

Aneks I

Wykaz nazw, postać farmaceutyczna, moc produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunki zwierząt, droga podania, podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN & Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Austria	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Austria	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Belgia	Eurovet N.V. Poorthoevestraat 4, 3 550 Heusen-Zolder Belgium	Soludox 50%	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie Kury
Republika czeska	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Dania	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox Vet.	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Estonia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber sigadele	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN & Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Estonia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber kanadele	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Finlandia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Finlandia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi kanoille	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Francja	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour poulets	Hyklan doksacykliny 433 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Francja	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcs.	Hyklan doksacykliny Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Niemcy	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Hyklan doksacykliny Doxycycline hyclate 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN & Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Niemcy	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Grecja	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g κόκκισ για χρήση στο πόσιμο νερό για όρνιθες	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Węgry	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50% pulvis A.U.V.	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Włochy	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per suini	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Włochy	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per polli.	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Lotwa	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Lotwa	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vistām	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN & Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Litwa	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 500 mg/g, geriamieji milteliai,	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie Kury
Holandia	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXY ORT 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie Kury
Holandia	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXYFAR 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie Kury
Holandia	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 50%, poeder voor toediening via het drinkwater aan varkens en kippen	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie Kury
Holandia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg per gram voor gebruik in drinkwater voor kippen	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Polska	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50%; 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla suiń i kur	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie Kury

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN & Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Słowacja	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášok pre užívanie s pitnou vodou pre ošípané	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Hiszpania	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Hiszpania	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para pollos.	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Zjednoczone Królestwo	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, Water Soluble Powder for Pigs	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie
Zjednoczone Królestwo	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for chickens	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Kury
Zjednoczone Królestwo	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia.	Swinie

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Doxyfar 50% i produktów z nim powiązanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I)

1. Wstęp

Preparat Doxyfar 50% i produktów z nim powiązanych pod różnymi nazwami to proszek do podania w wodzie do picia zawierający substancję czynną hyklan doksycykliny 500 mg/g. Doksycyklina to antybiotyk z grupy półsyntetycznych tetracyklin. Tetracykliny mają szerokie spektrum działania hamującego bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, *mykoplazmy*, *chlamydie*, *riketsje* i niektóre *pierwotniaki*. Doksycyklina ma działanie bakteriostatyczne, a jej działanie polega na hamowaniu syntezy białek wewnątrzkomórkowo poprzez wiązanie się z podjednostką 30-S rybosomów bakterii.

Z powodu rozbieżnych decyzji krajowych podjętych przez państwa członkowskie w odniesieniu do dopuszczenia preparatu Doxyfar 50% i produktów z nim powiązanych pod różnymi nazwami, zagadnienie zostało zgłoszone do CVMP na mocy art. 34 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE w celu usunięcia rozbieżności pomiędzy charakterystykami produktu leczniczego (ChPL) obowiązującymi w poszczególnych krajach Unii Europejskiej.

Głównymi punktami obecnie obowiązujących ChPL, w których stwierdzono rozbieżności, były:

- docelowe gatunki zwierząt;
- wskazania;
- dawkowanie;
- okresy karencji.

Zwrócono uwagę, że nie były to „rzeczywiste” rozbieżne decyzje poszczególnych państw członkowskich w odniesieniu do gatunków docelowych (kurczęta i świnie), ponieważ decyzje podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczące włączenia/wykluczenia kur i/lub świń jako gatunków docelowych opierały się na danych komercyjnych i dane na poparcie wniosków były takie same.

2. Omówienie dostępnych danych

Kurczęta

Dane zostały przedstawione wcześniej jako część ostatnio przeprowadzonej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 dotyczącej wszystkich mocy proszków do rozpuszczania w wodzie i roztworów doustnych zawierających hyklan doksycykliny wskazanych do stosowania u drobiu i przeznaczonych do podawania w wodzie do picia (EMA/V/A/047). W leczeniu zakażeń wywołanych przez *P. multocida* ustalono schemat dawkowania 10 mg/kg masy ciała przez 4–5 dni. W przypadku zakażeń wywołanych przez *O. rhinotracheale* nie zdołano potwierdzić dawki terapeutycznej. Ponadto podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (Periodic Safety Update Report, PSUR) wskazujące na brak zgłoszeń działań niepożądanych u kurcząt, w tym podejrzeń braku skuteczności w okresie ostatnich 5 lat w Unii Europejskiej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił przekonujący argument, że w warunkach terenowych łatwo jest odróżnić *pasterelozę* od zakażenia wywołanego przez *O. rhinotracheale* u drobiu. Na podstawie ugruntowanego zastosowania i braku danych wskazujących na podejrzenie braku przewidywanej skuteczności uznano, że można zaakceptować schemat dawkowania w zakażeniach wywołanych przez *P. multocida* – 10 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała przez 3–4 kolejne dni i w zakażeniach wywołanych przez *O. rhinotracheale* – 20 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała przez 3–4 kolejne dni.

Przedstawiono dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości w mięsie kurcząt dla obu schematów (10 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała przez 4 dni i 20 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała przez 4 dni). Uznano, że można zatwierdzić okres karencji na mięso kurcząt równy 3 dni po podaniu dawki 10 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała przez 4 dni. Zaakceptowano także okres karencji na mięso kurcząt równy 12 dni po podaniu dawki 20 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała przez 4 dni.

Świnie

Nie stwierdzono wyraźnych rozbieżności pomiędzy państwami członkowskimi w zalecanym schemacie dawkowania przy stosowaniu produktu u świń.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dowody świadczące, że wyjściowe parametry farmakokinetyczne doksycykliny po podaniu doustnym świniom w dawce 12,5 mg/kg masy ciała zapewnią stężenie w osoczu równe 0,71–1,14 µg/ml (Pijpers i *wsp.* (1991)¹. Następnie podmiot odpowiedzialny przedstawił także dowody (Bousquet i *wsp.* 1998)², że doksycyklina zgromadzi się w wydzielinie z nosa, a po podaniu w dawce 11,8–13,3 mg/kg masy ciała przez 1 godzinę na dobę uzyskuje się stężenia od 0,7 do 1,0 µg/ml w płucach i 1,7 +/- 0,4 µg/ml w nosie. Jeśli taka sama pasza jest podawana *ad libitum* przez cały dzień, stężenie w płucach wzrasta do 2,9 +/- 0,6 µg/ml. Bousquet i *wsp.*, 1997³ wskazują dowody, że minimalne stężenia hamujące (MIC) doksycykliny wynoszą 0,13–2,0 µg/ml przeciwko *P. multocida* (55 szczepów), 0,25–2,0 µg/ml przeciwko *A. pleuropneumoniae* (59 szczepów), 0,016–2 µg/ml przeciwko *M. hyponeumoniae* (26 szczepów). Istotne jest, że nie obserwowano oporności krzyżowej pomiędzy oksytetracykliną i doksycykliną. Na podstawie tych danych można przewidywać, że stężenia doksycykliny przewyższą MIC w tkance docelowej dla większości określonych patogenów u świń.

Podmiot odpowiedzialnego został poproszony o przedstawienie danych na poparcie gatunków docelowych i wskazań do stosowania u świń. W odpowiedzi podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z raportów PSUR z okresu ostatnich 5 lat. W okresie ostatnich 5 lat nie było zgłoszeń działań niepożądanych u świń, w tym podejrzeń braku przewidywanej skuteczności.

