

Παράρτημα Ι

Όνομασία, φαρμακοτεχνική μορφή, περιεκτικότητα φαρμακευτικού προϊόντος, ζώικα είδη, οδοί χορήγησης και κατοχος αδειας κυκλοφορίας ή αιτών

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος αδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	INN Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος
	Επωνυμία & διεύθυνση				
Βέλγιο	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ Χ'ΩΡΕΣ	Doxycycline 50% Dopharma	Δοξυκυκλίνη hyclate 500 mg/g	Υδατοδιάλυτα Σκόνη	Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι, χοίροι, μη ωτόκεες όρνιθες
Βουλγαρία	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ Χ'ΩΡΕΣ	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Υδατοδιάλυτα Σκόνη	Μόσχοι, χοίροι, πουλερικά
Δανία	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ Χ'ΩΡΕΣ	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Υδατοδιάλυτα Σκόνη	Χοίροι
Ελλάδα	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ Χ'ΩΡΕΣ	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Υδατοδιάλυτα Σκόνη	Τα κοτόπουλα (κοτόπουλα πάχυνσης), μόσχοι, χοίροι
Ουγγαρία	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ Χ'ΩΡΕΣ	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι, χοίροι, όρνιθες
Λιθουανία	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ Χ'ΩΡΕΣ	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Μόσχοι, χοίροι, πουλερικά

Κάτω Χώρες	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Σκόνη για χορήγηση στο πόσιμο νερό	Μη ωτόκες όρνιθες
Πολωνία	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Υδατοδιάλυτα Σκόνη	Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι, όρνιθες, χοίροι
Πορτογαλία	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Υδατοδιάλυτα Σκόνη	Βοοειδή (μόσχοι), χοίρους, τα πτηνά
Ρουμανία	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ΚΑΤΩ ΧΩΡΕΣ	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Υδατοδιάλυτα Σκόνη	Πουλερικά (Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ωτόκα πουλιά που γεννούν αυγά για κατανάλωση από τον άνθρωπο), μόσχοι, χοίροι

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Doxycycline 50% WSP και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα I)

1. Εισαγωγή

Το Doxycycline 50% WSP και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι κόνις για χρήση με πόσιμο νερό, η οποία περιέχει τη δραστική ουσία δοξυκυκλίνη υπό μορφή άλατος υκλάτης 500 mg/g. Η δοξυκυκλίνη είναι ημισυνθετικό αντιβιοτικό τετρακυκλίνης. Οι τετρακυκλίνες έχουν ευρύ φάσμα δράσης και αναστέλλουν τα θετικά και αρνητικά κατά Gram βακτήρια, τα μυκοπλάσματα, τα χλαμύδια, τις ρικέτσιες και ορισμένα πρωτόζωα.

Λόγω των αποκλιουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Doxycycline 50 % WSP και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, το ζήτημα παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP), δυνάμει του άρθρου 34 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, με σκοπό να εξομαλυνθούν οι αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) σε ολόκληρη την ΕΕ.

Οι βασικές παράγραφοι των υφιστάμενων ΠΧΠ στις οποίες παρατηρείται έλλειψη εναρμόνισης είναι οι ακόλουθες:

- Είδη ζώων
- Ενδείξεις
- Δοσολογία
- Χρόνοι αναμονής.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Πουλερικά

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) που να αφορούν ειδικά τα απομονωθέντα παθογόνα-στόχους από πουλερικά. Η μελέτη φαρμακοκινητικής κατέδειξε ότι όταν το Doxycycline 50% WSP χορηγείται σε πόσιμο νερό σε κρεατοπαραγωγά ορνίθια σε δόση 25 mg δοξυκυκλίνης (υπό μορφή άλατος) υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ημέρες, η σταθερή κατάσταση της συγκέντρωσης δοξυκυκλίνης 2 mg/ml στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 6 ώρες. Τα δεδομένα από τη μελέτη Goren, 1983¹, σχετικά με την *in vitro* ευαισθησία των απομονωθέντων παθογόνων από πουλερικά, κατά το χρονικό διάστημα 1978-1981 κατέδειξαν ότι, κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, η ευαισθησία του *P. multocida* ήταν άνω του 70%, αλλά για το *E. coli* κυμαινόταν από 4 έως 34%. Μια μελέτη εξέτασε την ασφάλεια του Doxycycline 50% WSP χορηγούμενου σε δόσεις 0, 25 και 75 mg δοξυκυκλίνης (υπό μορφή άλατος) υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ημέρες. Δεν ανιχνεύθηκαν ανωμαλίες σχετικά με την υγεία.

Σε δύο βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρεται ότι η δοξυκυκλίνη σε δόση 50 mg ανά λίτρο πόσιμου νερού επί 3 - 5 ημέρες ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία τεχνητών λοιμώξεων με *E. coli* (George, 1977²) και *E. coli* και *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). Στη μελέτη Goren, 1988⁴ χρησιμοποιήθηκε

¹ Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

² George et al, Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

τεχνητή λοίμωξη με *E. coli* με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση 1 µg/ml και καταδείχθηκε δοσοεξαρτώμενη θεραπευτική επίδραση. Στις ομάδες που έλαβαν δοξυκυκλίνη σε δόσεις από 96 έως 196 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα παρατηρήθηκε μέτρια έως καλή επίδραση με συγκεντρώσεις στο πλάσμα που κυμαίνονταν από 1,7 έως 3,6 µg/ml. Υποβλήθηκε μελέτη ορθής κλινικής πρακτικής υπό τις συνθήκες πραγματικές συνθήκες, η οποία εξέτασε την αποτελεσματικότητα του Doxycycline 50% WSP στη θεραπεία φυσικών εξάρσεων κολιβακίωσης σε 5 αγροκτήματα στις Κάτω Χώρες το 1998. Η μελέτη αυτή ήταν μια μη ελεγχόμενη μελέτη, ενώ οι εγκαταστάσεις στέγασης των πουλερικών στις οποίες τα στελέχη *E. coli* δεν εμφάνισαν ευαισθησία στη δοξυκυκλίνη στο πλαίσιο των *in vitro* δοκιμών αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας, η δοξυκυκλίνη (υπό μορφή άλατος) υκλάτης σε δόση 25 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα σε πόσιμο νερό επί 3 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη θνησιμότητα και εξάλειψη των κλινικών ενδείξεων σε όλα τα αγροκτήματα, πλην ενός. Η μελέτη τόνισε τη σπουδαιότητα της δοκιμής ευαισθησίας πριν από τη θεραπεία με δοξυκυκλίνη.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα σχετικά με τις λοιμώξεις από *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* και *Clostridia spp.*

