

Allegato I

**Nome, forma farmaceutica, dosaggio del prodotto
medicinale, specie animali, vie di somministrazione e
titolare/richiedente dell'autorizzazione all'immissione in
commercio**

Stato Membro UE/SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominazione del medicinale	INN Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
	Nome e indirizzo				
Belgio	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Doxycycline 50% Dopharma	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere solubile in acqua	Vitelli a ruminante non funzionante, Suini Polli di razze non ovaiole
Bulgaria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Doxycycline 50% WSP	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere solubile in acqua	Vitelli, suini, pollame
Danimarca	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Doxylin Vet.	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere solubile in acqua	Suini
Grecia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Doxycycline 50% Dopharma	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere solubile in acqua	Polli (polli da carne) Vitelli Suini
Ungheria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Doxycycline 50% WSP	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere per soluzione orale	Vitelli, suini, polli
Lituania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Doxycycline 50%	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere per soluzione orale	Vitelli, suini, pollame

Paesi Bassi	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Doxycycline 50% WSP	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere per somministrazione in acqua potabile	Polli di razze non ovaiole
Polonia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	DoxyMed 50	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere solubile in acqua	Vitelli, polli, suini
Portogallo	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Vetadoxi 50	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere solubile in acqua	Bovini (vitelli), suini, volatili
Romania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAESI BASSI	Doxycycline 50% WSP	Doxyciclina iclato 500 mg/g	Polvere solubile in acqua	Pollame (uso non consentito in animali ovaiole che producono uova destinate al consumo umano), vitelli, suini

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del
riassunto delle caratteristiche del prodotto,
dell'etichettatura e del foglio illustrativo**

Riassunto generale della valutazione scientifica di Doxycycline 50% WSP e denominazioni associate (*vedere Allegato I*)

1. Introduzione

Doxycycline 50% WSP e denominazioni associate è una polvere da utilizzare nell'acqua da bere contenente il principio attivo doxiciclina iclato 500 mg/g. La doxiciclina è un antibiotico semisintetico appartenente alla classe delle tetracicline. Le tetracicline hanno un ampio spettro di attività contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi, micoplasmi, clamidie, rickettsie e alcuni protozoi.

In seguito alle divergenti decisioni nazionali adottate dagli Stati membri in merito all'autorizzazione di Doxycycline 50% WSP e denominazioni associate, la questione è stata sottoposta al CVMP ai sensi dell'articolo 34, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE al fine di risolvere le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto (SPC) autorizzati a livello nazionale nell'Unione europea.

Le principali disarmonie degli SPC esistenti riguardavano:

- specie bersaglio;
- indicazioni;
- quantità da somministrare;
- periodi di attesa.

2. Discussione dei dati disponibili

Pollame

Non sono stati presentati dati sulla concentrazione minima inibitoria (MIC) riguardanti nello specifico isolati da patogeni bersaglio dai polli. Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che quando Doxycycline 50% WSP è stato somministrato nell'acqua da bere a polli da carne (*broiler*) a una dose di doxiciclina iclato di 25 mg/kg di peso corporeo/giorno per 5 giorni, lo stato stazionario di concentrazione di doxiciclina nel plasma di 2 µg/ml è stato raggiunto dopo 6 ore. Dati presentati da Goren, 1983¹, sulla sensibilità *in vitro* di patogeni isolati dal pollame tra il 1978 e il 1981 hanno evidenziato che la sensibilità di *P. multocida* era superiore al 70%, ma che *E. coli* variava tra 4 e 34% nel periodo di tempo studiato. Uno studio ha esaminato la sicurezza di Doxycycline 50% WSP somministrato a dosi di 0,25 e 75 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per 5 giorni. Non sono state individuate anomalie della salute.

Due riferimenti di letteratura hanno segnalato che la doxiciclina a 50 mg per litro nell'acqua da bere per 3–5 giorni era efficace nel trattamento dei controlli infettati con *E. coli* (George, 1977²) ed *E. coli* e *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). Uno studio di Goren, 1988⁴ che ha utilizzato un controllo infettato con un ceppo di *E. coli* con una MIC di 1 µg/ml ha dimostrato un effetto terapeutico dose-dipendente, evidenziando effetti da moderati a buoni nei gruppi che avevano ricevuto doxiciclina in dosi comprese tra 96 e 196 mg/kg di peso corporeo/giorno. Tali dosi hanno dato concentrazioni di

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

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

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

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

plasma comprese tra 1,7 e 3,6 µg/ml. È stato presentato uno studio standard sul campo di buona pratica clinica in cui è stata valutata l'efficacia di Doxycycline 50% WSP nel trattamento di epidemie di colibacillosi da causa naturale in 5 allevamenti nei Paesi Bassi nel 1998. Si è trattato di uno studio non controllato in cui sono stati esclusi i pollai dove i ceppi di *E. coli* non erano risultati sensibili alla doxiciclina nei test *in vitro*. Una dose di doxiciclina iclato di 25 mg/kg di peso corporeo/giorno nell'acqua da bere per 3 giorni ha determinato una riduzione della mortalità e la scomparsa dei segni clinici in tutti gli allevamenti, tranne uno, entro il termine del trattamento. Lo studio ha evidenziato l'importanza dei test di sensibilità prima del trattamento con doxiciclina.