Przedstawiono dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości w mięsie świń, które popierają okres karencji równy 4 dniom przy podawaniu 12,5 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała na dobę przez okres do 8 dni.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena korzyści

Kurczęta

Nie przedstawiono danych dotyczących kurcząt jednakże podmiot odpowiedzialny przedstawił dane na poparcie ostatniej procedury arbitrażowej na mocy art. 35 dotyczącej wszystkich mocy proszków do rozpuszczania w wodzie i roztworów doustnych zawierających hyklan doksycykliny wskazanych do stosowania u drobiu i przeznaczonych do podawania w wodzie do picia (EMA/V/A/047).

Uzgodniono, że należy ujednoczyć gatunki docelowe we wszystkich państwach członkowskich, w których produkt jest dopuszczony do obrotu lub oczekuje na dopuszczenie do obrotu zgodnie

¹ Pijpers, A. i *wsp.* (1991), Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline, and monocyline in pigs after oral administration in feed (Stężenia oksytetracykliny, doksycykliny i monocykliny w osoczu u świń po podaniu doustnym w paszy), *J. Amer. Sci.* 69, 4512-4522.

² Bousquet i *wsp.* (1998), Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed (Właściwości farmakokinetyczne doksycykliny u świń po podaniu doustnym w paszy), *Vet.Res.* 29, 475-485.

³ Bousquet E., Morvan H., Aitken I., Morgan J.H. (1997), Comparative in vitro activity of doxycycline and oxytetracycline against porcine respiratory pathogens (Porównanie aktywności in vitro doksycykliny i oksytetracykliny przeciwko patogenom układu oddechowego u świń), *Veterinary Record*, lipiec 12, 141(2), s. 37-40.

z ostatnią harmonizacją w ramach art. 35 jako „kurczęta (brojlery, kurczaki, ptaki reprodukcyjne)” i ustalono następujące wskazania do stosowania produktu Doxyfar 50% i produktów z nim powiązanych pod różnymi nazwami:

- Kurczęta (brojlery, kurczaki i ptaki reprodukcyjne): przy obecności choroby klinicznej w stadzie w celu zmniejszenia śmiertelności, zapadalności na choroby i objawów klinicznych oraz w celu zmniejszenia zmian wywołanych przez *Pasteurella multocida* lub w celu zmniejszenia zapadalności na choroby i zmian w zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *O. rhinotracheale*.

W czasie procedury arbitrażowej na mocy art. 35 nie stwierdzono udokumentowanych danych wskazujących na podejrzenie braku przewidywanej skuteczności produktów doksycykliny u kurcząt. Przedstawiono dane na poparcie wskazania w zakażeniach wywołanych przez *P. multocida* w dawce 10 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała na dobę. W odniesieniu do wskazania w zakażeniach wywołanych przez *O. rhinotracheale* dane były niejednoznaczne, ale uznano, że na podstawie ugruntowanego zastosowania i z uwagi na brak zgłoszeń działań niepożądanych, w tym podejrzeń braku przewidywanej skuteczności, aktualne dawkowanie można uznać za bezpieczne i skuteczne.

Uzgodniono następujące zalecenia dotyczące dawkowania produktu Doxyfar 50% i produktów z nim powiązanych pod różnymi nazwami:

- Kurczęta (brojlery, kurczaki, ptaki reprodukcyjne): 10 mg doksycykliny na kg masy ciała na dobę przez 3–4 dni w leczeniu zakażeń wywołanych przez *P. multocida* i 20 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała na dobę przez 3–4 dni w leczeniu zakażeń wywołanych przez *O. rhinotracheale*.

Dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości u kurcząt popierają okres karencji na mięso równy 3 dni po podaniu 10 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała na dobę przez 4 dni.

Dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości u kurcząt popierają okres karencji na mięso równy 12 dni po podaniu 20 mg hyklanu doksycykliny na kg masy ciała na dobę przez 4 dni.

Świnie

Podmiot odpowiedzialny przedstawił bogate piśmiennictwo na poparcie założenia, że po podaniu proponowanej dawki stężenie doksycykliny w odpowiednich tkankach przekroczy MIC dla większości patogenów docelowych. Nie przedstawiono innych danych z badań klinicznych albo terenowych.

Przedstawiono także opublikowane dane dotyczące aktualnego poziomu oporności patogenów docelowych na doksycyklinę. Większość cytowanych danych dotyczyła ogólnie oporności na tetracykliny i zwrócono uwagę, że rzadziej zgłaszano oporność specyficzną na doksycyklinę. Nie stwierdzono danych wskazujących na wzrastający poziom oporności. Omówiono także znaczenie oporności krzyżowej pomiędzy doksycykliną i starszymi tetracyklinami, ale ponownie dane były niewystarczające, aby można było wysnuć pewne wnioski.

W okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR) z okresu ostatnich 5 lat nie było zgłoszeń działań niepożądanych, w tym podejrzeń braku przewidywanej skuteczności produktu u świń. Hyklan doksycykliny można uznać za lek o „ugruntowanym zastosowaniu”.

Ustalono następujące wskazania do stosowania produktu Doxyfar 50% i produktów z nim powiązanych pod różnymi nazwami:

- Świnie: w leczeniu objawów klinicznych związanych z chorobą układu oddechowego u świń wywołaną przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma hyopneumoniae* wrażliwe na doksycyklinę.

Uzgodniono następujące zalecenia dotyczące dawkowania produktu Doxyfar 50% i produktów z nim powiązanych pod różnymi nazwami:

- Świnie: 12,5 mg hyklanu doksycykliny (25 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 4 kolejne dni. Jeśli w tym czasie objawy kliniczne nie ustąpią, należy zrewidować rozpoznanie i zmienić leczenie. W przypadku ciężkich zakażeń okres leczenia może zostać wydłużony do maksymalnie 8 kolejnych dni po ocenie prowadzącego lekarza weterynarii.

Dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości popierają okres karencji na mięso równy 4 dniom po podaniu świniom dawki 12,5 hyklanu doksycykliny na kg masy ciała na dobę przez okres do 8 dni.

Ocena ryzyka

Według kryteriów WHO z 2007 r. doksycyklina jest wymieniana jako „bardzo ważny lek przeciwbakteryjny” do stosowania u ludzi i „szczególnie ważny lek” do stosowania u zwierząt. W medycynie ludzi doksycyklina jest lekiem z wyboru w leczeniu ostrego zapalenia tchawicy i oskrzeli, ostrego zapalenia oskrzeli i ostrego zapalenia oskrzelików wywołanych przez główne zakażenia bakteryjne (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) i nadkażenia bakteryjne (*pneumokoki*, *Haemophilus spp.*). Jako ryzyko związane ze stosowaniem produktu należy rozważyć pochodzące z żywności, bezpośrednie oraz środowiskowe przenoszenie opornych mikroorganizmów (organizmów warunkujących oporność), pomimo faktu, że kwantyfikacja transmisji organizmów wywołujących zoonozy i przeniesienia poziomego genów oporności pomiędzy bakteriami zwierzęcymi i ludzkimi *in vivo* jest bardzo trudna (F. J. Angulo i wsp., 2004)⁴. Podczas procedury arbitrażowej na mocy art. 35 dotyczącej proszków do rozpuszczania w wodzie i roztworów doustnych zawierających hyklan doksycykliny stwierdzono wysoką częstość występowania oporności na tetracykliny szczepów *E. coli* wyizolowanych od kurcząt (De Jong i wsp., 2009)⁵. Udokumentowano wysoką częstość występowania oporności na tetracykliny patogenów choroby układu oddechowego świń (badanie ARBAO-II, 2008)⁶. Chociaż oporność drugiej ze wspomnianych grup patogenów może mieć mniejsze znaczenie dla zdrowia ludzi, konieczne jest ustalenie odpowiedniego schematu dawkowania, aby ograniczyć rozwój oporności w celu ochrony zdrowia zwierząt.