Στο πλαίσιο της πρόσφατης παραπομπής δυνάμει του άρθρου 35 έχουν επαναξιολογηθεί κατά τα τελευταία 5 έτη τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης (περίληψη των εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας) από τη χρήση του προϊόντος σε ορνίθια για όλες τις περιεκτικότητες υδατοδιαλυτών κόνεων και πόσιμων διαλυμάτων που περιέχουν δοξυκυκλίνη υπό μορφή άλατος υκλάτης για χρήση σε πουλερικά μέσω του πόσιμου νερού (EMEA/V/A/047). Κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου, δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε ορνίθια, ούτε αναφορές για πιθανή μείωση της αναμενόμενης αποτελεσματικότητας.

Από τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων στο κρέας των ορνιθίων, όταν στα ορνίθια χορηγούνται 25 mg δοξυκυκλίνης υπό μορφή άλατος υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ημέρες προκύπτει χρόνος αναμονής 5 ημερών.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα σε σχέση με άλλα είδη πουλερικών πέραν των ορνιθίων.

Χοίροι

Υποβλήθηκαν δεδομένα ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) από τη βιβλιογραφία σχετικά με παθογόνα της αναπνευστικής οδού χοίρων απομονωθέντα από κλινικές περιπτώσεις στις Κάτω Χώρες (Pijpers, 1990⁵). Οι τιμές MIC90 κυμαίνονταν από 0,03 µg/ml για *Mycoplasma hyorhneumoniae* έως 0,5 µg/ml για *P. multocida*. Μια μελέτη προσδιορισμού δόσης που διενεργήθηκε από τον Pijpers, 1990b⁶, διερεύνησε την προφυλακτική επίδραση της χορηγούμενης στην τροφή δοξυκυκλίνης κατά της τεχνητής λοίμωξης με *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Σε αυτήν τη μελέτη, η δοξυκυκλίνη σε δόσεις 16, 7,5 και 3,6 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη νόσων σε 6/6, 5/6 και 1/6 χοίρους, αντίστοιχα. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοξυκυκλίνη σε δόση 16 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα, τα επίπεδα στο πλάσμα κυμαίνονταν από 1,28 έως 1,83 µg/ml και υπερέβαιναν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του στελέχους τεχνητής λοίμωξης (1 µg/ml). Μια μελέτη φαρμακοκινητικής και

³ Migaki et al, Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

⁴ Goren et al, Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988)

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990)

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990)

καταλοίπων κατέδειξε ότι με την ημερήσια δόση των 10 mg υδροχλωρικής δοξυκυκλίνης/kg σωματικού βάρους, η συγκέντρωση της δοξυκυκλίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση διαμορφώθηκε σε 0,4 µg/ml εντός 3 ημερών. Η μελέτη Rijpers, 1990, προσδιόρισε τη συγκέντρωση της δοξυκυκλίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από τη χορήγηση της ουσίας από το στόμα μέσω της τροφής σε δόσεις 7, 13 και 26 mg/kg/σωματικού βάρους, δύο φορές την ημέρα. Τα επίπεδα δοξυκυκλίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση κυμαίνονταν από 0,37 – 0,89 µg/ml (με δόση 7 mg/kg σωματικού βάρους), 0,7 έως 1,14 µg/ml (με δόση 13 mg/kg σωματικού βάρους) και 1,62 έως 3,18 µg/ml (με δόση 26 mg/kg σωματικού βάρους). Οι πληροφορίες από τη μελέτη ARBAO-II⁷ σχετικά με την εμφάνιση αντιμικροβιακής ανθεκτικότητας μεταξύ των βακτηρίων που προκαλούν λοιμώξεις σε χοίρους στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το 2002-2004, παρότι δεν υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατέδειξαν επίπεδα ανθεκτικότητας των *Actinobacillus pleuropneumoniae* σε τετρακυκλίνες σε ποσοστό 0 έως 46,0% και των *Strep. suis* σε ποσοστό 48,0 έως 92,0%. Αυτό το επίπεδο ανθεκτικότητας δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στη δοξυκυκλίνη, γεγονός που έγινε αποδεκτό. Μια μελέτη διερεύνησε την ασφάλεια του Doxycycline 50% WSP σε δόσεις 0, 10, 50 και 150 mg δοξυκυκλίνης (υπό μορφή άλατος) υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 10 ημέρες. Η χορήγηση δόσεων έως και 5 φορές μεγαλύτερων από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση ήταν καλώς ανεκτή.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα προς στήριξη της χρήσης του Doxycycline 50% WSP για τη θεραπεία της ατροφικής ρινίτιδας ή της βρογχοπνευμονίας.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα δοκιμών υπό πραγματικές συνθήκες προς στήριξη της χρήσης του προϊόντος σε χοίρους.

Έχουν υποβληθεί δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης [περίληψη των εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ)] από τη χρήση του προϊόντος σε χοίρους κατά τα 5 τελευταία έτη. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε χοίρους, ούτε αναφορές για πιθανή μείωση της αναμενόμενης αποτελεσματικότητας.

Τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης καταλοίπων στο κρέας των χοίρων συνηγορούν υπέρ χρόνου αναμονής 8 ημερών όταν στους χοίρους χορηγούνται 10 mg δοξυκυκλίνης υπό μορφή άλατος υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 8 ημέρες.

