de hiclato de doxiciclina)	144,2 mg)

Excipientes:

Farinha de avelã e casca de amêndoa

Pó castanho amarelado.

4. Forma farmacêutica

Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso.

Pó castanho amarelado.

5. Dimensão da embalagem

Sacos de 25kg



6. Indicação (indicações)

Tratamento e metafilaxia de pleuropneumonia provocada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à doxiciclina.

A presença de doença na exploração deve ser determinada antes do tratamento.

7. Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade às tetraciclinas ou a algum dos excipientes.

Não administrar em animais com disfunção hepática.

Ver seção “Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos”.

8. Reações adversas

Como para todas as tetraciclinas, podem ocorrer reações alérgicas e de fotossensibilidade.

Em tratamentos prolongados podem ocorrer alterações digestivas por disbiose intestinal.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s));
- frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados);
- pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados);
- rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados);
- muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste rótulo ou outros efeitos mesmo que não mencionados, informe o seu médico veterinário.

Em alternativa, pode comunicar através do Sistema nacional de notificação Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): farmacovigilancia.vet@dgav.pt.

9. Espécies-alvo

Suíños (Suínos de engorda)

10. Dosagem em função da espécie, via(s) e modo de administração

Uso na alimentação.

A pré-mistura medicamentosa é administrada diretamente misturada no alimento de acordo com a seguinte dose:



10-12 mg de doxiciclina /kg peso vivo/dia, equivalente a 80-95 mg do produto/kg peso vivo/dia.

O tratamento deve ser efetuado durante 8 dias consecutivos.

A ingestão do alimento medicamentoso depende da condição clínica do animal. Com vista a obter a dosagem correta, a concentração de doxiciclina deve ser ajustada de acordo com a mesma.

A seguinte fórmula pode ser utilizada para calcular a concentração de medicamento necessária:

$$\text{mg do medicamento veterinário por kg de alimento} = \frac{80 - 95 \text{ mg medicamento veterinário /kg p.v. /dia} \times \text{Peso vivo médio (kg) dos animais a tratar}}{\text{Consumo médio diário de alimento por animal (kg)}}$$

11. Instruções com vista a uma utilização correta

Para assegurar uma dosagem correta o peso corporal deve ser determinado de forma tão precisa quanto possível para evitar subdosagem.

A taxa de incorporação recomendada no alimento é 2 kg de medicamento veterinário por tonelada de alimentos.

A dose necessária deve ser medida com equipamentos calibrados.

12. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:

Suínos de engorda:

Carne e Vísceras: 5 dias.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Manter os sacos bem fechados para proteger da luz e evitar a contaminação.

Não utilizar depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de “EXP”.

A validade refere-se ao último dia do mês.

14. Advertência(s) especial(ais)

Advertências especiais para cada espécie-alvo

A ingestão do alimento medicamentoso por animais pode ser alterada como consequência da doença. Em caso de insuficiente ingestão de alimento, os animais deverão ser tratados por via parenteral.



Precauções especiais para utilização em animais

A administração deste medicamento veterinário deve ser baseada em testes de sensibilidade da bactéria isolada do animal. Sempre que não for possível, a terapia deve ser baseada na informação local (regional, ao nível da exploração) e epidemiológica sobre a sensibilidade da bactéria alvo.

A administração deste medicamento veterinário para além das instruções contidas no RCMV pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à doxiciclina e diminuir a eficácia do tratamento com tetraciclinas devido à possibilidade de resistência cruzada.

Deve ser dada atenção à melhoria das condições de manejo da exploração nomeadamente manejo da higiene, ventilação e manejo dos suínos evitando condições de *stress*.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida às tetraciclinas devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Manipular o medicamento veterinário com cuidado para evitar a inalação de partículas de pó e contacto com a pele e os olhos durante a incorporação da pré-mistura medicamentosa no alimento composto, tendo em conta as seguintes recomendações:

- Tomar as medidas adequadas de modo a evitar a formação de poeiras durante a fase de incorporação no alimento composto.
- Deve ser usado equipamento de proteção individual que consiste em uma máscara adequada (contra poeira, descartável, com respirador conforme a norma EN149 ou uma máscara não descartável com respirador de acordo com a norma EN140, com um filtro de acordo com a norma EN143), luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção aprovados ao manusear o medicamento veterinário.
- Evitar o contacto com a pele e olhos. Em caso de exposição, lavar imediatamente as áreas afetadas com água.
- Não fumar, comer ou beber quando se está a manipular o medicamento veterinário.

Após exposição, caso evidencie sintomas como eritema cutâneo deve recorrer ao médico e mostrar-lhe as advertências aqui descritas. O aparecimento de sintomas mais graves como inchaço da face, lábios ou olhos ou dificuldade respiratória, requer cuidados médicos urgentes.

Gestação

Estudos efetuados em animais de laboratório (rato, coelho) não mostraram evidências de efeitos tóxicos. A segurança do medicamento veterinário não foi demonstrada em porcas gestantes. A administração não é recomendada durante a gestação.

Lactação

A segurança do medicamento veterinário não foi demonstrada em porcas lactantes. A administração não é recomendada em porcas durante a lactação.

Fertilidade

Não administrar a animais reprodutores.



Interações medicamentosas e outras formas de interação

A absorção de doxiciclina pode ser reduzida na presença de quantidade elevadas de Ca^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} ou Al^{3+} na dieta. Não administrar em simultâneo com antiácidos, caulino e preparados de ferro e com antibióticos bactericidas como os antibióticos betalactâmicos.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Não descrita.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

15. Precauções especiais de eliminação do medicamento não utilizado ou dos seus desperdícios, se for caso disso

Os medicamentos não devem ser eliminados através da água ou lixo doméstico.

Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

16. Data da última aprovação do rótulo

Março de 2020.

17. Outras informações

Tamanho da embalagem:

Sacos de 25 kg

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

18. Menção “Exclusivamente para uso veterinário” e condições ou restrições relativas ao fornecimento e à utilização, se for caso disso

USO VETERINÁRIO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

A administrar pelo veterinário ou sob supervisão veterinária.

Devem ser consideradas as orientações oficiais relativas à incorporação de pré-misturas medicamentosas no alimento.

19. MENÇÃO “MANter FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”
--

Manter fora da vista e do alcance das crianças.



20. Prazo de validade

EXP. {mês/ano}

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 2 meses.

Prazo de validade após incorporação no alimento: 1 mês.

Após a primeira abertura, administrar até:

21. Número(s) da autorização de introdução no mercado

906/01/15DFVPT

22. Número do lote de fabrico

Lote {número}