W odniesieniu do schematu dawkowania podmiot odpowiedzialny nie omówił profilu farmakokinetycznego/farmakodynamicznego pod względem parametrów, które ograniczyłyby rozwój oporności. Jednakże przyjęto, że poziomy oporności na tetracykliny zgłaszane w piśmiennictwie nie mogą zostać bezpośrednio przeniesione na doksycyklinę i że większa rozpuszczalność w tłuszczach doksycykliny może tłumaczyć utrzymanie wrażliwości organizmów *in vitro* pomimo wzrastającej oporności na tetracyklinę. Interpretację danych utrudnia brak opartego na badaniach epidemiologicznych programu nadzoru i zatwierdzonej metodologii testowania wrażliwości. Ponadto wobec braku jakichkolwiek danych w zakresie bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczących działań niepożądanych wskazujących na podejrzenie braku przewidywanej skuteczności uważa się, że zmiana dawkowania i schematu leczenia jest nieuzasadniona.

Nie ma zmian w schemacie dawkowania ani u kurcząt, ani u świń, nie dojdzie zatem do wzrostu ekspozycji na doksycyklinę w środowisku.

⁴ F. J. Angulo i wsp., 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 (Dowody wskazujące na związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwbakteryjnych u zwierząt dostarczających żywności i opornością na leki przeciwbakteryjne wśród bakterii wyizolowanych od ludzi i konsekwencje tej oporności dla zdrowia ludzi), J. Vet. Med. 51: 374–379.

⁵ 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 (Ogólnoeuropejskie badanie wrażliwości drobnoustrojów na leki przeciwbakteryjne stosowane u ludzi wśród bakterii chorobotwórczych dla zwierząt i jelitowych bakterii komensalnych wyizolowanych od zdrowych zwierząt produkujących żywność), J. Antimicrob. Chemotherapy 63, 733–744, 2009.

⁶ Badanie ARBAO-II, Występowanie oporności drobnoustrojów na leki przeciwbakteryjne wśród patogenów bakteryjnych i bakterii wskaźnikowych u świń w różnych krajach Europy w latach 2002–2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008).

Środki zarządzania ryzykiem lub ograniczające ryzyko

Do punktu 4.5 ChPL wprowadzono środki ostrożności mające na celu ograniczenie rozwoju oporności zalecone przez CVMP w czasie procedury arbitrażowej na mocy art. 35. Ostrzeżenia te zostały rozszerzone, aby uwzględnić oporność na tetracyklinę rozpoznaną w izolatach pochodzących od świń. Do ChPL dodano dodatkowe informacje dotyczące ogólnych mechanizmów oporności na tetracykliny.

Przedstawione dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości u kurcząt umożliwiły ustalenie okresów karencji u kurcząt. Można zatwierdzić okres karencji równy 3 dni na mięso kurcząt po leczeniu hyklanem doksycykliny w dawce 10 mg na kg masy ciała na dobę przez 4 dni i okres karencji równy 12 dni na mięso kurcząt po leczeniu hyklanem doksycykliny w dawce 20 mg na kg masy ciała na dobę przez 4 dni.

Po leczeniu świń hyklanem doksycykliny w dawce 12,5 mg na kg masy ciała na dobę przez 8 dni bezpieczeństwo konsumenta zapewni okres karencji na mięso równy 4 dni.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Widać wyraźnie, że dostępne są bardzo ograniczone dane naukowe na poparcie proponowanych wskazań do stosowania produktu, jednakże można go uznać za lek o „ugruntowanym zastosowaniu”.

Ponadto dla obecnie stosowanych schematów dawkowania u kurcząt i świń w badaniach w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie wykazano dowodów wskazujących na poważne ryzyko i takie schematy mogą być utrzymane.

Wzmocniono ogólne ostrzeżenia i zalecenia związane z problemem oporności bakterii.

Ostateczny wniosek dotyczący stosunku korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem produktu pozostaje pozytywny.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- CVMP uznał, iż zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- CVMP dokonał oceny charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotek informacyjnych proponowanych przez podmiot odpowiedzialny i zapoznał się ze wszystkimi przedstawionymi danymi;

CHMP zaleca wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III, w odniesieniu do preparatu Doxyfar 50% i produktów z nim powiązanych pod różnymi nazwami (*patrz aneks I*).

Aneks III

**Charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego,
oznakowanie opakowania, ulotka informacyjna**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Soludox 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur

Soludox 433 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur (dotyczy wyłącznie Francji)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1 g proszku zawiera:

Substancja czynna:

Hyklan doksycykliny 500 mg, co odpowiada 433 mg doksycykliny

FR: Doksycyklina 433 mg, co odpowiada 500 mg hyklanu doksycykliny

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do podawania w wodzie do picia.

Żółty krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie i kury (brojlery, młode kury, samce rozplodowe).

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie: Leczenie objawów klinicznych występujących w przebiegu zespołu oddechowego świń wywołanego przez wrażliwe na doksycyklinę szczepy *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kury: W przypadku występowania w stadzie pasterelozy klinicznej wywołanej przez *Pasteurella multocida* – obniżenie śmiertelności i chorobowości, nasilenia objawów klinicznych i zmniejszenie zmian patologicznych; w przypadku zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT) – obniżenie chorobowości i zmniejszenie zmian patologicznych.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z upośledzoną czynnością wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania u każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Ze względu na bardzo prawdopodobną zmienność (w czasie i w zależności od położenia geograficznego) wrażliwości bakterii na doksycyklinę, a szczególnie ze względu na możliwość występowania różnic we wrażliwości *A. pleuropneumoniae* i *O. rhinotracheale* na doksycyklinę pomiędzy poszczególnymi krajami, a nawet poszczególnymi fermami, zaleca się pobieranie materiału na badania bakteriologiczne i oznaczenie wrażliwości. Stosowanie produktu powinno być poparte wynikami posiewów i badania wrażliwości drobnoustrojów wyizolowanych od zakażonych zwierząt na fermie. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na lokalnych (obowiązujących w danym regionie lub na danej fermie) informacji epidemiologicznych na temat wrażliwości bakterii docelowych.

Ponieważ istnieje ryzyko nieuzyskania eradykacji docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych, farmakoterapię powinno się stosować łącznie z dobrymi praktykami hodowlanymi obejmującymi np. zachowanie higieny, odpowiednią wentylację, niedopuszczanie do nadmiernej obsady.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom

Jeśli osoba podająca produkt wie, że jest uczulona na antybiotyki z grupy tetracyklin, powinna zachować szczególną ostrożność przy obchodzeniu się z produktem lub jego roztworem.