Non sono stati presentati dati riguardo a infezioni da *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* e *Clostridia spp.*

I dati di farmacovigilanza (riassunto delle Relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza, PSUR) derivanti dall'utilizzo del prodotto nei polli negli ultimi 5 anni sono stati riesaminati sulla base del recente deferimento ai sensi dell'articolo 35 per tutte le concentrazioni di polveri idrosolubili e soluzioni orali contenenti doxiciclina iclato destinate al pollame e da somministrare nell'acqua da bere (EMA/V/A/047). Non vi sono stati eventi avversi nei polli, comprese segnalazioni di sospetta mancanza di efficacia attesa durante questo periodo.

I dati sulla deplezione dei residui per la carne di pollo sono a favore di un periodo di attesa per la carne di 5 giorni se ai polli è somministrata una dose di 25 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per 5 giorni.

Non sono stati forniti dati riguardanti specie di pollame diverse dai polli.

Suini

Sono stati presentati dati sulla MIC derivanti dalla letteratura per i patogeni del tratto respiratorio dei suini isolati da casi clinici nei Paesi Bassi (Pijpers, 1990⁵). I valori di MIC90 oscillavano tra 0,03 µg/ml per *Mycoplasma hyopneumoniae* e 0,5 µg/ml for *P. multocida*. Uno studio di determinazione della dose di Pijpers, 1990b⁶, ha esaminato l'effetto profilattico della doxiciclina nel mangime rispetto a *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In questo studio, dosi di doxiciclina equivalenti a 16, 7,5 e 3,6 mg/kg di peso corporeo/giorno sono risultate efficaci nella prevenzione della malattia in 6/6, 5/6 e 1/6 suini, rispettivamente. Nel gruppo trattato con doxiciclina a 16 mg/kg di peso corporeo/giorno, i livelli di plasma erano compresi tra 1,28 e 1,83 µg/ml e superavano la MIC del ceppo di controllo (1 µg/ml). Uno studio di farmacocinetica e sui residui ha evidenziato che a una dose giornaliera di 10 mg di doxiciclina idrocloruro/kg di peso corporeo, la doxiciclina ha raggiunto lo stato stazionario di concentrazione di 0,4 µg/ml entro 3 giorni. Pijpers, 1990, ha determinato lo stato stazionario di concentrazione di doxiciclina in seguito a somministrazione orale nel mangime a dosi di 7, 13 e 26 mg/kg/peso corporeo, due volte al giorno. I livelli di plasma allo stato stazionario per la doxiciclina oscillavano tra 0,37–0,89 µg/ml (a 7 mg/kg di peso corporeo), 0,7–1,14 µg/ml (a 13 mg/kg di peso corporeo) e 1,62–3,18 µg/ml (a 26 mg/kg di peso corporeo). Anche se non presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i dati derivanti dal progetto ARBAO-II⁷ sulla resistenza antimicrobica tra i batteri che causano infezioni nei suini nell'Unione europea riscontrata tra il 2002 e il 2004 hanno evidenziato livelli di resistenza alle tetracicline in *Actinobacillus pleuropneumoniae* tra 0 e 46,0% e in *Strep. suis* tra 48,0 e 92,0%. È stato

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)

ricosciuto che questo livello di resistenza non poteva essere direttamente applicato alla doxiciclina. Uno studio ha esaminato la sicurezza di Doxycycline 50% WSP somministrato a dosi di 0, 10, 50 e 150 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per 10 giorni. La somministrazione fino 5 volte la dose di trattamento raccomandata è stata ben tollerata.

Non sono stati presentati dati clinici a favore dell'utilizzo di Doxycycline 50% WSP nel trattamento della rinite atrofica o della broncopolmonite.

Non sono stati proposti dati di studi sul campo a sostegno dell'impiego del prodotto nei suini.

Sono stati forniti dati di farmacovigilanza (riassunto delle PSUR) derivanti dall'utilizzo del prodotto nei suini in merito agli ultimi 5 anni. Non vi sono stati eventi avversi nei suini, comprese segnalazioni di sospetta mancanza di efficacia attesa durante questo periodo.

I dati sulla deplezione dei residui per la carne di suino sono a favore di un periodo di attesa per la carne di 8 giorni se ai suini è somministrata una dose di 10 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per 5 giorni.