Μόσχοι

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) που να αφορούν ειδικά τα απομονωθέντα παθογόνα-στόχους από μόσχους. Μια μελέτη φαρμακοκινητικής και καταλοίπων κατέδειξε ότι με την ημερήσια δόση των 10 mg υδροχλωρικής δοξυκυκλίνης/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά την ημέρα σε υποκατάστατο γάλακτος επί 5 ημέρες, η C_{max} παρατηρήθηκε εντός 2-3 ημερών με μέση τιμή 2,2 έως 2,5 µg/ml. Στη μελέτη Meijer, 1993⁸, μετά από τη χορήγηση δοξυκυκλίνης (υπό μορφή άλατος) υκλάτης σε δόση 5 mg/kg σωματικού βάρους/δύο φορές την ημέρα σε υποκατάστατο γάλακτος επί 5 ημέρες σε ανώριμα βοοειδή (πριν από την έναρξη του μηρυκασμού), οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονταν από 1,0 έως 2,3 µg/ml. Οι Kremer,

⁷ The ARBAO-II study, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

⁸ Meijer et al. Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves, Vet. Quart. 15 (1)1 1-5 (1993)

1988⁹ και Hartman, 1993¹⁰ & 1994¹¹ κατέδειξαν υψηλά επίπεδα ανθεκτικότητας σε *Pasteurella spp* που απομονώθηκαν από μόσχους σφαγής στις Κάτω Χώρες. Μια μελέτη κατέδειξε ότι το Doxycycline hyclaat 50% ήταν καλώς ανεκτό χορηγούμενο στη συνιστώμενη δόση των 5 mg δοξυκυκλίνης (υπό μορφή άλατος) υκλάτης/kg σωματικού βάρους/δύο φορές την ημέρα για χρονικό διάστημα δύο φορές μεγαλύτερο από τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας (ήτοι για 10 ημέρες). Ωστόσο, η χορήγηση δόσεων 5 και 10 φορές μεγαλύτερων από τη συνιστώμενη δόση δεν ήταν καλώς ανεκτή και τα ζώα εμφάνισαν ανορεξία, διάρροια και αποδεικτικά στοιχεία νεφρικής ανεπάρκειας που οδήγησαν στην ευθανασία.

Μια περίληψη δεδομένων δοκιμών υπό πραγματικές συνθήκες (Van Gool, 1986¹²) παρείχε αποδείξεις αποτελεσματικότητας σχετικά με το Ronaxan P.S. 5% [δοξυκυκλίνη (υπό μορφή άλατος) υκλάτης] χορηγούμενο σε υποκατάστατο γάλακτος σε δόση 10 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 4 - 6 ημέρες για τη θεραπεία μόσχων που πάσχουν από πνευμονία προκαλούμενη από *Mycoplasma* και *Past. haemolytica*. Η θεραπεία κρίθηκε αποτελεσματική σε ποσοστό 98% των μόσχων που έλαβαν Ronaxan (n=361) σε σύγκριση με το 85% των μόσχων που έλαβαν θεραπεία με αντιμικροβιακά προϊόντα αναφοράς (n=174). Η μελέτη Kuttler, 1978¹³ κατέδειξε ότι η δοξυκυκλίνη ήταν αποτελεσματική στον περιορισμό της αναπλάσμωσης σε μόσχους που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και έχουν προσβληθεί από *Anaplasma marginale*.

Δεν υποβλήθηκαν κλινικά δεδομένα ή δεδομένα υπό πραγματικές συνθήκες προς στήριξη της χρήσης του προϊόντος για τη θεραπεία της πλευροπνευμονίας (*Histophilus somni*) ή της βρογχοπνευμονίας από *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* ή *Arcanobacterium pyogenes*.

Τα διαθέσιμα δεδομένα μείωσης καταλοίπων στο κρέας των μόσχων συνηγορούν υπέρ χρόνου αναμονής 7 ημερών όταν στους μόσχους χορηγούνται 5 mg δοξυκυκλίνης υπό μορφή άλατος υκλάτης/kg σωματικού βάρους, δύο φορές την ημέρα επί 5 ημέρες.

Υποβλήθηκαν δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης [περίληψη των εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ)] από τη χρήση του προϊόντος σε μόσχους κατά την τελευταία πενταετία. Κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε μόσχους, ούτε υπάρχουν αναφορές για πιθανή μείωση της αναμενόμενης αποτελεσματικότητας.

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

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

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

¹² 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)

¹³ Kuttler et al, *Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves*, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους -κινδύνου

Αξιολόγηση οφέλους

Ορνίθια

Καθώς δεν έχουν υποβληθεί δεδομένα για άλλα είδη πουλερικών πέραν των ορνιθίων, συμφωνήθηκε ότι τα είδη ζώων πρέπει να περιοριστούν σε «ορνίθια», σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία έχει χορηγηθεί ή εκκρεμεί η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο προϊόν. Σύμφωνα με την πρόσφατη παραπομπή δυνάμει του άρθρου 35, για όλες τις περιεκτικότητες υδατοδιαλυτών κόνεων και πόσιμων διαλυμάτων που περιέχουν δοξυκυκλίνη υπό μορφή άλατος υκλάτης, για χρήση σε πουλερικά μέσω του πόσιμου νερού (EMEA/V/A/047), έχουν συμφωνηθεί οι ακόλουθες ενδείξεις:

- Λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού προκαλούμενες από *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* και *Bordetella avium*.
- Εντερίτιδα που προκαλείται από *Clostridium perfringens* και *Clostridium colinum*.

Τα δεδομένα για ορισμένες ενδείξεις ήταν ελλιπή. Ωστόσο, τη στιγμή της παραπομπής δυνάμει του άρθρου 35, δεν υπήρχαν τεκμηριωμένες ενδείξεις πιθανής έλλειψης της αναμενόμενης αποτελεσματικότητας των προϊόντων δοξυκυκλίνης στα ορνίθια. Ελλείπει δεδομένων στήριξης του δοσολογικού σχήματος για λοιμώξεις πέραν της κολιβακίλωσης, το εναρμονισμένο δοσολογικό σχήμα των 25 mg δοξυκυκλίνης (υπό μορφή άλατος) υκλάτης/kg σωματικού βάρους επί 3 έως 5 ημέρες, για όλες τις ενδείξεις μπορεί να γίνει αποδεκτό, καθώς αποτελεί την υψηλότερη δόση εντός του εύρους δόσεων που έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς να θέτει κίνδυνο για την ασφάλεια.