Podczas przygotowywania i podawania wody do picia z dodatkiem omawianego leku powinno się nie dopuszczać do kontaktu produktu ze skórą i do inhalowania cząstek pyłu. Podczas aplikowania produktu należy mieć założone nieprzepuszczalne rękawice (np. gumowe lub lateksowe) i odpowiednią maskę przeciwpyłową (np. jednorazową półmaskę spełniającą wymogi Normy Europejskiej EN149).

W przypadku kontaktu produktu z oczami lub skórą miejsce ekspozycji należy przemyć dużą ilością czystej wody, a w przypadku wystąpienia podrażnienia należy uzyskać pomoc lekarską. Po kontakcie z omawianym produktem ręce i skażoną skórę należy natychmiast umyć.

Jeśli po ekspozycji na produkt wystąpią takie objawy, jak wysypka skórna, należy zgłosić się do lekarza i pokazać niniejsze ostrzeżenie. Do poważniejszych objawów, które wymagają pilnej pomocy lekarskiej, należą obrzęk twarzy, warg lub powiek oraz duszność.

Podczas obchodzenia się z produktem nie należy palić, jeść ani pić.

Podczas rozpuszczania produktu w wodzie należy podjąć odpowiednie kroki zapobiegające powstawaniu pyłu. Podczas obchodzenia się z produktem nie wolno dopuszczać do bezpośredniego kontaktu ze skórą i oczami, gdyż może dojść do uczulenia i rozwoju kontaktowego zapalenia skóry.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Tetracykliny – w bardzo rzadkich przypadkach – mogą powodować reakcje nadwrażliwości na światło i reakcje alergiczne. W przypadku podejrzenia działań niepożądanych podawanie leku powinno się przerwać. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych niewymienionych w niniejszym dokumencie należy o tym poinformować lekarza weterynarii.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Doksycyklina cechuje się słabą zdolnością do tworzenia kompleksów z jonami wapnia, a badania wykazały, że prawie w ogóle nie wpływa na proces formowania się szkieletu. Po badaniu dawek leczniczych doksycykliny nie obserwowano żadnych negatywnych efektów działania u drobiu. Ze względu na nieprzeprowadzenie odpowiednich badań stosowanie omawianego produktu nie jest zalecane w okresie ciąży i laktacji.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Nie stosować łącznie z antybiotykami bakteriobójczymi, np. penicylinami lub cefalosporynami. Wchłanianie doksycykliny może ulec zmniejszeniu w obecności dużych ilości wapnia, żelaza, magnezu lub glinu w pokarmie. Nie stosować łącznie z lekami neutralizującymi kwas solny, kaolinem i preparatami żelaza.

Zaleca się zachowanie odstępu 1-2 godzin pomiędzy podaniem doksycykliny i podaniem innych produktów zawierających kationy wielowartościowe, gdyż ograniczają one wchłanianie tetracyklin. Doksycyklina nasila działanie leków przeciwzakrzepowych.

Rozpuszczalność produktu zależy od pH i produkt ten ulega wytrąceniu, jeśli zostanie zmieszany z roztworem o odczynie zasadowym.

Wody do picia nie należy przechowywać w pojemnikach metalowych.

4.9 Dawkowanie i droga podawania

Podawać doustnie w wodzie do picia.

Dawka zalecana u świń:

12,5 mg hyklanu doksycykliny (25 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 4 kolejne dni. Jeśli w tym okresie objawy kliniczne nie ulegną złagodzeniu, powinno się raz jeszcze przeanalizować rozpoznanie i zmienić leczenie. W przypadku ciężkich zakażeń prowadzący lekarz weterynarii może wydłużyć okres leczenia do maksymalnie 8 kolejnych dni.

Dawka zalecana u kur:

10 mg hyklanu doksycykliny (20 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 3-4 kolejne dni w przypadku zakażeń wywołanych przez *P. multocida* albo

20 mg hyklanu doksycykliny (40 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 3-4 kolejne dni w przypadku zakażeń wywołanych przez *O. rhinotracheale*.

Dokładną dobową ilość produktu można wyliczyć na podstawie dawki, która powinna zostać podana, oraz liczby i masy ciała zwierząt, które powinny produkt otrzymać. Stężenie produktu w wodzie do picia można wyliczyć z następującego wzoru:

$$\frac{\begin{array}{l} \text{..... mg produktu / kg masy} \\ \text{ciała / dobę} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{średnia masa ciała [kg]} \\ \text{zwierząt, które powinny} \\ \text{otrzymać lek} \end{array}}{\text{średnie dobowe spożycie wody [l] na zwierzę}} = \text{.... mg produktu na litr wody do} \\ \text{picia}$$

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, masę ciała powinno się ustalić możliwie najdokładniej. Ilość wypijanej wody z dodatkiem leku zależy od stanu klinicznego świń/kur. W celu osiągnięcia prawidłowego dawkowania stężenie doksycykliny należy odpowiednio zmodyfikować. W przypadku wykorzystywania jedynie części opakowania leku zaleca się korzystanie z odpowiednio skalibrowanej wagi. Dawkę dobową należy dodać do wody do picia w taki sposób, aby całość leku została spożyta w ciągu 24 godzin. Wodę do picia zawierającą lek należy odświeżać lub wymieniać co 24 godziny. Zaleca się przygotowanie stężonego roztworu wstępnego – rozpuszczając około 100 g produktu w litrze wody – a następnie rozcieńczenie go dożądanego stężenia leczniczego. Stężony roztwór można też używać w proporcjonalnym medykatorze wody. Rozpuszczalność produktu zależy od pH i produkt ten może ulegać wytrąceniu, jeśli zostanie zmieszany z wodą o dużym stopniu twardości i odczynie zasadowym. W przypadku używania wody o dużym stopniu twardości (powyżej 10,2°d) i dużej zasadowości (pH powyżej 8,1) lek należy stosować w minimalnym stężeniu 200 mg proszku na litr wody do picia. W okresie leczenia zwierzęta nie powinny mieć dostępu do innych źródeł wody niż woda z rozpuszczonym lekiem.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki)

Przedawkowanie w ilości sięgającej 1,6-krotności dawki zalecanej w drukach informacyjnych nie prowadziło do wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych, które można by przypisać omawianemu leкови. Drób toleruje dwukrotne przedawkowanie doksycykliny (40 mg/kg) bez jakichkolwiek efektów klinicznych.

4.11 Okresy karencji

Świnie:

- Tkanki jadalne: 4 dni.

Kury:

- Tkanki jadalne: 3 dni w przypadku dawki wynoszącej 10 mg/kg masy ciała przez 4 dni.
- Tkanki jadalne: 12 dni w przypadku dawki wynoszącej 20 mg/kg masy ciała przez 4 dni.
- Jaja: Omawiany produkt nie jest dopuszczony do stosowania u niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować w okresie 4 tygodni po rozpoczęciu okresu nieśności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne – tetracykliny. Kod ATCvet: QJ 01 AA 02

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Doksycyklina jest antybiotykiem z grupy tetracyklin. Antybiotyki te cechują się szerokim spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej i posiadają tę samą strukturę podstawową wielopierścieniowego naftacenokarboksamidu.