Vitelli

Non sono stati presentati dati sulla MIC riguardanti specificatamente isolati da patogeni bersaglio dai vitelli. Uno studio di farmacocinetica e sui residui ha illustrato che a una dose giornaliera di 10 mg di doxiciclina idrocloruro/kg di peso corporeo, somministrata una volta al giorno tramite un sostituto del latte per 5 giorni, la C_{max} è stata raggiunta entro 2-3 giorni con un valore medio di 2,2-2,5 µg/ml. In uno studio di Meijer, 1993⁸, in seguito a somministrazione di doxiciclina iclato a 5 mg/kg di peso corporeo/due volte al giorno tramite un sostituto del latte per 5 giorni a vitelli immaturi, le concentrazioni di plasma oscillavano tra 1,0 e 2,3 µg/ml. Kremer, 1988⁹ e Hartman, 1993¹⁰ e 1994¹¹, hanno evidenziato elevati livelli di resistenza in *Pasteurella spp.* isolata da vitelli nei Paesi Bassi. Uno studio ha illustrato che Doxycycline hyclate 50% era ben tollerato se somministrato alla dose raccomandata di 5 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/due volte al giorno per due volte la durata raccomandata (10 giorni). Tuttavia, la somministrazione pari a 5 e 10 volte la dose di trattamento raccomandata non era ben tollerata negli animali con segni di anoressia, diarrea ed evidenza di insufficienza renale con necessità di eutanasia.

Una sintesi dei dati di uno studio sul campo (Van Gool, 1986¹²) ha confermato l'efficacia di Ronaxan P.S. 5% (doxiciclina iclato) somministrato in un sostituto del latte a una dose di 10 mg/kg di peso corporeo/giorno per 4-6 giorni nel trattamento di vitelli affetti da polmonite causata da *Mycoplasma* e *Past. haemolytica*. Il trattamento è risultato efficace nel 98% dei vitelli trattati con Ronaxan (n=361) rispetto all'85% dei vitelli trattati con prodotti antibiotici di riferimento (n=174).

⁷ Studio ARBAO-II, 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 e altri, *Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves*, Vet. Quart. 15 (1)1 1-5 (1993)

⁹ Kremer e altri, *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 e altri, *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)

Uno studio di Kuttler, 1978¹³ ha dimostrato che la doxiciclina era efficace in anaplasmosi moderata nei vitelli splenectomizzati infettati con *Anaplasma marginale*.

Non sono stati forniti dati clinici o sul campo a favore dell'impiego del prodotto nel trattamento di pleuropolmonite (*Histophilus somni*) o broncopolmonite causata da *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp.* o *Arcanobacterium pyogenes*.

I dati sulla deplezione dei residui per la carne di vitello sono a favore di un periodo di attesa per la carne di 7 giorni se ai vitelli è somministrata una dose di 5 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo due volte al giorno per 5 giorni.

Sono stati forniti dati di farmacovigilanza (riassunto delle PSUR) derivanti dall'utilizzo del prodotto nei vitelli in merito agli ultimi 5 anni. Non si sono verificati eventi avversi nei vitelli, comprese segnalazioni di sospetta mancanza di efficacia attesa durante questo periodo.

3. Valutazione rischio/beneficio

Valutazione dei benefici

Polli

Poiché non sono stati forniti dati per le specie di pollame diverse dai polli, è stato convenuto che le specie bersaglio dovessero essere limitate ai "polli" in tutti gli Stati membri in cui il prodotto è autorizzato o in attesa di autorizzazione. In conformità del recente deferimento ai sensi dell'articolo 35 per tutte le concentrazioni di polveri idrosolubili e soluzioni orali contenenti doxiciclina iclato destinate al pollame e da somministrare nell'acqua da bere (EMA/V/A/047), sono state concordate le seguenti indicazioni:

- infezioni del tratto respiratorio causate da *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* e *Bordetella avium*;
- enteriti causate da *Clostridium perfringens* e *Clostridium colinum*.

I dati per alcune indicazioni non sono stati forniti, tuttavia, al momento del deferimento ai sensi dell'articolo 35, non vi era alcuna evidenza documentata riguardo alla sospetta mancanza di efficacia attesa dei prodotti a base di doxiciclina nei polli. In assenza di dati a sostegno del regime di dosaggio per le infezioni diverse dalla colibacillosi, il regime di dosaggio armonizzato di 25 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo per 3–5 giorni per tutte le indicazioni può essere accettato poiché rappresenta il valore più elevato dell'intervallo posologico che è stato utilizzato in passato e non pone alcun rischio riguardo alla sicurezza.

I dati sulla deplezione dei residui nei polli sono a favore di un periodo di attesa per la carne di 5 giorni se ai polli è somministrata una dose di 25 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per 5 giorni.