Από τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων στο κρέας των ορνιθίων, όταν στα ορνίθια χορηγούνται 25 mg δοξυκυκλίνης υπό μορφή άλατος υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ημέρες, προκύπτει χρόνος αναμονής 5 ημερών.

Χοίροι

Καθώς οι χοίροι αποτελούν είδος στόχο σε όλες τις υφιστάμενες ΠΧΠ (εκτός από τις Κάτω Χώρες) συμφωνήθηκε να γίνει αποδεκτό στις εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος το είδος ζώων «χοίροι». Δεν έχουν παρατηρηθεί μείζονες αποκλίσεις μεταξύ των κρατών μελών στις ακόλουθες ενδείξεις:

- Ατροφική ρινίτιδα προκαλούμενη από *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*
- Βρογχοπνευμονία προκαλούμενη από *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* και *Mycoplasma hyorhinis*
- Πλευροπνευμονία προκαλούμενη από *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Τα κλινικά δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη της χρήσης του προϊόντος για τη θεραπεία πλευροπνευμονίας προκαλούμενης από *A. pleuropneumoniae* ήταν περιορισμένα και δεν υποβλήθηκαν κλινικά δεδομένα ή δεδομένα υπό πραγματικές συνθήκες για τη στήριξη της χρήσης δοξυκυκλίνης στη θεραπεία ατροφικής ρινίτιδας ή βρογχοπνευμονίας σε χοίρους. Όσον αφορά το δοσολογικό σχήμα των 10 mg δοξυκυκλίνης υπό μορφή άλατος υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 3 έως 5 ημέρες, δεν υπήρξε σαφής διαφωνία μεταξύ των κρατών μελών. Παρότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν υποδηλώνουν ότι η συγκεκριμένη δόση ενδέχεται να μην είναι η βέλτιστη, ενώ παράλληλα υπάρχουν πρόσφατες βιβλιογραφικές αποδείξεις εμφάνισης ανθεκτικότητας των παθογόνων του αναπνευστικού χοίρων στις τετρακυκλίνες, δεν υπήρχαν σαφείς αποδείξεις στις οποίες να στηριχθεί η επανεξέταση της σχέσης δόσης/ενδείξεων. Η περίληψη των δεδομένων της ΕΠΠΑ δεν κατέδειξε καμία ανησυχία ή πιθανή έλλειψη αναμενόμενης αποτελεσματικότητας για τη συγκεκριμένη ένδειξη ή διάρκεια χορήγησης της δόσης.

Από τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων στο κρέας των χοίρων, όταν στους χοίρους χορηγούνται 10 mg δοξυκυκλίνης υπό μορφή άλατος υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ημέρες, προκύπτει χρόνος αναμονής 8 ημερών.

Μόσχοι

Οι μόσχοι αποτελούν είδος στόχο σε όλες τις υφιστάμενες ΠΧΠ (εκτός από τις Κάτω Χώρες). Συμφωνήθηκε ότι στις εναρμονισμένες πληροφορίες του προϊόντος το είδος ζώων πρέπει να οριστεί ως «μόσχοι πριν από την έναρξη του μηρυκασμού». Δεν έχουν παρατηρηθεί αποκλίσεις μεταξύ των κρατών μελών στις ακόλουθες ενδείξεις:

- Βρογχοπνευμονία και πνευμονία προκαλούμενη από *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma spp.*

Παρουσιάστηκαν ορισμένα δεδομένα υπό πραγματικές συνθήκες προς στήριξη της χρήσης του προϊόντος στη θεραπεία της πνευμονίας που προκαλείται από *Mycoplasma* και *P. haemolytica* σε μόσχους, ενώ δεν υποβλήθηκαν κλινικά δεδομένα ή δεδομένα υπό πραγματικές συνθήκες προς στήριξη της χρήσης του προϊόντος στη θεραπεία της πνευμονίας (*H. somni*) ή της βρογχοπνευμονίας που προκαλείται από *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* ή *A. pyogenes*. Η περιλήψη των δεδομένων της ΕΠΠΑ δεν κατέδειξε καμία ανησυχία περί ασφάλειας ούτε πιθανή έλλειψη αναμενόμενης αποτελεσματικότητας για τη συγκεκριμένη ένδειξη ή διάρκεια χορήγησης της δόσης. Λαμβάνοντας υπόψη όλους τους παράγοντες, δεν υπήρξαν επαρκείς αποδείξεις για την αιτιολόγηση μεταβολής της δόσης ή του δοσολογικού σχήματος.

Από τα δεδομένα μείωσης των καταλοίπων στο κρέας των μόσχων, όταν στους μόσχους χορηγούνται 5 mg δοξυκυκλίνης υπό μορφή άλατος υκλάτης/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ημέρες, προκύπτει χρόνος αναμονής 7 ημερών.