Doksycyklina wykazuje działanie głównie bakteriostatyczne. Swoje działanie wywiera ona poprzez hamowanie syntezy białek ściany bakteryjnej. Hamowanie syntezy białek bakteryjnych prowadzi do zaburzenia wszystkich funkcji koniecznych do przeżycia bakterii. Upośledzeniu ulegają w szczególności podziały komórkowe i powstawanie ściany komórkowej.

Doksycyklina to antybiotyk o szerokim spektrum działania wykazujący aktywność w stosunku do dużej liczby drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, tlenowych i beztlenowych, mikoplazm, chlamydii i riketsji.

Wyniki dotyczące *Ornithobacterium rhinotracheale* wskazują na ogromną zmienność wrażliwości, od wysokiej do niskiej, w zależności od regionu geograficznego, z którego pochodzą dane izolaty.

U patogenów świń oporność na doksycyklinę również cechuje duża zmienność; szczególnie dane na temat wrażliwości *A. pleuropneumoniae* różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami, a nawet fermami.

Ogólnie opisano cztery mechanizmy oporności na tetracykliny nabytej przez drobnoustroje: zmniejszone gromadzenie tetracyklin (zmniejszona przepuszczalność ściany komórkowej bakterii i aktywne wypompowywanie leku z komórki), ochronę białek wchodzących w skład rybosomów bakteryjnych, enzymatyczną inaktywację antybiotyku oraz mutacje w zakresie mRNA (niedopuszczające do wiązania się tetracyklin z rybosomami). Oporność na tetracykliny nabywana jest zwykle za pośrednictwem plazmidów lub innych genetycznych elementów mobilnych (np. transpozonów koniugacyjnych). Opisano też oporność krzyżową między poszczególnymi tetracyklinami. Ze względu na większą rozpuszczalność w lipidach i większą zdolność do przenikania przez błony komórkowe (w porównaniu z tetracykliną) doksycyklina wykazuje pewien poziom skuteczności wobec drobnoustrojów z nabytą opornością na tetracykliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doksycyklina ulega wchłanianiu w żołądku i początkowym odcinku dwunastnicy. W porównaniu ze starszymi tetracyklinami na wchłanianie doksycykliny mniejszy wpływ wywiera obecność kationów dwuwartościowych w pożywieniu. Biodostępność u świń nie pozostających na czczo wynosi ok. 21%. U świń po podaniu doustnym dawki 12,8 mg/kg stężenia w stanie stacjonarnym w okresie stosowania leku wahają się od C_{min} wynoszącego 0,40 $\mu\text{g/ml}$ wcześniej rano do C_{max} wynoszącego 0,87 $\mu\text{g/ml}$ późnym popołudniem.

Po podaniu hykalanu doksycykliny w rzeczywistej dawce wynoszącej 21 mg/kg masy ciała kurom średnie stężenia w osoczu przekraczające 1 $\mu\text{g/ml}$ były osiąmane w ciągu 6 godzin i utrzymywały się przez 6 godzin po odstawieniu leku. W okresie od 24 do 96 godzin od rozpoczęcia podawania doksycykliny jej stężenia w osoczu przekraczały 2 $\mu\text{g/ml}$. Po podaniu hykalanu doksycykliny w rzeczywistej dawce

wynoszącej 10 mg/kg masy ciała stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wahały się od 0,75 do 0,93 µg/g w okresie od 12 do 96 godzin po rozpoczęciu podawania leku. Ponieważ doksycyklina jest bardzo dobrze rozpuszczalna w lipidach, wykazuje dobrą penetrację tkanek. Tkanki układu oddechowego – w przypadku doksycykliny stwierdzano następujące wartości stosunku stężenia leku w tkankach do stężenia leku w osoczu: 1,3 (zdrowe płuca), 1,9 (płuca w przebiegu zapalenia płuc) i 2,3 (błona śluzowa jamy nosowej). Plasma protein binding is high (over 90%). Doksycyklina prawie w ogóle nie ulega metabolizmowi. Doksycyklina wydalana jest głównie z kałem.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Skład jakościowy substancji pomocniczych

Kwas winowy

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Rozpuszczalność doksycykliny zależy od pH. W roztworach zasadowych lek wytrąca się. Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności, produktu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 9 miesięcy.
Okres ważności po rozcieńczeniu lub rekonstytucji zgodnie z instrukcją: po rekonstytucji za pomocą wody wszelkie pozostałości produktu po 24 godzinach należy unieszkodliwić.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
Po pierwszym otwarciu worków przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj opakowania bezpośredniego i skład materiałów, z których je wykonano

Saszetki po 100 g, 250 g, 500 g i 1 kg oraz 10 x 100 g w pudełku tekturowym.
Saszetki wykonano z laminatu poliestrowo-polietylenowo-aluminiowo-polietylenowego lub poliestrowo-polietylenowo-aluminiowo-jonomerowego.
Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące unieszkodliwiania nieużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub odpadów pochodzących z tego produktu

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA TERMINU WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE
DO OBROTU**

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO**

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

ZAKAZ SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**TEKST OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ
POJEDYNCZE SASZETKI/WORKI**

1 x 100 g / 250 g / 500 g / 1 kg

**Na pojedynczych saszetkach/workach będzie drukowany pełen tekst
Zastosowany forma przeznaczony jest zwłaszcza dla tego rodzaju oznakowania opakowań**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM
=
OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE
=
ULOTKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Soludox 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur
Hyklan doksycykliny
FR: Soludox 433 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur
Doksycyklina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ I INNYCH SUBSTANCJI

Skład na gram produktu

Substancja czynna:

Hyklan doksycykliny 500 mg, co odpowiada 433 mg doksycykliny
FR: Doksycyklina 433 mg, co odpowiada 500 mg hyklanu doksycykliny

Substancje pomocnicze:

Kwas winowy 500 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żółty proszek do podawania w wodzie do picia.

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

100 g (250 g, 500 g, 1 kg)

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie i kury (brojlery, młode kury, samce rozplodowe).

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie: Leczenie objawów klinicznych występujących w przebiegu zespołu oddechowego świń wywołanego przez wrażliwe na doksycyklinę szczepy *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kury: W przypadku występowania w stadzie pasterelozy klinicznej wywołanej przez *Pasteurella multocida* – obniżenie śmiertelności i chorobowości, nasilenia objawów klinicznych i zmniejszenie zmian patologicznych; w przypadku zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT) – obniżenie chorobowości i zmniejszenie zmian patologicznych.

7. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.
Nie stosować u zwierząt z upośledzoną czynnością wątroby.

8. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tetracykliny – w bardzo rzadkich przypadkach – mogą powodować reakcje nadwrażliwości na światło i reakcje alergiczne. W przypadku podejrzenia działań niepożądanych podawanie leku powinno się przerwać. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek poważnych działań niepożądanych lub innych działań niewymienionych w niniejszych drukach informacyjnych należy powiadomić weterynarza lub farmaceutę.

9. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA I SPOSÓB PODANIA

Podawać doustnie w wodzie do picia.

Dawka zalecana u świń:

12,5 mg hyklanu doksycykliny (25 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 4 kolejne dni. Jeśli w tym okresie objawy kliniczne nie ulegną złagodzeniu, powinno się raz jeszcze przeanalizować rozpoznanie i zmienić leczenie. W przypadku ciężkich zakażeń prowadzący lekarz weterynarii może wydłużyć okres leczenia do maksymalnie 8 kolejnych dni.