Suini

Poiché i suini sono una specie bersaglio in tutti gli attuali SPC (escluso il prodotto dei Paesi Bassi) è stato convenuto di accettare come specie bersaglio i "suini" nelle informazioni armonizzate sul prodotto. Non sono risultate evidenti discrepanze negli Stati membri per quanto riguarda le seguenti indicazioni:

¹³ Kuttler e altri, 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)

- rinite atrofica causata da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*;
- broncopolmonite causata da *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* e *Mycoplasma hyorhinis*;
- pleuropolmonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Sono stati forniti dati clinici limitati a sostegno dell'utilizzo del prodotto per trattare la pleuropolmonite causata da *A. pleuropneumoniae* e non sono stati presentati dati clinici o sul campo a sostegno dell'utilizzo della doxiciclina nel trattamento della rinite atrofica o della broncopolmonite nei suini. Non è risultata alcuna evidente discrepanza tra gli Stati membri nel regime di dosaggio di 10 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo per 3–5 giorni. Anche se i dati forniti hanno evidenziato che questa dose potrebbe non risultare ottimale e la recente letteratura ha confermato lo sviluppo di resistenze alle tetracicline nei patogeni respiratori dei suini, non è emersa una chiara evidenza su cui basare una revisione della dose/delle indicazioni. Il riassunto dei dati delle PSUR non ha evidenziato alcun problema di sicurezza né la sospetta mancanza di efficacia attesa riguardo a questa indicazione o durata della dose.

I dati sulla deplezione dei residui nei suini sono a favore di un tempo di attesa per la carne di 8 giorni se ai suini è somministrata una dose di 10 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per 5 giorni.

Vitelli

I vitelli sono una specie bersaglio in tutti gli attuali SPC (escluso il prodotto dei Paesi Bassi). È stato concordato che nelle informazioni armonizzate sul prodotto le specie bersaglio dovessero essere precisate come "vitelli preruminanti". Non sono risultate discrepanze negli Stati membri per quanto riguarda le seguenti indicazioni:

- broncopolmonite e pleuropolmonite causate da *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma spp.*

Sono stati presentati alcuni dati sul campo a sostegno dell'utilizzo del prodotto nel trattamento della polmonite causata da *Mycoplasma* e *P. haemolytica* nei vitelli, ma non sono emersi dati clinici o sul campo a favore dell'impiego del prodotto nel trattamento della pleuropolmonite (*H. somni*) o della broncopolmonite causata da *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp.* o *A. pyogenes*. Il riassunto dei dati delle PSUR non ha evidenziato alcun problema di sicurezza, né la sospetta mancanza di efficacia attesa in relazione a questa indicazione o durata della dose. Considerando tutti i fattori non vi è sufficiente evidenza per giustificare una modifica del regime di dosaggio.

I dati sulla deplezione dei residui nei vitelli sono a favore di un periodo di attesa per la carne di 7 giorni se ai vitelli è somministrata una dose di 5 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo, due volte al giorno per 5 giorni.

Valutazione dei rischi

Secondo i criteri dell'OMS del 2007 la doxiciclina è classificata come "antibiotico molto importante" per uso umano e "criticamente importante" per uso veterinario. Nella medicina umana, la doxiciclina è il trattamento di elezione per la cura di tracheobronchite acuta, bronchite acuta e bronchiolite acuta causate da infezioni batteriche primarie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) e superinfezioni batteriche (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). La trasmissione alimentare, diretta e ambientale di microrganismi resistenti (determinanti resistenti) deve essere considerata un rischio correlato all'utilizzo del prodotto nonostante il fatto che la quantificazione della trasmissione di agenti zoonotici e il trasferimento orizzontale di geni di resistenza tra batteri

animali e umani è estremamente difficile *in vivo* (F.J. Angulo e altri, 2004)¹⁴. È stato evidenziato, al momento del deferimento ai sensi dell'articolo 35 per polveri idrosolubili e soluzioni orali contenenti doxiciclina iclato, che vi era un'elevata percentuale di resistenza alle tetracicline in *E. coli* isolato da polli (De Jong e altri, 2009)¹⁵. Elevati livelli di resistenza alle tetracicline nei patogeni respiratori dei suini sono stati altresì documentati (studio ARBAO-II, 2008)⁷. La definizione appropriata di indicazioni che offrano agli utilizzatori del prodotto informazioni chiare sull'efficacia attesa, unitamente al dosaggio adeguato per le indicazioni, è necessaria al fine di garantire un utilizzo efficace e sicuro del prodotto nel campo.

Dal momento che i dati sui vitelli presentati nel dossier a sostegno dei dati clinici riguardano vitelli preruminanti, con una maturità del ruminale non chiara per alcuni degli studi presentati, e considerando le variazioni dei parametri farmacocinetici chiave in seguito alla somministrazione i.v. nei vitelli non ruminanti rispetto ai vitelli ruminanti e l'assenza di un chiaro margine di sicurezza che possa consentire un riesame della dose giornaliera nei vitelli, le specie bersaglio devono essere chiaramente definite come vitelli preruminanti.

Non vi sono proposte per modificare il regime di dosaggio per i polli, i suini e i vitelli. Pertanto l'esposizione dell'ambiente alla doxiciclina non è destinata ad aumentare. L'impiego del prodotto come proposto non pone alcun rischio per l'ambiente.

Gestione dei rischi o misure di mitigazione

Le precauzioni raccomandate dal CVMP per limitare lo sviluppo di resistenze, derivanti dal deferimento ai sensi dell'articolo 35, sono state inserite nella sezione 4.5 dell'SPC. Queste avvertenze sono state ampliate per tenere conto della resistenza alle tetracicline riconosciuta negli isolati da suini e vitelli. Ulteriori informazioni sono state inserite nell'SPC riguardo ai meccanismi di resistenza alle tetracicline in generale.

Al fine di poter garantire l'ottima biodisponibilità nel campo, nella sezione 4.8 dell'SPC è stata inclusa un'avvertenza riguardo alla potenziale azione chelante della doxiciclina sui cationi.

Se ai polli è somministrata una dose di 25 mg di doxiciclina iclato/kg p.c./giorno per 5 giorni; ai suini è somministrata una dose di 10 mg di doxiciclina iclato/kg p.c./giorno per 5 giorni; e ai vitelli è somministrata una dose di 5 mg di doxiciclina iclato/kg p.c. due volte al giorno per 5 giorni, periodi di attesa per la carne di 5, 8 e 7 giorni rispettivamente garantiscono la sicurezza del consumatore.

Per assicurare che il prodotto sia utilizzato soltanto nei vitelli giovani prima che si instauri la ruminazione, la specie bersaglio è stata aggiornata come "vitelli preruminanti".

Valutazione del rapporto benefici/rischi

È evidente che i dati scientifici disponibili a sostegno di numerose indicazioni proposte per l'impiego del prodotto sono molto limitati. Tuttavia si può dire che esso abbia "un utilizzo ormai consolidato".

Inoltre, non vi sono evidenze di farmacovigilanza documentate di rischio grave riguardo agli attuali regimi di dosaggio per i polli, i suini o i vitelli preruminanti. Pertanto tali regimi possono essere mantenuti.

¹⁴ F. J. Angulo e altri, 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 e altri, 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

In considerazione della scarsità dei dati esistenti, le indicazioni sono state rese più precise e sono state approfondite le avvertenze e le informazioni degli SPC riguardo alla resistenza antimicrobica.

La conclusione finale per il rapporto rischi/benefici in merito all'utilizzo del prodotto rimane positiva.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- Il CVMP ha considerato che lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- Il CVMP ha riesaminato il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha valutato tutti i dati presentati,

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per Doxycycline 50% SWP e denominazioni associate (*vedere Allegato I*).

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto e confezionamento primario

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Da completare a livello nazionale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per grammo:

Principio attivo:

Doxiciclina iclato: 500 mg
(equivalente a 433 mg di doxiciclina)

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.
Polvere leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Vitelli a ruminante non funzionante, suini, polli.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Trattamento delle seguenti specifiche infezioni dell'apparato respiratorio e del canale alimentare causate da microrganismi sensibili alla doxiciclina.

Vitelli pre-ruminanti:

- Broncopneumonite e pleuropneumonite causate da *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma spp.*

Suini:

- Rinite atrofica causata da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*;
- Broncopneumonite causata da *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* e *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Polli:

- Infezioni del sistema respiratorio causate da *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* e *Bordetella avium*;
- Enterite causata da *Clostridium perfringens* e *Clostridium colinum*.

4.3 Controindicazioni

Non usare in caso di ipersensibilità alle tetracicline o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Non somministrare ad animali affetti da grave insufficienza epatica o renale.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

A causa della variabilità (nel tempo, geografica) della sensibilità dei batteri alla doxiciclina, consigliamo fortemente l'esecuzione della campionatura batteriologica e della prova di sensibilità dei microrganismi da animali malati nell'allevamento.

È stato dimostrato un elevato tasso di resistenza dell'*E. coli*, isolato dai polli, alle tetracicline. Il prodotto dovrebbe quindi essere usato per il trattamento di infezioni causate da *E. coli* solo dopo l'esecuzione di una prova di sensibilità. La resistenza alle tetracicline è inoltre stata segnalata nei patogeni respiratori dei suini (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) e negli agenti patogeni dei vitelli (*Pasteurella spp*) in alcuni paesi dell'UE.

Dato che potrebbe non essere possibile raggiungere l'eradicazione degli agenti patogeni bersaglio, il trattamento dovrebbe quindi essere combinato con buone pratiche di gestione, ad esempio un buon livello igienico, una corretta ventilazione, nessuna sovrappopolazione di bestiame

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Durante la manipolazione del prodotto, evitare il contatto con la pelle e l'inalazione, tenendo ben presente il rischio di sensibilizzazione e di dermatite da contatto. A questo scopo indossare guanti e una mascherina antipolvere.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Nessuna nota.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Gravidanza e allattamento:

A causa del deposito di doxiciclina nei tessuti ossei giovani, l'uso del prodotto dovrebbe essere limitato durante il periodo della gravidanza e dell'allattamento.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non usare insieme ad antibiotici battericidi, quali ad esempio penicilline e cefalosporine.

Le tetracicline possono chelare i cationi (ad esempio Mg, Mn, Fe e Al), e ciò potrebbe portare a una diminuzione della biodisponibilità.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Somministrare per via orale tramite sostituti del latte e/o acqua potabile.

Vitelli a rumine non funzionante: 10 mg di doxiciclina iclato /kg peso corporeo / giorno, che corrispondono a 20 mg di prodotto per kg di peso corporeo, per 3-5 giorni consecutivi, suddiviso su 2 somministrazioni.

Suini: 10 mg di doxiciclina iclato /kg peso corporeo / giorno, che corrispondono a 20 mg di prodotto per kg di peso corporeo, per 3-5 giorni consecutivi.

Polli: 25 mg doxiciclina iclato /kg peso corporeo / giorno, che corrispondono a 50 mg di prodotto per kg di peso corporeo, per 3-5 giorni consecutivi.

Per la somministrazione con acqua potabile, il quantitativo di prodotto giornaliero esatto deve essere calcolato sulla base del dosaggio consigliato, nonché del numero e del peso di animali da trattare, attenendosi alla seguente formula:

$$\frac{\text{mg prodotto / kg peso corporeo / giorno}}{\text{Consumo medio di acqua al giorno (litro) ad animale}} \times \text{Peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare} = \dots \text{ mg di prodotto per litro di acqua potabile}$$

Per garantire un dosaggio corretto è opportuno stabilire il peso corporeo con quanta più precisione possibile.

L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche degli animali. Per ottenere il dosaggio corretto, potrebbe essere necessario regolare la concentrazione dell'acqua potabile. Si raccomanda l'uso di una strumentazione per la pesatura adeguatamente calibrata nel caso in cui le confezioni siano utilizzate parzialmente. Il quantitativo giornaliero va aggiunto all'acqua potabile in modo che tutto il farmaco venga consumato nel giro di 24 ore. L'acqua potabile medicata deve essere preparata, di modo che sia fresca, ogni 24 ore. Si raccomanda di preparare una pre-soluzione concentrata - all'incirca 100 grammi di prodotto per litro di acqua potabile - e di diluirla ulteriormente alle concentrazioni terapeutiche, se necessario. In alternativa, la soluzione concentrata può essere usata in un dosatore proporzionale di acqua.

Il sostituto del latte medicato dovrebbe essere usato immediatamente.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Nei vitelli, si può verificare una degenerazione miocardica acuta, talvolta letale, in seguito a un singolo dosaggio o a dosaggi multipli. Dato che principalmente ciò si verifica in seguito a un sovradosaggio, è importante procedere a un'accurata misurazione del dosaggio.

4.11 Tempo di attesa

Carne e visceri:

Vitelli a ruminazione non funzionante: 7 giorni

Suini: 8 giorni

Polli: 5 giorni

Uso non consentito in ovaiole che producono uova destinate al consumo umano.

Uso non consentito in bovini che producono latte destinato al consumo umano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici per uso sistemico, tetracicline

Codice ATCvet: QJ01AA02

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La doxiciclina è un antibiotico ad ampio spettro. Inibisce la sintesi delle proteine batteriche a livello intracellulare legandosi alle subunità 30-S del ribosoma. Ciò interferisce con il legame dell'aminoacil-RNA al sito accettore sul complesso ribosomiale RNAm ed evita l'accoppiamento degli acidi alle catene di peptidi in fase di allungamento.

La doxiciclina inibisce i batteri, Micoplasmi, Clamidio, Rickettsie, e alcuni Protozoi.

Sono di norma stati segnalati quattro meccanismi di resistenza acquisita dai microrganismi contro le tetracicline: Accumulo ridotto delle tetracicline (permeabilità ridotta della parete cellulare batterica ed efflusso attivo), protezione proteica del ribosoma batterico, inattivazione enzimatica dell'antibiotico e

mutazioni rRNA (che impediscono che la tetraciclina si leghi al ribosoma). La resistenza alla tetraciclina viene di norma acquisita tramite plasmidi o altri elementi mobili (ad esempio trasposoni coniugativi). È inoltre stata descritta resistenza incrociata fra le tetracicline. Data la maggiore liposolubilità e una maggiore facilità di attraversare le membrane cellulari (rispetto alla tetraciclina), la doxiciclina mantiene un certo livello di efficacia dai microrganismi con resistenza acquisita alle tetracicline.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

La doxiciclina viene assorbita dall'intestino in modo rapido e pressoché completo. La presenza di alimenti nell'intestino non ha alcun effetto sull'assorbimento reale della doxiciclina. La distribuzione della doxiciclina e la penetrazione della doxiciclina nella maggior parte dei tessuti corporei è buona. In seguito all'assorbimento, le tetracicline vengono difficilmente metabolizzate. Diversamente da altre tetracicline, l'escrezione della doxiciclina avviene soprattutto per via fecale.

Vitelli

Dopo un dosaggio di 10 mg/kg/giorno per 5 giorni, è stato riscontrato un'emivita di eliminazione variabile fra 15 e 28 ore. Il livello plasmatico della doxiciclina ha raggiunto una media variabile da 2,2 a 2,5 µg/ml.

Suini

Nei suini, dopo trattamento tramite acqua da bere, non è stato riscontrato alcun accumulo di doxiciclina nel plasma. Sono stati trovati valori medi del plasma di $0,44 \pm 0,12$ µg/ml, dopo 3 giorni di trattamento con un dosaggio medio di 10 mg/kg.

Pollame

Sono state raggiunte concentrazioni di plasma allo stato stazionario di $2,05 \pm 0,47$ µg/ml entro 6 ore dopo l'inizio del trattamento e variavano fra 1,28 e 2,18 µg/ml con un dosaggio di 25 mg/kg nel corso di 5 giorni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico
Lattosio

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 36 mesi.
Periodo di validità del medicinale dopo la prima apertura del confezionamento primario: 3 mesi.
Periodo di validità del medicinale dopo ricostituzione in acqua potabile: 24 ore.
Periodo di validità dopo ricostituzione nel sostituto del latte: usare immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperature inferiori ai 25 °C.
Non refrigerare o congelare.
Proteggere dal gelo.

6.5 Natura e composizione del condizionamento primario

Contenitore in polipropilene bianco da 1000 g. chiuso con un coperchio in polietilene a bassa densità.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Paesi Bassi
research@dopharma.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Contenitore in polipropilene

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Da completare a livello nazionale

Doxiciclina iclato

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Doxiciclina iclato 500 mg/g
(equivalente a 433 mg/g di doxiciclina)

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

4. CONFEZIONI

1 kg.

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Vitelli a ruminante non funzionante, suini e polli.

6. INDICAZIONI

Trattamento delle seguenti specifiche infezioni dell'apparato respiratorio e del canale alimentare causate da microrganismi sensibili alla doxiciclina.

Vitelli a ruminante non funzionante:

- Broncopolmonite e pleuropolmonite causate da *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma spp.*

Suini:

- Rinite atrofica causata da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*;
- Broncopolmonite causata da *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* e *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropolmonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Polli:

- Infezioni del sistema respiratorio causate da *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* e *Bordetella avium*;
- Enterite causata da *Clostridium perfringens* e *Clostridium colinum*.

7. MODALITÀ E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale, dopo dissoluzione in acqua potabile/sostituto del latte .

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

8. TEMPO DI ATTESA

Carne e viscera:

Vitelli a ruminazione non funzionante: 7 giorni

Suini: 8 giorni

Polli: 5 giorni

Uso non consentito in ovaiole che producono uova destinate al consumo umano.

Uso non consentito in bovini che producono latte destinato al consumo umano.

9. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

Scad <<SCAD mese/anno>>

Periodo di validità del medicinale dopo la prima apertura del confezionamento primario: 3 mesi.

Periodo di validità del medicinale dopo ricostituzione in acqua potabile: 24 ore.

Periodo di validità del sostituto del latte materno: usare immediatamente.

Dopo l'apertura, usare entro:

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperature inferiori ai 25 °C.

Non raffreddare o congelare.

Proteggere dal gelo.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

Solo per uso veterinario - Da vendersi dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Paesi Bassi

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lot (numero) <<numero>>

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO
da compilare nazionalmente

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Paesi Bassi

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Doxycycline 50% WSP, polvere per soluzione orale per vitelli a ruminazione non funzionante, suini e polli

Doxiciclina iclato

3. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Principio attivo:

Doxiciclina iclato 500 mg/g
(equivalente a 433 mg/g di doxiciclina)

Polvere leggermente giallastra.

4. INDICAZIONI

Trattamento delle seguenti specifiche infezioni dell'apparato respiratorio e del canale alimentare causate da microrganismi sensibili alla doxiciclina.

Vitelli a ruminazione non funzionante:

- Broncopneumonite e pleuropneumonite causate da *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma spp.*

Suini:

- Rinite atrofica causata da *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*;
- Broncopneumonite causata da *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* e *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Polli:

- Infezioni del sistema respiratorio causate da *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* e *Bordetella avium*;
- Enterite causata da *Clostridium perfringens* e *Clostridium colinum*.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in caso di ipersensibilità alle tetracicline o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Non somministrare ad animali affetti da grave insufficienza epatica o renale.

6. REAZIONI AVVERSE

Nessuna nota.

Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Vitelli a rumine non funzionante, suini, polli

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Vitelli a rumine non funzionante: 10 mg di doxiciclina iclato /kg peso corporeo / giorno,
che corrispondono a 20 mg di prodotto per kg di peso corporeo,
per 3-5 giorni consecutivi, suddiviso su 2 somministrazioni.
Suini: 10 mg di doxiciclina iclato /kg peso corporeo / giorno,
che corrispondono a 20 mg di prodotto per kg di peso corporeo,
per 3-5 giorni consecutivi.
Polli: 25 mg di doxiciclina iclato /kg peso corporeo / giorno,
che corrispondono a 50 mg di prodotto per kg di peso corporeo,
per 3-5 giorni consecutivi.

Somministrare per via orale tramite sostituti del latte e/o acqua potabile.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Per la somministrazione con acqua potabile, il quantitativo di prodotto giornaliero esatto deve essere calcolato sulla base del dosaggio consigliato, nonché del numero e del peso di animali da trattare, attenendosi alla seguente formula:

$$\frac{\text{mg prodotto / kg peso corporeo / giorno}}{\text{Consumo medio di acqua al giorno (litro) ad animale}} \times \text{Peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare} = \dots \text{ mg di prodotto per litro di acqua potabile}$$

Per garantire un dosaggio corretto è opportuno stabilire il peso corporeo con quanta più precisione possibile.

L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche degli animali. Per ottenere il dosaggio corretto, potrebbe essere necessario regolare la concentrazione dell'acqua potabile.

Si raccomanda l'uso di una strumentazione per la pesatura adeguatamente calibrata nel caso in cui le confezioni siano utilizzate parzialmente. Il quantitativo giornaliero va aggiunto all'acqua potabile in modo che tutto il farmaco venga consumato nel giro di 24 ore. L'acqua potabile medicata deve essere preparata, di modo che sia fresca, ogni 24 ore. Si raccomanda di preparare una pre-soluzione concentrata - all'incirca 100 grammi di prodotto per litro di acqua potabile - e di diluirla ulteriormente alla concentrazioni terapeutiche, se necessario. In alternativa, la soluzione concentrata può essere usata in un dosatore proporzionale di acqua.

Il sostituto del latte medicato dovrebbe essere usato immediatamente.

10. TEMPO DI ATTESA

Carne e viscera:

Vitelli a ruminazione non funzionante: 7 giorni

Suini: 8 giorni

Polli: 5 giorni

Uso non consentito in ovaiole che producono uova destinate al consumo umano.

Uso non consentito in bovini che producono latte destinato al consumo umano.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperature inferiori ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Proteggere dal gelo.

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo Scad.

Periodo di validità del medicinale dopo la prima apertura della confezione: 3 mesi.

Periodo di validità del medicinale dopo ricostituzione in acqua potabile: 24 ore.

Periodo di validità dopo ricostituzione nel sostituto del latte: usare immediatamente.

12. AVVERTENZE SPECIALI

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

A causa della variabilità (nel tempo e geografica) della sensibilità dei batteri alla doxiciclina, consigliamo fortemente l'esecuzione della campionatura batteriologica e della prova di sensibilità dei microrganismi da animali malati nell'allevamento.

È stato dimostrato un elevato tasso di resistenza dell'E. coli, isolato dai polli, alle tetracicline. Il prodotto dovrebbe quindi essere usato per il trattamento di infezioni causate da E. coli solo dopo l'esecuzione di una prova di sensibilità. La resistenza alle tetracicline è inoltre stata segnalata nei patogeni respiratori dei suini (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) e negli agenti patogeni dei vitelli (*Pasteurella spp*) in alcuni paesi dell'UE.

Dato che potrebbe non essere possibile raggiungere l'eradicazione degli agenti patogeni bersaglio, il trattamento dovrebbe quindi essere combinato con buone pratiche di gestione, ad esempio un buon livello igienico, una corretta ventilazione, nessuna sovrappopolazione di bestiame.

Avvertenze per l'operatore

Durante la manipolazione del prodotto, evitare il contatto con la pelle e l'inalazione, tenendo ben presente il rischio di sensibilizzazione e di dermatite da contatto. A questo scopo indossare guanti e una mascherina antipolvere.

Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

A causa del deposito di doxiciclina nei tessuti ossei giovani, l'uso del prodotto dovrebbe essere limitato durante il periodo della gravidanza e dell'allattamento.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non usare insieme ad antibiotici battericidi, quali ad esempio penicilline e cefalosporine.

Le tetracicline possono chelare i cationi (ad esempio Mg, Mn, Fe e Al), e ciò potrebbe portare a una diminuzione della biodisponibilità.

Sovradosaggio (sintomi, procedure di emergenza, antidoti)

Nei vitelli, si può verificare una degenerazione miocardica acuta, talvolta letale, in seguito a un singolo dosaggio o a dosaggi multipli. Dato che principalmente ciò si verifica in seguito a un sovradosaggio, è importante procedere a un'accurata misurazione del dosaggio.

13. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Da completare a livello nazionale

15. ALTRE INFORMAZIONI