Αξιολόγηση κινδύνου

Σύμφωνα με τα κριτήρια της ΠΟΥ το 2007, η δοξυκυκλίνη έχει ταξινομηθεί ως «ύψιστης σημασίας αντιμικροβιακό» για ανθρώπινη χρήση και ως «κρίσιμης σημασίας αντιμικροβιακό» για κτηνιατρική χρήση. Στην ιατρική, η δοξυκυκλίνη αποτελεί τη θεραπεία επιλογής της οξείας τραχειοβρογχίτιδας, της οξείας βρογχίτιδας και της οξείας βρογχιολίτιδας που προκαλούνται από πρωτοπαθείς βακτηριακές λοιμώξεις (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) και βακτηριακές υπερλοιμώξεις *Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). Η τροφιμογενής, τόσο η άμεση όσο και η περιβαλλοντική μετάδοση ανθεκτικών μικροοργανισμών (καθοριστικοί παράγοντες ανθεκτικότητας) πρέπει να θεωρείται κίνδυνος σχετιζόμενος με τη χρήση του προϊόντος, παρά το γεγονός ότι η ποσοτικοποίηση της μετάδοσης ζωνοσογόνων παραγόντων και της οριζόντιας μετάδοσης γονιδίων ανθεκτικότητας μεταξύ ζωικών και ανθρώπινων βακτηρίων είναι εξαιρετικά δύσκολη *in vivo* (F. J. Angulo et al., 2004)¹⁴. Κατά τη στιγμή της παραπομπής δυνάμει του άρθρου 35 για υδατοδιαλυτές κόνεις και πόσιμα διαλύματα που περιέχουν δοξυκυκλίνη υπό μορφή άλατος υκλάτης διαπιστώθηκε υψηλό ποσοστό ανθεκτικότητας του απομονωθέντος από ορνίθια *E. coli* στις τετρακυκλίνες (De Jong et al, 2009)¹⁵. Επίσης, έχουν καταγραφεί υψηλά επίπεδα ανθεκτικότητας των παθογόνων του αναπνευστικού των χοίρων σε τετρακυκλίνες (ARBAO-II study, 2008)⁷. Για να διασφαλιστεί η αποτελεσματική και ασφαλής χρήση του προϊόντος υπό πραγματικές συνθήκες απαιτείται ο κατάλληλος ορισμός των ενδείξεων με σαφείς πληροφορίες προς τους χρήστες του προϊόντος σχετικά με την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα και την κατάλληλη δοσολογία για τις ενδείξεις.

¹⁴ F. J. Angulo et al., Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance, J. Vet. Med.. 51: 374 – 379

¹⁵ De Jong et al.: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals. J Antimicrob. Chemotherapy 63, 733-744,2009

Σε ορισμένες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στον φάκελο, τα δεδομένα σχετικά με τους μόσχους που παρουσιάστηκαν προς στήριξη των κλινικών δεδομένων αφορούν μόσχους πριν από την έναρξη του μηρυκασμού, με μη σαφή ωριμότητα της μεγάλης κοιλίας. Λαμβάνοντας υπόψη τις αλλαγές στις βασικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του προϊόντος σε μη μηρυκαστικούς μόσχους έναντι των μηρυκαστικών, καθώς και το γεγονός ότι δεν υπάρχει σαφές περιθώριο ασφάλειας το οποίο να επιτρέπει ενδεχομένως την επανεξέταση της ημερήσιας δόσης σε μόσχους, το είδος ζώων πρέπει να ορισθεί σαφώς σε «μόσχοι πριν από την έναρξη του μηρυκασμού».

Δεν διατυπώθηκαν προτάσεις για μεταβολή του δοσολογικού σχήματος σε ορνίθια, χοίρους και μόσχους και, συνεπώς, το περιβάλλον δεν θα επιβαρυνθεί περαιτέρω λόγω έκθεσης στη δοξουκυκλίνη. Η χρήση του προϊόντος σύμφωνα με τις προτεινόμενες οδηγίες δεν αναμένεται να θέσει κίνδυνο για το περιβάλλον.

Διαχείριση κινδύνου ή μέτρα περιορισμού του κινδύνου

Οι προφυλάξεις για τον περιορισμό της ανάπτυξης ανθεκτικότητας που εισηγήθηκε η CVMP, σύμφωνα με την παραπομπή δυνάμει του άρθρου 35, συμπεριλήφθηκαν στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ. Οι προειδοποιήσεις αυτές διευρύνθηκαν προκειμένου να ληφθεί υπόψη η ανθεκτικότητα στις τετρακυκλίνες που διαπιστώθηκε σε στελέχη που απομονώθηκαν από χοίρους και μόσχους. Στην ΠΧΠ προστέθηκαν συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς ανθεκτικότητας στις τετρακυκλίνες εν γένει.

Για τη διασφάλιση της βέλτιστης βιοδιαθεσιμότητας υπό πραγματικές συνθήκες, συμπεριλήφθηκε προειδοποίηση στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ σχετικά με τη δυνατότητα της δοξουκυκλίνης να σχηματίζει κατιόντα χηλικών ενώσεων.

Όταν η δοξουκυκλίνη υπό μορφή άλατος υκλάτης χορηγείται σε ορνίθια σε δόση 25 mg /kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ημέρες, σε χοίρους σε δόση 10 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 5 ημέρες και σε μόσχους σε δόση 5 mg/kg σωματικού βάρους δύο φορές την ημέρα επί 5 ημέρες, οι χρόνοι αναμονής των 5, 8 και 7 ημερών αντίστοιχα διασφαλίζουν την ασφάλεια των καταναλωτών.

Για τη διασφάλιση της χρήσης του προϊόντος αποκλειστικά σε νεαρούς μόσχους πριν από την έναρξη του μηρυκασμού, τα είδη ζώων έχουν επικαιροποιηθεί με τη διατύπωση «μόσχοι πριν από την έναρξη του μηρυκασμού».

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Αν και είναι σαφές ότι τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα προς στήριξη πολλών εκ των προτεινόμενων ενδείξεων του προϊόντος είναι αρκετά περιορισμένα, η χρήση του προϊόντος θεωρείται «καθιερωμένη».

Επιπλέον, από τη φαρμακοεπαγρύπνηση δεν προκύπτουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι τα δοσολογικά σχήματα για τα ορνίθια, τους χοίρους ή τους μόσχους πριν από την έναρξη του μηρυκασμού ενέχουν σοβαρό κίνδυνο και, ως εκ τούτου, τα σχήματα αυτά μπορούν να διατηρηθούν.

Λόγω των ελλείψεων των υφιστάμενων δεδομένων, η ένδειξη διατυπώθηκε με περισσότερη σαφήνεια και ενισχύθηκαν οι προειδοποιήσεις στην ΠΧΠ, καθώς και οι συμβουλές σχετικά με την αντιμικροβιακή ανθεκτικότητα.