Dawka zalecana u kur:

10 mg hyklanu doksycykliny (20 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 3-4 kolejne dni w przypadku zakażeń wywołanych przez *P. multocida* albo

20 mg hyklanu doksycykliny (40 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 3-4 kolejne dni w przypadku zakażeń wywołanych przez *O. rhinotracheale*.

Dokładną dobową ilość produktu można wyliczyć na podstawie dawki, która powinna zostać podana, oraz liczby i masy ciała zwierząt, które powinny produkt otrzymać. Stężenie produktu w wodzie do picia można wyliczyć z następującego wzoru:

$$\frac{\text{..... mg produktu / kg masy ciała / dobę} \times \text{średnia masa ciała [kg] zwierząt, które powinny otrzymać lek}}{\text{średnie dobowe spożycie wody [l] na zwierzę}} = \text{.... mg produktu na litr wody do picia}$$

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, masę ciała powinno się ustalić możliwie najdokładniej. Ilość wypijanej wody z dodatkiem leku zależy od stanu klinicznego świń/kur. W celu osiągnięcia prawidłowego dawkowania stężenie doksycykliny należy odpowiednio zmodyfikować. W przypadku wykorzystywania jedynie części opakowania leku zaleca się korzystanie z odpowiednio skalibrowanej wagi. Dawkę dobową należy dodać do wody do picia w taki sposób, aby całość leku została spożyta w ciągu 24 godzin. Wodę do picia zawierającą lek należy odświeżać lub wymieniać co 24 godziny. Zaleca się przygotowanie stężonego roztworu wstępnego – rozpuszczając około 100 g produktu w litrze wody – a następnie rozcieńczenie go dożądanego stężenia leczniczego. Stężony roztwór można też używać w proporcjonalnym medykatorze wody. Rozpuszczalność produktu zależy od pH i produkt ten może ulegać wytrąceniu, jeśli zostanie zmieszany z wodą o dużym stopniu twardości i odczynie zasadowym. W przypadku używania wody o dużym stopniu twardości (powyżej 10,2°d) i dużej zasadowości (pH powyżej 8,1) lek należy stosować w minimalnym stężeniu 200 mg proszku na litr wody do picia. W okresie leczenia zwierzęta nie powinny mieć dostępu do innych źródeł wody niż woda z rozpuszczonym lekiem.

10. OKRES KARENCJI

Świnie:

- Tkanki jadalne: 4 dni.

Kury:

- Tkanki jadalne: 3 dni w przypadku dawki wynoszącej 10 mg/kg masy ciała przez 4 dni.

- Tkanki jadalne: 12 dni w przypadku dawki wynoszącej 20 mg/kg masy ciała przez 4 dni.

- Jaja: Omawiany produkt nie jest dopuszczony do stosowania u niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

 Nie stosować w okresie 4 tygodni po rozpoczęciu okresu nieśności.

11. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Ze względu na bardzo prawdopodobną zmienność (w czasie i w zależności od położenia geograficznego) wrażliwości bakterii na doksycyklinę, a szczególnie ze względu na możliwość występowania różnic we wrażliwości *A. pleuropneumoniae* i *O. rhinotracheale* na doksycyklinę pomiędzy poszczególnymi krajami, a nawet poszczególnymi fermami, zaleca się pobieranie materiału na badania bakteriologiczne i oznaczenie wrażliwości. Stosowanie produktu powinno być poparte wynikami posiewów i badania wrażliwości drobnoustrojów wyizolowanych od zakażonych zwierząt na fermie. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na lokalnych (obowiązujących w danym regionie lub na danej fermie) informacji epidemiologicznych na temat wrażliwości bakterii docelowych.

Ponieważ istnieje ryzyko nieuzyskania eradykacji docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych, farmakoterapię powinno się stosować łącznie z dobrymi praktykami hodowlanymi obejmującymi np. zachowanie higieny, odpowiednią wentylację, niedopuszczanie do nadmiernej obsady.

Ostrzeżenia dla użytkownika

Jeśli osoba podająca produkt wie, że jest uczulona na antybiotyki z grupy tetracyklin, powinna zachować szczególną ostrożność przy obchodzeniu się z produktem lub jego roztworem.

Podczas przygotowywania i podawania wody do picia z dodatkiem omawianego leku powinno się nie dopuszczać do kontaktu produktu ze skórą i do inhalowania cząstek pyłu. Podczas aplikowania produktu należy mieć założone nieprzepuszczalne rękawice (np. gumowe lub lateksowe) i odpowiednią maskę przeciwpyłową (np. jednorazową półmaskę spełniającą wymogi Normy Europejskiej EN149).

W przypadku kontaktu produktu z oczami lub skórą miejsce ekspozycji należy przemyć dużą ilością czystej wody, a w przypadku wystąpienia podrażnienia należy uzyskać pomoc lekarską. Po kontakcie z omawianym produktem ręce i skażoną skórę należy natychmiast umyć.

Jeśli po ekspozycji na produkt wystąpią takie objawy, jak wysypka skórna, należy zgłosić się do lekarza i pokazać niniejsze ostrzeżenie. Do poważniejszych objawów, które wymagają pilnej pomocy lekarskiej, należą obrzęk twarzy, warg lub powiek oraz duszność.

Podczas obchodzenia się z produktem nie należy palić, jeść ani pić.

Podczas rozpuszczania produktu w wodzie należy podjąć odpowiednie kroki zapobiegające powstawaniu pyłu. Podczas obchodzenia się z produktem nie wolno dopuszczać do bezpośredniego kontaktu ze skórą i oczami, gdyż może dojść do uczulenia i rozwoju kontaktowego zapalenia skóry.

Stosowanie w okresie ciąży i laktacji

Doksycyklina cechuje się słabą zdolnością do tworzenia kompleksów z jonami wapnia, a badania wykazały, że prawie w ogóle nie wpływa na proces formowania się szkieletu. Po badaniu dawek leczniczych doksycykliny nie obserwowano żadnych negatywnych efektów działania u drobiu.

Ze względu na nieprzeprowadzenie odpowiednich badań stosowanie omawianego produktu nie jest zalecane w okresie ciąży i laktacji.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Nie stosować łącznie z antybiotykami bakteriobójczymi, np. penicylinami lub cefalosporynami.

Wchłanianie doksycykliny może ulec zmniejszeniu w obecności dużych ilości wapnia, żelaza, magnezu lub glinu w pokarmie. Nie stosować łącznie z lekami neutralizującymi kwas solny, kaolinem i preparatami żelaza.

Zaleca się zachowanie odstępu 1-2 godzin pomiędzy podaniem doksycykliny i podaniem innych produktów zawierających kationy wielowartościowe, gdyż ograniczają one wchłanianie tetracyklin. Doksycyklina nasila działanie leków przeciwzakrzepowych.

Rozpuszczalność produktu zależy od pH i produkt ten ulega wytrąceniu, jeśli zostanie zmieszany z roztworem o odczynie zasadowym.

Wody do picia nie należy przechowywać w pojemnikach metalowych.

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności, produktu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

12. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}; Nie używać po upływie daty ważności podanej na etykiecie.

13. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Po pierwszym otwarciu worków przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 9 miesięcy.

Okres ważności po rozcieńczeniu lub rekonstytucji zgodnie z instrukcją: Po rekonstytucji za pomocą wody wszelkie pozostałości produktu po 24 godzinach należy unieszkodliwić.

14. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY UNIESZKODLIWIANIU NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH Z TEGO PRODUKTU, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

15. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, jeśli dotyczy

Wyłącznie dla zwierząt.

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

16. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

17. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

18. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

19. NUMER SERII

Seria {numer}

20. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU

Do uzupełnienia.

21. INNE INFORMACJE

Wielkości opakowań: 100 g, 10 x 100 g, 250 g, 500 g i 1 kg
Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

OZNAKOWANIE OPAKOWANIA 10 x 100 g

**Pudełko tekturowe dla dziesięciu 100-gramowych saszetek wykonanych z folii aluminiowej
z tekstem oznakowania opakowania dla 100-gramowych saszetek
i ulotką**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

wyłącznie **KARTONIK 10 x 100 GRAMÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Soludox 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur
Hyklan doksycykliny
FR: *Soludox 433 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur*
Doksycyklina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ I INNYCH SUBSTANCJI

Skład na gram produktu:

Substancja czynna:

Hyklan doksycykliny 500 mg, co odpowiada 433 mg doksycykliny
FR: *Doksycyklina* 433 mg, co odpowiada 500 mg hyklanu doksycykliny

Substancje pomocnicze:

Kwas winowy 500 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żółty proszek do podawania w wodzie do picia.

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 100 g

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie i kury (brojlery, młode kury, samce rozplodowe).

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie: Leczenie objawów klinicznych występujących w przebiegu zespołu oddechowego świń wywołanego przez wrażliwe na doksycyklinę szczepy *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kury: W przypadku występowania w stadzie pasterelozy klinicznej wywołanej przez *Pasteurella multocida* – obniżenie śmiertelności i chorobowości, nasilenia objawów klinicznych i zmniejszenie zmian patologicznych; w przypadku zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT) – obniżenie chorobowości i zmniejszenie zmian patologicznych.

7. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podawać doustnie w wodzie do picia.

8. OKRES KARENCJI

Świnie:

- Tkanki jadalne: 4 dni.

Kury:

- Tkanki jadalne: 3 dni w przypadku dawki wynoszącej 10 mg/kg masy ciała przez 4 dni.

- Tkanki jadalne: 12 dni w przypadku dawki wynoszącej 20 mg/kg masy ciała przez 4 dni.

- Jaja: Omawiany produkt nie jest dopuszczony do stosowania u niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

 Nie stosować w okresie 4 tygodni po rozpoczęciu okresu nieśności.

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}; Nie używać po upływie daty ważności podanej na etykiecie.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UNIESZKODLIWIANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH Z TEGO PRODUKTU, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, jeśli dotyczy

Wyłącznie dla zwierząt.

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

17. NUMER SERII

Seria {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

Saszetka z folii aluminiowej 100g (pakowane po 10)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Soludox 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur
Hyklan doksycykliny
FR: *Soludox 433 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur*
Doksycyklina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ I INNYCH SUBSTANCJI

Skład na gram produktu:

Substancja czynna:

Hyklan doksycykliny 500 mg, co odpowiada 433 mg doksycykliny
FR: *Doksycyklina* 433 mg, co odpowiada 500 mg hyklanu doksycykliny

Substancje pomocnicze:

Kwas winowy 500 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żółty krystaliczny proszek do podawania w wodzie do picia.

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

100 g

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie i kury (brojlery, młode kury, samce rozplodowe).

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie: Leczenie objawów klinicznych występujących w przebiegu zespołu oddechowego świń wywołanego przez wrażliwe na doksycyklinę szczepy *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kury: W przypadku występowania w stadzie pasterelozy klinicznej wywołanej przez *Pasteurella multocida* – obniżenie śmiertelności i chorobowości, nasilenia objawów klinicznych i zmniejszenie zmian patologicznych; w przypadku zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT) – obniżenie chorobowości i zmniejszenie zmian patologicznych.

7. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podawać doustnie w wodzie do picia.

8. OKRES KARENCJI

Świnie:

- Tkanki jadalne: 4 dni.

Kury:

- Tkanki jadalne: 3 dni w przypadku dawki wynoszącej 10 mg/kg masy ciała przez 4 dni.

- Tkanki jadalne: 12 dni w przypadku dawki wynoszącej 20 mg/kg masy ciała przez 4 dni.

- Jaja: Omawiany produkt nie jest dopuszczony do stosowania u niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

 Nie stosować w okresie 4 tygodni po rozpoczęciu okresu nieśności.

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności {miesiąc/rok}; Nie używać po upływie daty ważności podanej na etykiecie.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UNIESZKODLIWIANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH Z TEGO PRODUKTU, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, jeśli dotyczy

Wyłącznie dla zwierząt.

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

17. NUMER SERII

Nr serii {numer}

ULOTKA INFORMACYJNA

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Soludox 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur

Hyklan doksycykliny

FR: *Soludox 433 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla świń i kur*

Doksycyklina

3. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ I INNYCH SUBSTANCJI

Skład na gram produktu:

Substancja czynna:

Hyklan doksycykliny

500 mg, co odpowiada 433 mg doksycykliny

FR: *Doksycyklina*

433 mg, co odpowiada 500 mg hyklanu doksycykliny

Substancje pomocnicze:

Kwas winowy

500 mg

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie: Leczenie objawów klinicznych występujących w przebiegu zespołu oddechowego świń wywołanego przez wrażliwe na doksycyklinę szczepy *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kury: W przypadku występowania w stadzie pasterelozy klinicznej wywołanej przez *Pasteurella multocida* – obniżenie śmiertelności i chorobowości, nasilenia objawów klinicznych i zmniejszenie zmian patologicznych; w przypadku zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT) – obniżenie chorobowości i zmniejszenie zmian patologicznych.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą. Nie stosować u zwierząt z upośledzoną czynnością wątroby.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tetracykliny – w bardzo rzadkich przypadkach – mogą powodować reakcje nadwrażliwości na światło i reakcje alergiczne. W przypadku podejrzenia działań niepożądanych podawanie leku powinno się przerwać. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek poważnych działań niepożądanych lub innych działań niewymienionych w niniejszych drukach informacyjnych należy powiadomić weterynarza lub farmaceutę.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie i kury (brojlery, młode kury, samce rozplodowe).

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA I SPOSÓB PODANIA

Podawać doustnie w wodzie do picia.

Dawka zalecana u świń:

12,5 mg hyklanu doksycykliny (25 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 4 kolejne dni. Jeśli w tym okresie objawy kliniczne nie ulegną złagodzeniu, powinno się raz jeszcze przeanalizować rozpoznanie i zmienić leczenie. W przypadku ciężkich zakażeń prowadzący lekarz weterynarii może wydłużyć okres leczenia do maksymalnie 8 kolejnych dni.