Το τελικό πόρισμα σχετικά με τη σχέση οφέλους/ κινδύνου για τη χρήση του προϊόντος παραμένει θετικό.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι:

- η CVMP έλαβε υπόψη ότι σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η CVMP επανεξέτασε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ και έλαβε υπόψη το σύνολο των υποβληθέντων δεδομένων,

η CHMP εισηγείται για το Doxycycline 50% WSP και τις εμπορικές του ονομασίες (βλ. *Παράρτημα I*) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και
στοιχειώδης, συσκευασία**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ανά γραμμάριο:

Δραστικό συστατικό:
Δοξυκυκλίνη hyclate: 500 mg
(ισοδύναμη με 433 mg δοξυκυκλίνης)

Έκδοχα:
Βλ. πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα.
Ελαφρά κιτρινωπή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Προ-μηρυκαστικοί μύσχοι, χοίροι, όρνιθες.

4.2 Ενδείξεις για τη χρήση, προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού και της πεπτικής οδού, οι οποίες έχουν προκληθεί από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη δοξυκυκλίνη.

Προ-μηρυκαστικοί μύσχοι:

- Βρογχοπνευμονία και πλευροπνευμονία που προκαλείται από *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma spp.*

Χοίροι:

- Ατροφική ρινίτιδα που προκαλείται από *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*,
- Βρογχοπνευμονία που προκαλείται από *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* και *Mycoplasma hyorhinis*,
- Πλευροπνευμονία που προκαλείται από *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Όρνιθες:

- Λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού που προκαλούνται από *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* και *Bordetella avium*,
- Εντερίτιδα που προκαλείται από *Clostridium perfringens* και *Clostridium colinum*.

4.3 Αντενδείξεις

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας σε τετρακυκλίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχά τους.

Να μη χορηγείται σε ζώα με σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις <για κάθε είδος ζώου>

Καμία.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Λόγω της μεταβλητότητας (χρονική, γεωγραφική) της ευαισθησίας των βακτηρίων προς τη δοξυκυκλίνη, προτείνεται ιδιαίτερος βακτηριολογική δειγματοληψία και δοκιμή ευαισθησίας μικροοργανισμών από ασθενή ζώα που εκτρέφονται σε αγροκτήματα.

Έχει καταγραφεί υψηλό ποσοστό ανθεκτικότητας του *E. coli*, απομονωμένο από όρνιθες, σε τετρακυκλίνες. Συνεπώς, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που έχουν προκληθεί από *E. coli* μόνο μετά τη διενέργεια δοκιμής ευαισθησίας. Έχει επίσης αναφερθεί ανθεκτικότητα σε τετρακυκλίνες σε αναπνευστικά παθογόνα χοίρων (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) και παθογόνα μόσχων (*Pasteurella spp*) σε κάποιες χώρες της Ε.Ε.

Καθώς ενδέχεται να μην μπορεί να επιτευχθεί εξάλειψη των παθογόνων-στόχους, για το λόγο αυτό η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συνδυαστεί με ορθές πρακτικές διαχείρισης, π.χ., ορθή υγιεινή, κατάλληλο αερισμό, μη καταχρηστική κτηνοτροφία.

«Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα»

Κατά το χειρισμό του προϊόντος, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με την επιδερμίδα και η εισπνοή, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο ευαισθητοποίησης και δερματίτιδα εξ επαφής. Για το σκοπό αυτό φοράτε γάντια και προστατευτική μάσκα.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Καμία γνωστή.

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Κύηση και γαλουχία:

Λόγω της εναπόθεσης δοξυκυκλίνης σε νεοσχηματισμένο οστίτη ιστό, η χρήση του προϊόντος πρέπει να περιορίζεται κατά την κύηση και τη γαλουχία.

4.8 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Να μη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά, όπως πενικιλίνη και κεφαλοσπορίνες.

Οι τετρακυκλίνες μπορούν να προκαλέσουν χηλικές ενώσεις κατιόντων (π.χ. Mg, Mn, Fe και Al) και αυτό δύναται να οδηγήσει σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πρέπει να χορηγείται από το στόμα μέσω του υποκατάστατου γάλακτος και/ή του πόσιμου νερού.

Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι:	10 mg δοξυκυκλίνη hyclate /kg βάρος σώματος / ημέρα, αντιστοιχεί σε 20 mg προϊόντος ανά kg βάρους σώματος, για 3-5 συναπτές ημέρες, 2 φορές την ημέρα.
Χοίροι:	10 mg δοξυκυκλίνη hyclate /kg βάρος σώματος / ημέρα, αντιστοιχεί σε 20 mg προϊόντος ανά kg βάρους σώματος, για 3-5 συναπτές ημέρες.
Όρνιθες:	25 mg δοξυκυκλίνη hyclate /kg βάρος σώματος / ημέρα, αντιστοιχεί σε 50 mg προϊόντος ανά kg βάρους σώματος, για 3-5 συναπτές ημέρες.

Γενικά, έχουν αναφερθεί τέσσερις μηχανισμοί αντοχής που έχουν προσληφθεί από μικροοργανισμούς εναντίον τετρακυκλινών: Η μειωμένη συγκέντρωση τετρακυκλινών (μειωμένη διαπερατότητα του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος και ενεργή αποβολή), προστασία πρωτεϊνών του βακτηριακού ριβοσώματος, ενζυματική αδρανοποίηση του αντιβιοτικού και μεταλλάξεις rRNA (αποτρέποντας τη δέσμευση τετρακυκλίνης στο ριβόσωμα). Η αντοχή στην τετρακυκλίνη επιτυγχάνεται συνήθως μέσω πλασμίδιων ή άλλων κινητών στοιχείων (π.χ. transposons σύζευξης). Έχει επίσης αναφερθεί διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ τετρακυκλινών. Λόγω της μεγαλύτερης λιποδιαλυτότητας και της μεγαλύτερης ευκολίας να διαπερνά κυτταρικές μεμβράνες (σε σύγκριση με την τετρακυκλίνη), η δοξυκυκλίνη διατηρεί συγκεκριμένο βαθμό αποτελεσματικότητας ενάντια σε μικροοργανισμούς οι οποίοι έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στις τετρακυκλίνες.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Η δοξυκυκλίνη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως από το έντερο. Η παρουσία τροφής στο έντερο δεν έχει κάποια επίδραση στην πραγματική απορρόφηση της δοξυκυκλίνης. Η κατανομή της δοξυκυκλίνης και η διείσδυση της δοξυκυκλίνης μέσω των περισσότερων ιστών του σώματος είναι καλή.

Μετά την απορρόφηση, οι τετρακυκλίνες δύσκολα μεταβολίζονται. Σε αντίθεση με άλλες τετρακυκλίνες, η δοξυκυκλίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων.

Μόσχοι

Έπειτα από δοσολογία 10 mg/kg/ημέρα για 5 ημέρες, βρέθηκε μέσος χρόνος εξάλειψης από 15 έως 28 ώρες. Το επίπεδο πλάσματος δοξυκυκλίνης έφτασε μέσο όρο 2,2 έως 2,5 μg/ml.

Χοίροι

Στους χοίρους, δεν βρέθηκε συγκέντρωση δοξυκυκλίνης στο πλάσμα έπειτα από θεραπεία μέσω του πόσιμου νερού. Βρέθηκαν μέσες τιμές πλάσματος $0,44 \pm 0,12$ μg/ml έπειτα από 3 ημέρες φαρμακευτικής αγωγής με μέση δόση 10 mg/kg.

Πτηνά

Επετεύχθη σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων πλάσματος $2,05 \pm 0,47$ μg/ml εντός 6 ωρών μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και ποίκιλε μεταξύ 1,28 και 2,18 μg/ml με δόση 25 mg/kg για 5 ημέρες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ
Λακτόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Απουσία μελετών συμβατότητας, το προϊόν αυτό δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος όπως είναι συσκευασμένο προς πώληση: 36 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 3 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την ανασύνθεση σε πόσιμο νερό: 24 ώρες.

Διάρκεια ζωής μετά την ανασύνθεση σε συμπλήρωμα γάλακτος: άμεση χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.
Να μην ψύχεται ή καταψύχεται.
Να προστατεύεται από παγετό.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Λευκό δοχείο πολυπροπυλενίου 1000 g, καλυμμένο με καπάκι πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την απόρριψη των μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή των υπολειμμάτων που προέρχονται από τη χρήση των προϊόντων αυτών

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Κάτω Χώρες
research@dopharma.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

Δεν ισχύει

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Δοχείο PP

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Δοξυκυκλίνη hyclate 500 mg/g
(ισοδύναμη με 433 mg/g δοξυκυκλίνης)

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα.

4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1 kg.

5. ΕΙΔΟΣ ΖΩΟΥ

Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι, χοίροι και όρνιθες

6. ΕΝΔΕΙΞΗ

Θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού και της πεπτικής οδού, οι οποίες έχουν προκληθεί από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη δοξυκυκλίνη.

Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι:

- Βρογχοπνευμονία και πλευροπνευμονία που προκαλείται από *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma spp.*

Χοίροι:

- Ατροφική ρινίτιδα που προκαλείται από *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*,
- Βρογχοπνευμονία που προκαλείται από *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* και *Mycoplasma hyorhinis*,

- Πλευροπνευμονία που προκαλείται από *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Όρνιθες:

- Λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού που προκαλούνται από *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* και *Bordetella avium*,

- Εντερίτιδα που προκαλείται από *Clostridium perfringens* και *Clostridium colinum*.

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση, έπειτα από διάλυση σε πόσιμο νερό/ συμπλήρωμα γάλακτος.

Διαβάστε το φυλλάδιο οδηγιών της συσκευασίας πριν τη χρήση.

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Κρέας και εντόσθια:

Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι: 7 ημέρες

Χοίροι: 8 ημέρες

Όρνιθες: 5 ημέρες

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ωοτόκα πουλιά που γεννούν αυγά για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε αγελάδες που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Διαβάστε το φυλλάδιο οδηγιών της συσκευασίας πριν τη χρήση.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Λήξη <<μήνας/ έτος ΛΗΞΗΣ>>

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 3 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την ανασύνθεση σε πόσιμο νερό: 24 ώρες.

Διάρκεια ζωής μετά την ανασύνθεση σε συμπλήρωμα γάλακτος: άμεση χρήση.

Μόλις ανοιχτεί, να χρησιμοποιηθεί έως:

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Να μην ψύχεται ή καταψύχεται.

Να προστατεύεται από παγετό.

12. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ,ΕΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, αν υπάρχουν

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση – να διατίθενται μόνο με κτηνιατρική συνταγή.

14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Κάτω Χώρες

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα <<αριθμός παρτίδας>>

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΕΟΧ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Κάτω Χώρες

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Κάτω Χώρες

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Δραστικό συστατικό:

Δοξυκυκλίνη hyclate 500 mg/g
(ισοδύναμη με 433 mg/g δοξυκυκλίνης)

Ελαφρά κιτρινωπή κόνις.

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού και της πεπτικής οδού, οι οποίες έχουν προκληθεί από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στη δοξυκυκλίνη.

Προ-μηρυκαστικοί μύσχοι:

- Βρογχοπνευμονία και πλευροπνευμονία που προκαλείται από *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* και *Mycoplasma spp.*

Χοίροι:

- Ατροφική ρινίτιδα που προκαλείται από *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*,
- Βρογχοπνευμονία που προκαλείται από *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* και *Mycoplasma hyorhinis*,
- Πλευροπνευμονία που προκαλείται από *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Όρνιθες:

- Λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού που προκαλούνται από *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* και *Bordetella avium*,
- Εντερίτιδα που προκαλείται από *Clostridium perfringens* και *Clostridium colinum*.

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας σε τετρακυκλίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχά τους.