Dawka zalecana u kur:

10 mg hyklanu doksycykliny (20 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 3-4 kolejne dni w przypadku zakażeń wywołanych przez *P. multocida* albo
20 mg hyklanu doksycykliny (40 mg produktu) na kg masy ciała na dobę przez 3-4 kolejne dni w przypadku zakażeń wywołanych przez *O. rhinotracheale*.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Dokładną dobową ilość produktu można wyliczyć na podstawie dawki, która powinna zostać podana, oraz liczby i masy ciała zwierząt, które powinny produkt otrzymać. Stężenie produktu w wodzie do picia można wyliczyć z następującego wzoru:

$$\frac{\text{..... mg produktu / kg masy ciała / dobę} \times \text{średnia masa ciała [kg] zwierząt, które powinny otrzymać lek}}{\text{średnie dobowe spożycie wody [l] na zwierzę}} = \text{.... mg produktu na litr wody do picia}$$

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, masę ciała powinno się ustalić możliwie najdokładniej. Ilość wypijanej wody z dodatkiem leku zależy od stanu klinicznego świń/kur. W celu osiągnięcia prawidłowego dawkowania stężenie doksycykliny należy odpowiednio zmodyfikować. W przypadku wykorzystywania jedynie części opakowania leku zaleca się korzystanie z odpowiednio skalibrowanej wagi. Dawkę dobową należy dodać do wody do picia w taki sposób, aby całość leku została spożyta w ciągu 24 godzin. Wodę do picia zawierającą lek należy odświeżać lub wymieniać co 24 godziny. Zaleca się przygotowanie stężonego roztworu wstępnego – rozpuszczając około 100 g produktu w litrze wody – a następnie rozcieńczenie go dożądanego stężenia leczniczego. Stężony roztwór można też używać w proporcjonalnym medykatorze wody. Rozpuszczalność produktu zależy od pH i produkt ten może ulegać wytrąceniu, jeśli zostanie zmieszany z wodą o dużym stopniu twardości i odczynie zasadowym. W przypadku używania wody o dużym stopniu twardości (powyżej 10,2°d) i dużej zasadowości (pH powyżej 8,1) lek należy stosować w minimalnym stężeniu 200 mg proszku na litr wody do picia. W okresie leczenia zwierzęta nie powinny mieć dostępu do innych źródeł wody niż woda z rozpuszczonym lekiem.

10. OKRES KARENCJI

Świnie:

- Tkanki jadalne: 4 dni.

Kury:

- Tkanki jadalne: 3 dni w przypadku dawki wynoszącej 10 mg/kg masy ciała przez 4 dni.

- Tkanki jadalne: 12 dni w przypadku dawki wynoszącej 20 mg/kg masy ciała przez 4 dni.

- Jaja: Omawiany produkt nie jest dopuszczony do stosowania u niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować w okresie 4 tygodni po rozpoczęciu okresu nieśności.

11. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Po pierwszym otwarciu worków przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 9 miesięcy.

Okres ważności po rozcieńczeniu lub rekonstytucji zgodnie z instrukcją: Po rekonstytucji za pomocą wody wszelkie pozostałości produktu po 24 godzinach należy unieszkodliwić.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Ze względu na bardzo prawdopodobną zmienność (w czasie i w zależności od położenia geograficznego) wrażliwości bakterii na doksycyklinę, a szczególnie ze względu na możliwość występowania różnic we wrażliwości *A. pleuropneumoniae* i *O. rhinotracheale* na doksycyklinę pomiędzy poszczególnymi krajami, a nawet poszczególnymi fermami, zaleca się pobieranie materiału na badania bakteriologiczne i oznaczenie wrażliwości. Stosowanie produktu powinno być poparte wynikami posiewów i badania wrażliwości drobnoustrojów wyizolowanych od zakażonych zwierząt na fermie. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na lokalnych (obowiązujących w danym regionie lub na danej fermie) informacji epidemiologicznych na temat wrażliwości bakterii docelowych.

Ponieważ istnieje ryzyko nieuzyskania eradykacji docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych, farmakoterapię powinno się stosować łącznie z dobrymi praktykami hodowlanymi obejmującymi np. zachowanie higieny, odpowiednią wentylację, niedopuszczanie do nadmiernej obsady.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom

Jeśli osoba podająca produkt wie, że jest uczulona na antybiotyki z grupy tetracyklin, powinna zachować szczególną ostrożność przy obchodzeniu się z produktem lub jego roztworem.

Podczas przygotowywania i podawania wody do picia z dodatkiem omawianego leku powinno się nie dopuszczać do kontaktu produktu ze skórą i do inhalowania cząstek pyłu. Podczas aplikowania produktu należy mieć założone nieprzepuszczalne rękawice (np. gumowe lub lateksowe) i odpowiednią maskę przeciwpyłową (np. jednorazową półmaskę spełniającą wymogi Normy Europejskiej EN149).

W przypadku kontaktu produktu z oczami lub skórą miejsce ekspozycji należy przemyć dużą ilością czystej wody, a w przypadku wystąpienia podrażnienia należy uzyskać pomoc lekarską. Po kontakcie z omawianym produktem ręce i skażoną skórę należy natychmiast umyć.

Jeśli po ekspozycji na produkt wystąpią takie objawy, jak wysypka skórna, należy zgłosić się do lekarza i pokazać niniejsze ostrzeżenie. Do poważniejszych objawów, które wymagają pilnej pomocy lekarskiej, należą obrzęk twarzy, warg lub powiek oraz duszność.

Podczas obchodzenia się z produktem nie należy palić, jeść ani pić.

Podczas rozpuszczania produktu w wodzie należy podjąć odpowiednie kroki zapobiegające powstawaniu pyłu. Podczas obchodzenia się z produktem nie wolno dopuszczać do bezpośredniego kontaktu ze skórą i oczami, gdyż może dojść do uczulenia i rozwoju kontaktowego zapalenia skóry.

Stosowanie w okresie ciąży i laktacji

Doksycyklina cechuje się słabą zdolnością do tworzenia kompleksów z jonami wapnia, a badania wykazały, że prawie w ogóle nie wpływa na proces formowania się szkieletu. Po badaniu dawek leczniczych doksycykliny nie obserwowano żadnych negatywnych efektów działania u drobiu.

Ze względu na nieprzeprowadzenie odpowiednich badań stosowanie omawianego produktu nie jest zalecane w okresie ciąży i laktacji.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Nie stosować łącznie z antybiotykami bakteriobójczymi, np. penicylinami lub cefalosporynami. Wchłanianie doksycykliny może ulec zmniejszeniu w obecności dużych ilości wapnia, żelaza, magnezu lub glinu w pokarmie. Nie stosować łącznie z lekami neutralizującymi kwas solny, kaolinem i preparatami żelaza.

Zaleca się zachowanie odstępu 1-2 godzin pomiędzy podaniem doksycykliny i podaniem innych produktów zawierających kationy wielowartościowe, gdyż ograniczają one wchłanianie tetracyklin. Doksycyklina nasila działanie leków przeciwzakrzepowych.

Rozpuszczalność produktu zależy od pH i produkt ten ulega wytrąceniu, jeśli zostanie zmieszany z roztworem o odczynie zasadowym.

Wody do picia nie należy przechowywać w pojemnikach metalowych.

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności, produktu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY UNIESZKODLIWIANIU NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH Z TEGO PRODUKTU, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

15. INNE INFORMACJE

Wielkości opakowań: 100 g, 10 x 100 g, 250 g, 500 g i 1 kg
Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.