Να μη χορηγείται σε ζώα με σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Καμία γνωστή.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σοβαρή ή άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια και δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικώς τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι, χοίροι, όρνιθες

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι:	10 mg δοξυκυκλίνη hyclate /kg βάρος σώματος / ημέρα, αντιστοιχεί σε 20 mg προϊόντος ανά kg βάρους σώματος, για 3-5 συναπτές ημέρες, 2 φορές την ημέρα.
Χοίροι:	10 mg δοξυκυκλίνη hyclate /kg βάρος σώματος / ημέρα, αντιστοιχεί σε 20 mg προϊόντος ανά kg βάρους σώματος, για 3-5 συναπτές ημέρες.
Όρνιθες:	25 mg δοξυκυκλίνη hyclate /kg βάρος σώματος / ημέρα, αντιστοιχεί σε 50 mg προϊόντος ανά kg βάρους σώματος, για 3-5 συναπτές ημέρες.

Πρέπει να χορηγείται από το στόμα μέσω του υποκατάσταση γάλακτος και/ή του πόσιμου νερού.

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Για χορήγηση μέσω του πόσιμου νερού, η ακριβής ημερήσια ποσότητα του προϊόντος πρέπει να υπολογιστεί, βάσει της προτεινόμενης δοσολογίας και τον αριθμό και το βάρος των ζώων που θα υποβληθούν σε θεραπεία, σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{mg προϊόντος / kg βάρους σώματος / ημέρα}}{\text{Μέση ημερήσια κατανάλωση νερού (λίτρο) ανά ζώο}} \times \frac{\text{Μέσο βάρος σώματος (kg) ζώων που θα υποβληθούν σε θεραπεία}}{\text{λίτρο πόσιμου νερού}} = \dots \text{ mg προϊόντος ανά λίτρο πόσιμου νερού}$$

Για να εξασφαλίσετε σωστή δοσολογία, το βάρος σώματος πρέπει να οριστεί με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια.

Η πρόσληψη φαρμακούχου νερού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση των ζώων. Για να επιτύχετε τη σωστή δοσολογία, ενδέχεται να πρέπει να προσαρμοστεί η συγκέντρωση σε πόσιμο νερό.

Προτείνεται η χρήση κατάλληλα βαθμονομημένου εξοπλισμού στάθμισης εάν χρησιμοποιούνται μέρη συσκευασιών. Η ημερήσια ποσότητα πρέπει να προστεθεί στο πόσιμο νερό με τέτοιο τρόπο ώστε το σύνολο της φαρμακευτικής αγωγής να καταναλωθεί εντός 24 ωρών. Το φαρμακούχο πόσιμο νερό πρέπει να παρασκευάζεται κάθε 24 ώρες. Προτείνεται να προετοιμάσετε ένα συμπυκνωμένο προδιάλυμα - περίπου 100 γραμμάρια προϊόντος ανά λίτρο πόσιμο νερού – και να το αραιώσετε περαιτέρω στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, εάν απαιτείται. Εναλλακτικά, το συμπυκνωμένο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ανάλογο μέσο χορήγησης φαρμάκων σε νερό.

Το φαρμακούχο υποκατάστατο γάλακτος πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Κρέας και εντόσθια:
Προ-μηρυκαστικοί μόσχοι: 7 ημέρες
Χοίροι: 8 ημέρες
Όρνιθες: 5 ημέρες

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε ωοτόκα πουλιά που γεννούν αυγά για κατανάλωση από τον άνθρωπο.
Δεν επιτρέπεται η χρήση σε αγελάδες που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C
Να μην ψύχεται ή καταψύχεται.
Να προστατεύεται από παγετό.

Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του δοχείου: 3 μήνες.
Διάρκεια ζωής μετά την ανασύνθεση σε πόσιμο νερό: 24 ώρες.
Διάρκεια ζωής μετά την ανασύνθεση σε συμπλήρωμα γάλακτος: άμεση χρήση.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Λόγω της μεταβλητότητας (χρονική, γεωγραφική) της ευαισθησίας των βακτηρίων προς τη δοξυκυκλίνη, προτείνεται ιδιαίτερος βακτηριολογική δειγματοληψία και δοκιμή ευαισθησίας μικροοργανισμών από ασθενή ζώα που εκτρέφονται σε αγροκτήματα.

Έχει καταγραφεί υψηλό ποσοστό ανθεκτικότητας του *E. coli*, απομονωμένο από όρνιθες, σε τετρακυκλίνες. Συνεπώς, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που έχουν προκληθεί από *E. coli* μόνο μετά τη διενέργεια δοκιμής ευαισθησίας. Έχει επίσης αναφερθεί ανθεκτικότητα σε τετρακυκλίνες σε αναπνευστικά παθογόνα χοίρων (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) και παθογόνα μόσχων (*Pasteurella spp*) σε κάποιες χώρες της Ε.Ε.

Καθώς ενδέχεται να μην μπορεί να επιτευχθεί εξάλειψη των παθογόνων-στόχους, για το λόγο αυτό η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συνδυαστεί με ορθές πρακτικές διαχείρισης, π.χ., ορθή υγιεινή, κατάλληλο αερισμό, μη καταχρηστική κτηνοτροφία.

Προειδοποιήσεις για χειριστές

Κατά το χειρισμό του προϊόντος, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με την επιδερμίδα και η εισπνοή, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο ευαισθητοποίησης και δερματίτιδα εξ επαφής. Για το σκοπό αυτό φοράτε γάντια και προστατευτική μάσκα.

Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Λόγω της εναπόθεσης δοξυκυκλίνης σε νεοσχηματισμένο οστίτη ιστό, η χρήση του προϊόντος πρέπει να περιορίζεται κατά την κύηση και τη γαλουχία.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Να μη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά, όπως πενικιλίνη και κεφαλοσπορίνες.

Οι τετρακυκλίνες μπορούν να προκαλέσουν χηλικές ενώσεις κατιόντων (π.χ. Mg, Mn, Fe και Al) και αυτό δύναται να οδηγήσει σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα)

Σε λοιμώξεις μόσχων, μερικές φορές ενδέχεται να προκύψει θανατηφόρα εκφύλιση του μυοκαρδίου έπειτα από μία ή πολλαπλές δοσολογίες. Καθώς αυτό προκαλείται κυρίως από υπερδοσολογία, είναι σημαντικό να πραγματοποιείται μέτρηση της δοσολογίας με ακρίβεια.

13. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο