

Aneks I

**Nazwa, postać farmaceutyczna, moc produktu leczniczego,
gatunki zwierząt, drogi podania i podmiot
odpowiedzialny/wnioskodawca**

Państwo Członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	INN Moc	Nazwa własna	Gatunki zwierząt
	Nazwa & adres				
Belgia	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Doxycycline 50% Dopharma	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek rozpuszczalny w wodzie	Cielęta nieprzeżuwające, świnie kurczęta niehodowane na nioski
Bułgaria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Doxycycline 50% WSP	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek rozpuszczalny w wodzie	Cielęta, świnie, drób
Dania	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Doxylin Vet.	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek rozpuszczalny w wodzie	Świnie
Grecja	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Doxycycline 50% Dopharma	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek rozpuszczalny w wodzie	Kury (brojlery), cielęta, świnie
Węgry	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Doxycycline 50% WSP	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, świnie, kurczęta
Litwa	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Doxycycline 50%	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Cielęta, świnie, drób
Holandia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Doxycycline 50% WSP	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Kurczęta niehodowane na nioski

Polska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	DoxyMed 50	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek rozpuszczalny w wodzie	Cielęta, kurczęta, świnie
Portugalia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Vetadoxi 50	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek rozpuszczalny w wodzie	Bydło (cielęta), świnie, ptaki
Rumunia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDIA	Doxycycline 50% WSP	Hyklan doksacykliny 500 mg/g	Proszek rozpuszczalny w wodzie	Drób (produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi), cielęta, świnie

Aneks II

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

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Doxycycline 50% WSP i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

1. Wstęp

Preparat Doxycycline 50% WSP i nazwy produktów związanych 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*.

Z powodu rozbieżnych decyzji krajowych podjętych przez państwa członkowskie w odniesieniu do dopuszczenia preparatu Doxycycline 50% WSP i nazwy produktów związanych do obrotu, 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.

2. Omówienie dostępnych danych

Drób

Nie przedstawiono danych dotyczących minimalnego stężenia hamującego (ang. Minimum Inhibitory Concentration, MIC) specyficznie odnoszących się do patogenów docelowych wyizolowanych od kurcząt. W badaniu farmakokinetycznym wykazano, że po podaniu w wodzie do picia preparatu Doxycycline 50% WSP w dawce 25 mg hykalanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę przez 5 dni brojlerom stałe stężenie doksycykliny w osoczu równe 2 µg/ml uzyskano po 6 godzinach. Dane przedstawione przez Gorena, 1983¹, dotyczące wrażliwości *in vitro* patogenów wyizolowanych od drobiu w latach 1978–1981 wskazały, że w badanym okresie wrażliwość *P. multocida* wynosiła > 70%, natomiast wrażliwość *E. coli* sięgała od 4 do 34%. W badaniu oceniono bezpieczeństwo preparatu Doxycycline 50% WSP podawanego w dawce 0,25 i 75 mg hykalanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę. Nie wykryto zaburzeń stanu zdrowia.

W dwóch pozycjach piśmiennictwa podano, że doksycyklina stosowana w dawce 50 mg na litr wody do picia przez 3 -5 dni była skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych ekspozycją na *E. coli* (George, 1977²) oraz *E. coli* i *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). W badaniu Gorena, 1988⁴,

¹ Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry (Leczenie bakteryjnej choroby zakaźnej u drobiu hodowlanego) Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983).

² George i wsp., Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens. (Porównanie skuteczności terapeutycznej doksycykliny, chlorotetracykliny i skojarzenia linkomycyny ze spektynomycyną, stosowanych w zakażeniach wywołanych przez *E. coli* u młodych kurcząt). Poultry Sci. 56, 452-458 (1977).

³ Migaki i wsp., Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers (Skuteczność doksycykliny w leczeniu wywołanej doświadczalnie powikłanej przewlekłej chorobie oddechowej w porównaniu z dostępnymi w obrocie lekami do podawania w wodzie u brojlerów) Poultry Sci. 56, 1739 (1977).

⁴ Goren i wsp., Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers (Skuteczność terapeutyczna hykalanu doksycykliny w leczeniu eksperymentalnego zakażenia *Escherichia coli* u brojlerów), The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988).

w prowokowanym zakażeniu szczepem *E. coli* z MIC 1 µg/ml, wykazano zależny od dawki wpływ leczenia przynoszącego umiarkowane lub dobre wyniki w grupach otrzymujących doksycyklinę w dawkach od 96 do 196 mg/kg masy ciała/dobę, prowadzących do stężenia leku w osoczu od 1,7 do 3,6 µg/ml. Przedstawiono standardowe badanie terenowe przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej dotyczące oceny skuteczności preparatu Doxycycline 50% WSP w leczeniu naturalnie występujących wybuchów kolibacilozy na 5 farmach w Holandii w 1998 r. Było to badanie bez grupy kontrolnej, a fermy drobiu, na których wykryto szczepy *E. coli* niewrażliwe na doksycyklinę w badaniu *in vitro*, były wykluczone z badania. Podawanie hyklanu doksycykliny w dawce 25 mg/kg masy ciała/dobę w wodzie do picia przez 3 dni doprowadziło do zmniejszenia śmiertelności i ustąpienia objawów klinicznych na wszystkich fermach z wyjątkiem jednej na koniec okresu leczenia. Badanie to podkreśliło znaczenie badania wrażliwości przed rozpoczęciem leczenia doksycykliną.

Nie przedstawiono danych dotyczących zakażeń wywołanych przez *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* i *Clostridia spp.*

Dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (podsumowanie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR)) w zakresie stosowania produktu u kurcząt w okresie ostatnich 5 lat zostały ocenione w ramach ostatnio przeprowadzonej procedury arbitrażowej dotyczącej wszystkich mocy proszków do rozpuszczania w wodzie i roztworów doustnych zawierających hyklan doksycykliny do stosowania u drobiu i przeznaczonych do podawania w wodzie do picia (EMA/V/A/047). W tym okresie nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych u kurcząt, w tym podejrzeń braku przewidywanej skuteczności.

Dostępne dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości popierają okres karencji równy 5 dniom po podaniu kurczętom 25 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę przez 5 dni.

Nie przedstawiono danych dotyczących innych niż kurczęta gatunków drobiu.

Świnie

Przedstawiono dane z piśmiennictwa dotyczące MIC dla patogenów układu oddechowego świń wyizolowanych od klinicznych przypadków w Holandii (Pijpers, 1990⁵). Wartości MIC₉₀ sięgały od 0,03 µg/ml dla *Mycoplasma hyopneumoniae* do 0,5 µg/ml dla *P. multocida*. W badaniu dotyczącym ustalenia dawki przeprowadzonym przez Pijpersa, 1990⁶, zbadano profilaktyczny wpływ doksycykliny podawanej w paszy przeciwko zakażeniu wywołanemu przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*. W badaniu tym wykazano, że dawka doksycykliny równoważna 16, 7,5 i 3,6 mg/kg masy ciała/dobę była skuteczna w zapobieganiu chorobie u odpowiednio 6/6, 5/6 i 1/6 świń. W grupie leczonej doksycykliną w dawce 16 mg/kg masy ciała/dobę stężenia osoczowe wynosiły od 1,28 do 1,83 µg/ml i przewyższały MIC dla szczepu zastosowanego do wywołania zakażenia (1 µg/ml). W badaniu farmakokinetycznym oraz dotyczącym zmniejszania poziomów pozostałości wykazano, że po podaniu dawki dobowej 10 mg chlorowodoru doksycykliny/kg masy ciała stałe stężenie doksycykliny w osoczu równe 0,4 µg/ml uzyskano w ciągu 3 dni. Pijpers, 1990, ocenił stały stan stężenia doksycykliny w osoczu po podaniu doustnym w paszy w dawkach 7, 13 i 26 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę. Stałe stężenie osoczowe doksycykliny wynosiło 0,37–0,89 µg/ml (dla dawki 7 mg/kg masy ciała), 0,7–1,14 µg/ml (dla dawki 13 mg/kg masy ciała) i 1,62–

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed (Stężenia osoczowe doksycykliny i minocykliny u świń po podaniu doustnym w paszy), *Feed Medication with Tetracyclines in Pigs*, 85-103 (1990).

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs (Zapobieganie zapaleniu płuc i opłucnej za pomocą doksycykliny podawanej w paszy u świń) *Feed Medication with Tetracyclines in Pigs*, 125-143 (1990).

3,18 µg/ml (dla dawki 26 mg/kg masy ciała). Choć nieprzedstawione przez podmiot odpowiedzialny dane z badania ARBAO-II⁷ oceniającego występowanie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe wśród bakterii wywołujących zakażenia u świń w Unii Europejskiej w latach 2002–2004 wskazały na poziomy oporności na tetracykliny dla *Actinobacillus pleuropneumoniae* od 0 do 46,0% oraz *Streptococcus suis* na poziomie od 48,0 do 92,0%. Uznano, że nie można dokonać bezpośredniego przeniesienia tego poziomu oporności na doksycyklinę. W badaniu oceniono bezpieczeństwo preparatu Doxycycline 50% WSP podawanego w dawkach 0, 10, 50 i 150 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę przez 10 dni. Stosowanie w dawce przekraczającej 5-krotnie zalecaną dawkę terapeutyczną było dobrze tolerowane.

Nie przedstawiono danych klinicznych na poparcie stosowania preparatu Doxycycline 50% WSP w leczeniu zanikowego nieżytu nosa i odoskrzelowego zapalenia płuc.

Nie przedstawiono danych terenowych na poparcie stosowania produktu u świń.

Przedstawiono dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (posumowanie raportów PSUR) w zakresie stosowania u świń w okresie ostatnich 5 lat. W tym okresie nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych u świń, w tym podejrzeń braku przewidywanej skuteczności.

Dostępne dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości w mięsie świń popierają okres karencji równy 8 dniom po podaniu świnom 10 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę przez okres do 5 dni.

Cielęta

Przedstawiono dane dotyczące MIC specyficznie odnoszące się do patogenów docelowych wyizolowanych od cieląt. W badaniu farmakokinetycznym oraz dotyczącym zmniejszania poziomu pozostałości po podaniu chlorowodorku doksycykliny w dawce 10 mg/kg masy ciała raz na dobę w mleku zastępczym przez 5 dni C_{max} równe średnio 2,2–2,5 µg/ml uzyskano w ciągu 2-3 dni. W badaniu przeprowadzonym przez Meijera, 1993⁸, po podaniu hyklanu doksycykliny w dawce 5 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę w mleku zastępczym przez 5 dni niedojrzałym cielętom uzyskano stężenia osoczone pomiędzy 1,0 i 2,3 µg/ml. Kramer, 1988⁹ i Hartman, 1993¹⁰ i 1994¹¹, wykazali wysokie poziomy oporności szczepów *Pasteurella spp.* wyizolowanych od cieląt hodowanych na mięso w Holandii. W badaniu wykazano, że preparat Doxycycline 50% WSP stosowany w zalecanej dawce 5 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała dwa razy na dobę dwukrotnie dłużej niż przez zalecany czas (10 dni) był dobrze tolerowany. Jednak podanie dawki 5-krotnej i 10-krotnej w stosunku do dawki zalecanej nie było dobrze tolerowane – u zwierząt występowała anoreksja, biegunka i objawy niewydolności nerek zmuszające do eutanazji.

⁷ 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).

⁸ Meijer i wsp., Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves (Właściwości farmakokinetyczne i dostępność biologiczna hyklanu doksycykliny po podaniu doustnym u cieląt) Vet. Quart. 15 (1) 1-5 (1993).

⁹ Kremer i wsp., 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).

Podsumowanie danych z badań terenowych (Van Gool, 1996¹²) dostarczyło dowodów potwierdzających skuteczność preparatu Ronaxan P.S. 5% (hyklan doksycykliny) podawanego w mleku zastępczym w dawce 10 mg/kg masy ciała/dobę przez 4–6 dni w leczeniu cieląt cierpiących na zapalenie płuc wywołane przez *Mycoplasma* i *Past. haemolytica*. Leczenie uznano za skuteczne u 98% cieląt leczonych preparatem Ronaxan (n=361) w porównaniu z 85% cieląt leczonych innymi referencyjnymi produktami przeciwbakteryjnymi (n=174). W badaniu Kuttlera, 1978¹³ wykazano, że doksycyklina była skuteczna w spowalnianiu anaplazmozy u cieląt po splenektomii zakażonych *Anaplasma marginale*.

Nie przedstawiono danych klinicznych ani terenowych na poparcie stosowania produktu w leczeniu zapalenia płuc i opłucnej (*Histophilus somni*) ani odoskrzelowego zapalenia płuc wywołanego przez *H. somni*, *Streptococcus spp.* lub *Aracnobacterium pyogenes*.

Dostępne dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości w mięsie cieląt popierają okres karencji równy 7 dni po podaniu 5 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała dwa razy na dobę przez 5 dni.

Przedstawiono dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (zestawienie raportów PSUR) z okresu ostatnich 5 lat. W tym okresie nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych u cieląt, w tym braku przewidywanej skuteczności.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena korzyści

Kurczęta

Ponieważ nie przedstawiono danych dotyczących gatunków drobiu innych niż kurczęta uzgodniono, że docelowy gatunek zwierząt należy ograniczyć do „kurcząt” we wszystkich państwach członkowskich, gdzie produkt jest zatwierdzony lub oczekuje na zatwierdzenie. Zgodnie z ostatnio przeprowadzoną procedurą arbitrażową na mocy art. 35 dotyczącą wszystkich mocy proszków do rozpuszczania w wodzie i roztworów doustnych zawierających hyklan doksycykliny do stosowania u drobiu przeznaczonych do podawania w wodzie do picia (EMA/V/A/047), można zatwierdzić następujące wskazania do stosowania:

- zakażenia układu oddechowego wywołane przez *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* i *Bordetella avium*;
- zapalenie jelit wywołane przez *Clostridium perfringens* i *Clostridium colinum*.

Brakowało danych dotyczących niektórych wskazań, jednak w czasie procedury arbitrażowej na mocy art. 35 nie stwierdzono potwierdzonych dowodów wskazujących na podejrzenie braku przewidywanej skuteczności produktów doksycykliny u kurcząt. Wobec braku danych na poparcie schematu dawkowania w zakażeniach innych niż kolibaciloza można zatwierdzić jednakowy schemat 25 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała przez 3–5 dni we wszystkich wskazaniach, ponieważ jest to górna granica zakresu dawki, która jest stosowana od dawna i która nie stanowi zagrożenia bezpieczeństwa.

¹² Gool et al, Caracteristiques pharmacocinetiques et bilan des essais cliniques pour le traitement ou la metaphylaxe des bronchopneumonies infectieuses des veaux par le roxanan, Proc. 14th World Congr. Dis. Cattle, 627-631 (1986).

¹³ Kuttler i wsp., Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves (Względna skuteczność dwóch preparatów, oksytetracykliny i doksycykliny w leczeniu ostrej anaplazmozy u cieląt po splenektomii), Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978).

Dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości u kurcząt popierają okres karencji dla mięsa równy 5 dniom po podaniu 25 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę przez 5 dni.

Świnie

Ponieważ świnie są gatunkiem docelowym we wszystkich obecnie zatwierdzonych ChPL (z wyjątkiem produktu holenderskiego) uznano, że można zatwierdzić świnie jako gatunek docelowy w ujednoczonej informacji o produkcie. W państwach członkowskich nie stwierdzono poważniejszych rozbieżności w następujących wskazaniach:

- zanikowy nieżyt nosa wywołany przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica*;
- odoskrzelowe zapalenie płuc wywołane przez *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* i *Mycoplasma hyorhinis*;
- zapalenie płuc i opłucnej wywołane przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Przedstawiono ograniczone dane kliniczne na poparcie stosowania produktu w leczeniu zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *A. pleuropneumoniae* i nie przedstawiono klinicznych ani terenowych danych na poparcie stosowania doksycykliny w leczeniu zanikowego nieżytu nosa i odoskrzelowego zapalenia płuc u świń. W państwach członkowskich nie stwierdzono wyraźnych rozbieżności w schemacie dawkowania wynoszącego 10 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała przez 3–5 dni. Choć przedstawione dane sugerowały, że ta dawka może nie być optymalna, a dane z ostatnich publikacji w piśmiennictwie wskazują na rozwój oporności patogenów układu oddechowego świń na tetracykliny, nie stwierdzono wyraźnych dowodów, które stanowiłyby podstawę do zmiany dawkowania lub wskazań do stosowania. Dane z podsumowania raportów PSUR nie wskazały na problemy dotyczące bezpieczeństwa ani podejrzenia braku przewidywanej skuteczności w związku ze wskazaniem czy czasem trwania leczenia.

Dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości popierają okres karencji dla mięsa równy 8 dniom po podaniu świniom dawki 10 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę przez okres 5 dni.

Cielęta

Cielęta są gatunkiem docelowym we wszystkich obecnie zatwierdzonych ChPL (z wyjątkiem produktu holenderskiego). Ustalono, że w ujednoczonej informacji o produkcie gatunek docelowy należy określić jako „cielęta przed okresem przeżuwania”. W państwach członkowskich nie stwierdzono rozbieżności w następujących wskazaniach do stosowania:

- odoskrzelowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc i opłucnej wywołane przez *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma spp.*

Przedstawiono pewne dane terenowe na poparcie stosowania produktu w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma* i *P. haemolytica* u cieląt, ale nie było danych klinicznych ani terenowych na poparcie stosowania produktu w leczeniu zapalenia płuc i opłucnej (*H. somni*) ani odoskrzelowego zapalenia płuc wywołanego przez *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp.* czy *A. pyogenes*. Dane z podsumowania raportów PSUR nie wskazały na problemy dotyczące bezpieczeństwa ani podejrzenia braku przewidywanej skuteczności w związku ze wskazaniem czy czasem trwania leczenia. Biorąc pod uwagę wszystkie czynniki, nie było wystarczających dowodów, aby uzasadnić zmianę częstości lub schematu dawkowania.

Dane dotyczące zmniejszania poziomu pozostałości u cieląt popierają okres karencji dla mięsa równy 7 dniom po podaniu 5 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę przez 5 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)¹⁴. W czasie 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)¹⁵. Udokumentowano także wysoką częstość występowania oporności na tetracykliny patogenów choroby układu oddechowego świń (badanie ARBAO-II, 2008)⁷. Odpowiednia definicja wskazania podająca użytkownikom produktu wyraźną informację dotyczącą przewidywanej skuteczności oraz odpowiednie dawkowanie we wskazaniach są niezbędne do zapewnienia skutecznego i bezpiecznego stosowania produktu w terenie.

Ponieważ dane dotyczące cieląt w dokumentacji na poparcie danych klinicznych dotyczą cieląt przed okresem przeżuwania, z niejasno określoną dojrzałością żwacza w niektórych badaniach przedstawionych w dokumentacji i biorąc pod uwagę zmiany głównych parametrów farmakokinetycznych po podaniu dożylnym leku u przed-przeżuwaczy w porównaniu z przeżuwaczami i fakt, że nie ma wyraźnej granicy bezpieczeństwa, która może umożliwić ocenę dawki dziennej u cieląt, gatunek docelowy powinien być jasno określony jako cielęta przed okresem przeżuwania.

Brak jest propozycji zmian schematów dawkowania u kurcząt, świń i cieląt, tak więc ekspozycja środowiskowa na doksycylinę nie zwiększy się. Produkt stosowany zgodnie z proponowanymi zaleceniami nie stwarza zagrożenia dla środowiska.

Środki zarządzania ryzykiem lub ograniczające ryzyko

Do punktu 4.5 ChPL wprowadzono środki ostrożności zalecone przez CVMP w celu ograniczenia rozwoju oporności będące wynikiem procedury arbitrażowej na mocy art. 35. Ostrzeżenia te zostały rozszerzone z uwzględnieniem oporności na tetracyklinę rozpoznanej w izolatach pochodzących od świń i cieląt. Do ChPL dodano dodatkowe informacje dotyczące ogólnych mechanizmów oporności na tetracykliny.

W celu zapewnienia optymalnej dostępności biologicznej w terenie wprowadzono ostrzeżenie do punktu 4.8 ChPL dotyczące zdolności doksycykliny do chelatacji kationów.

Po podaniu kurczętom hyklanu doksycykliny w dawce 25 mg/kg masy ciała na dobę przez 5 dni, świnom w dawce 10 mg/kg masy ciała na dobę przez 5 dni i cielętom w dawce 5 mg/kg masy ciała

¹⁴ 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.

¹⁵ De Jong et al., A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals (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.

dwa razy na dobę przez 5 dni, bezpieczeństwo konsumenta zapewnią okresy karencji dla mięsa wynoszące odpowiednio: 5, 8 i 7 dni.

W celu zapewnienia, że produkt jest stosowany wyłącznie u młodych cieląt zanim zaczną przeżuwać, gatunek docelowy zwierząt został określony jako „cielęta przed okresem przeżuwania”.

Ocena równowagi 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, świń i cieląt przed okresem przeżuwania w badaniach dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie wykazano dowodów wskazujących na poważne ryzyko i takie schematy mogą być utrzymane.

Z uwagi na słabość istniejących danych ustalono ściślejsze wskazania do stosowania i wzmocniono ostrzeżenia w ChPL i zalecenia dotyczące oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

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

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Zważywszy, że:

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

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Doxycycline 50% WSP i nazwy produktów związanych (*patrz Aneks I*).

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego i opakowanie jednostkowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY PRODUKTU LECZNICZEGO

W przeliczeniu na gram:

Substancja czynna:

Hyklan doksycykliny: 500 mg
(dawka odpowiadająca 433 mg doksycykliny)

Substancja pomocnicza:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.

Lekko żółtawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Cielęta nieprzeżuwające, świnie, kurczęta.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie zakażeń dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na doksycyklinę.

Cielęta nieprzeżuwające:

- Odoskrzelowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc i opłucnej, wywołane przez *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma spp.*

Świnie:

- zanikowe zapalenie błony śluzowej nosa, wywołane przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica*;

- odoskrzelowe zapalenie płuc, wywołane przez *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* i *Mycoplasma hyorhinis*;

- zapalenie płuc i opłucnej, wywołane przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kurczęta:

- zakażenia dróg oddechowych, wywołane przez *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* i *Bordetella avium*;

- zapalenie jelit, wywołane przez *Clostridium perfringens* i *Clostridium colinum*.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na tetracykliny lub na dowolną substancję pomocniczą. Nie podawać zwierzętom z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania u każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności przy stosowaniu u zwierząt

Ze względu na zmienność (w czasie, geograficzną) wrażliwości bakterii na doksycyklinę zdecydowanie zaleca się wykonanie badań bakteriologicznych oraz badań wrażliwości drobnoustrojów obecnych w próbkach pobranych od chorych zwierząt w danym gospodarstwie.

Udokumentowano wysoki odsetek oporności na tetracykliny bakterii *E. coli*, wyizolowanych w próbkach pobranych od kurcząt. Wobec tego niniejszy produkt należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *E. coli*, wyłącznie po przeprowadzeniu badań lekowrażliwości. Ponadto w niektórych krajach UE donoszono o oporności na tetracykliny patogenów układu oddechowego u świń (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) oraz patogenów u cieląt (*Pasteurella spp*).

Ze względu na to, że uzyskanie eradykacji patogenów docelowych może być niemożliwe, należy łączyć farmakoterapię z postępowaniem według zasad dobrej praktyki, np. właściwym poziomem higieny, prawidłową wentylacją i unikaniem przepełnienia pomieszczeń dla zwierząt.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom

Ze względu na ryzyko uczulenia i kontaktowego zapalenia skóry podczas przygotowywania niniejszego produktu należy unikać jego kontaktu ze skórą bądź wdychania. W tym celu należy nakładać rękawiczki i maskę przeciwpyłową.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Nieznane.

4.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Ze względu na odkładanie się doksycykliny w młodej tkance kostnej należy ograniczać stosowanie produktu w czasie ciąży i laktacji.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Nie stosować w skojarzeniu z antybiotykami o działaniu bakteriobójczym, takimi jak penicyliny i cefalosporyny.

Tetracykliny mogą chelatować kationy (np. Mg, Mn, Fe i Al), to zaś może prowadzić do zmniejszenia biodostępności tych leków.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Lek podaje się doustnie w preparacie mlekozastępczym i/lub wodzie do picia.

Cielęta nieprzeżuujące:	10 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę, co odpowiada dawce 20 mg produktu na kg masy ciała, przez okres 3-5 kolejnych dni, z podziałem na dawki podawane 2 razy dziennie.
Świnie:	10 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę, co odpowiada dawce 20 mg produktu na kg masy ciała, przez okres 3-5 kolejnych dni.
Kurczęta:	25 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę, co odpowiada dawce 50 mg produktu na kg masy ciała, przez okres 3-5 kolejnych dni.

W przypadku podawania w wodzie do pojenia należy obliczyć dokładną dzienną ilość produktu na podstawie zalecanej dawki oraz liczby i masy ciała leczonych zwierząt, według następującego wzoru:

$$\frac{\text{mg produktu/kg masy ciała/dobę} \quad \times \quad \text{Średnia masa ciała (kg) \text{ leczonych zwierząt}}}{\text{średnie dzienne spożycie wody (w litrach) na jedno zwierzę}} = \dots \text{ mg produktu w litrze wody do pojenia}$$

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania leku należy możliwie jak najdokładniej określić masę ciała zwierząt.

Spożycie wody z dodatkiem leku zależy od stanu klinicznego zwierząt. W celu uzyskania prawidłowego dawkowania konieczne może być dostosowanie stężenia leku w wodzie do picia. W przypadku częściowego zużywania opakowania leku zaleca się używanie odpowiednio wykalibrowanych urządzeń do ważenia. Dzienną dawkę leku należy dodawać do wody do picia w taki sposób, aby cały lek został zużyty w ciągu 24 godzin. Wodę do pojenia z dodatkiem leku należy przygotowywać na nowo co 24 godziny. Zaleca się przygotowywanie stężonego roztworu wstępnego — zawierającego około 100 gramów produktu na litr wody do picia — i dalsze rozcieńczanie go do stężenia terapeutycznego, o ile jest to wymagane. Innym sposobem jest stosowanie stężonego roztworu dawkowanego przez proporcjonalny dozownik leków podawanych w wodzie. Preparat mlekozastępczy z dodatkiem leku należy zużyć natychmiast.

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

Po podaniu pojedynczej dawki lub wielu dawek u cieląt może wystąpić ostre, niekiedy śmiertelne zwyrodnienie mięśnia sercowego. Ponieważ przyczyną większości przypadków jest przedawkowanie leku, ważne jest dokładne odmierzanie dawki.

4.11 Okres karencji

Tkanki jadalne:

Cielęta nieprzeżuujące: 7 dni

Świnie: 8 dni

Kurczęta: 5 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji, produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do ogólnoustrojowego stosowania, tetracykliny
Kod ATCvet: QJ01AA02

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Doksycyklina to antybiotyk o szerokim spektrum działania. Hamuje on wewnątrzkomórkowo syntezę białka bakteryjnego, wiążąc się z podjednostkami 30-S rybosomów. Zakłóca to wiązanie się aminoacetylo-tRNA z miejscem akceptorowym kompleksu mRNA-rybosom i uniemożliwia przyłączanie aminokwasów do wydłużających się łańcuchów peptydowych.

Doksycyklina hamuje wzrost bakterii, w tym należących do rodzajów Mycoplasma i Chlamydia, riksjeti i niektórych pierwotniaków.

Donoszono o istnieniu czterech mechanizmów nabytej oporności drobnoustrojów ogólnie na tetracykliny: zmniejszonego gromadzenia się tetracyklin w komórkach (wskutek zmniejszonej przenikalności leku przez bakteryjną ścianę komórkową oraz aktywnego usuwania leku z komórki), białkowego zabezpieczenia rybosomu bakteryjnego, enzymatycznej inaktywacji antybiotyku oraz mutacji rRNA (uniemożliwiających wiązanie się tetracyklin z rybosomem). Oporność na tetracykliny jest zwykle nabyta poprzez plazmidy lub inne elementy mobilne (np. transpozony koniugacyjne). Opisywano także oporność krzyżową pomiędzy tetracyklinami. Dzięki lepszej rozpuszczalności w tłuszczach i większej łatwości przenikania przez błony komórkowe (w porównaniu z tetracykliną) doksycyklina w pewnym stopniu zachowuje skuteczność przeciwko drobnoustrojom z nabytą opornością na inne tetracykliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doksycyklina ulega szybkiemu i niemal całkowitemu wchłanianiu ze światła jelita. Obecność pokarmu w jelicie nie wpływa na rzeczywiste wchłanianie doksycykliny. Doksycyklina odznacza się dobrą dystrybucją w organizmie i penetracją do większości tkanek. Po wchłonięciu się tetracykliny prawie nie ulegają metabolizmowi. W przeciwieństwie do innych tetracyklin doksycyklina jest wydalana głównie z kałem.

Cieleta

Po podawaniu leku przez 5 dni w dawkach 10 mg/kg/dobę stwierdzano okres półtrwania w fazie eliminacji, wahający się od 15 do 28 godzin. Poziom doksycykliny w osoczu osiągał średnią wartość od 2,2 do 2,5 µg/ml.

Świnie

U świń nie stwierdzano akumulacji doksycykliny w osoczu po leczeniu lekiem podawanym w wodzie do pojenia. Po 3 dniach leczenia dawką wynoszącą średnio 10 mg/kg stwierdzano stężenie leku w osoczu wynoszące $0,44 \pm 0,12$ µg/ml.

Drób

Przy dawce wynoszącej 25 mg/kg przez 5 dni lek w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia osiągał w stanie równowagi stężenie w osoczu wynoszące $2,05 \pm 0,47$ µg/ml, wahające się od 1,28 do 2,18 µg/ml.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Skład jakościowy substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy
Laktoza

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 36 miesięcy.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące.
Okres ważności po rozpuszczeniu w wodzie do picia: 24 godziny.
Okres ważności po rozpuszczeniu w preparacie mlekozastępczym: zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
Chronić przed mrozem.

6.5 Rodzaj opakowania bezpośredniego i skład materiałów z których je wykonano

Biały, polipropylenowy pojemnik zawierający 1000 g leku, zamknięty pokrywką z polietylenu o małej gęstości.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące unieszkodliwiania nie zużytego 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

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Holandia
research@dopharma.com

8. NUMER(-Y) 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

Nie dotyczy.

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

Pojemnik polipropylenowy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na szczelbu krajowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ(-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Hyklan doksycykliny 500 mg/g
(dawka odpowiadająca 433 mg/g doksycykliny)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

1 kg.

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Cielęta nieprzeżuwające, świnie i kurczęta

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie zakażeń dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na doksycyklinę.

Cielęta nieprzeżuwające:

- Odoskrzelowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc i opłucnej, wywołane przez *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma spp.*

Świnie:

- zanikowe zapalenie błony śluzowej nosa, wywołane przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica*;

- odoskrzelowe zapalenie płuc, wywołane przez *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* i *Mycoplasma hyorhinis*;

- zapalenie płuc i opłucnej, wywołane przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kurczęta:

- zakażenia dróg oddechowych, wywołane przez *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* i *Bordetella avium*;

- zapalenie jelit, wywołane przez *Clostridium perfringens* i *Clostridium colinum*.

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Do stosowania doustnego po rozpuszczeniu w wodzie do pojenia/paszy mlekozastępczej.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES KARENCJI

Tkanki jadalne:

Cielęta nieprzeżuwające: 7 dni

Świnie: 8 dni

Kurczęta: 5 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji, produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (miesiąc/rok)

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące.

Okres ważności po rozpuszczeniu w wodzie do pojenia: 24 godziny.

Okres ważności po rozpuszczeniu w paszy mlekozastępczej: zużyć natychmiast.

Zawartość otwartego opakowania należy zużyć do:

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Chronić przed mrozem.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UNIESZKODLIWIANIA NIEZUŻYTEGO 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

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Holandia

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

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym

17. NUMER SERII

Nr serii

ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

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

Podmiot odpowiedzialny:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Holandia

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Holandia

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym

3. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ(-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Substancja czynna:

Hyklan doksycykliny 500 mg/g
(dawka odpowiadająca 433 mg/g doksycykliny)

Lekko żółtawy proszek.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie zakażeń dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na doksycyklinę.

Cieleta nieprzeżuwające:

- Odoskrzelowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc i opłucnej, wywołane przez *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma spp.*

Świnie:

- zanikowe zapalenie błony śluzowej nosa, wywołane przez *Pasteurella multocida* i *Bordetella bronchiseptica*;

- odoskrzelowe zapalenie płuc, wywołane przez *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* i *Mycoplasma hyorhinis*;

- zapalenie płuc i opłucnej, wywołane przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kurczęta:

- zakażenia dróg oddechowych, wywołane przez *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* i *Bordetella avium*;

- zapalenie jelit, wywołane przez *Clostridium perfringens* i *Clostridium colinum*.

5. PRZECIWSKAZANIA

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

Nie podawać zwierzętom z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Nieznane.

W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek poważnych objawów lub innych objawów niewymienionych w ulotce, poinformuj o nich swojego lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Cielęta nieprzeżuwające, świnie, kurczęta

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Cielęta nieprzeżuwające:	10 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę, co odpowiada dawce 20 mg produktu na kg masy ciała, przez okres 3-5 kolejnych dni, z podziałem na dawki podawane 2 razy dziennie.
Świnie:	10 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę, co odpowiada dawce 20 mg produktu na kg masy ciała, przez okres 3-5 kolejnych dni.
Kurczęta:	25 mg hyklanu doksycykliny/kg masy ciała/dobę, co odpowiada dawce 50 mg produktu na kg masy ciała, przez okres 3-5 kolejnych dni.

Lek podaje się doustnie w preparacie mlekozastępczym i/lub wodzie do picia.

9. ZALECENIA DLA PRAWDIŁOWEGO PODANIA

W przypadku podawania w wodzie do picia należy obliczyć dokładną dzienną ilość produktu na podstawie zalecanej dawki oraz liczby i masy ciała leczonych zwierząt, według następującego wzoru:

$$\frac{\text{mg produktu/kg masy ciała/dobę} \times \text{średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{średnie dzienne spożycie wody (w litrach) na jedno zwierzę}} = \dots \text{ mg produktu w litrze wody do picia}$$

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania leku należy możliwie jak najdokładniej określić masę ciała zwierząt.

Spożycie wody z dodatkiem leku zależy od stanu klinicznego zwierząt. W celu uzyskania prawidłowego dawkowania konieczne może być dostosowanie stężenia leku w wodzie do picia.

W przypadku częściowego zużycia opakowania leku zaleca się używanie odpowiednio wykalibrowanych urządzeń do ważenia. Dzienną dawkę leku należy dodawać do wody do picia w taki sposób, aby cały lek został zużyty w ciągu 24 godzin. Wodę do picia z dodatkiem leku należy przygotowywać na nowo co 24 godziny. Zaleca się przygotowywanie stężonego roztworu wstępnego - zawierającego około 100 gramów produktu na litr wody do picia - i dalsze rozcieńczanie go do stężenia terapeutycznego, o ile jest to wymagane. Innym sposobem jest stosowanie stężonego roztworu dawkowanego przez proporcjonalny dozownik leków podawanych w wodzie. Preparat mlekozastępczy z dodatkiem leku należy zużyć natychmiast.

10. OKRES KARENCJI

Tkanki jadalne:

Cielęta nieprzeżuujące: 7 dni

Świnie: 8 dni

Kurczęta: 5 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt w laktacji, produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Chronić przed mrozem.

Nie używać po upływie terminu ważności, podanej na etykiecie po napisie „exp”.

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 3 miesiące.

Okres ważności po rozpuszczeniu w wodzie do pojenia: 24 godziny.

Okres ważności po rozpuszczeniu w paszy mlekozastępczej: zużyć natychmiast.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności przy stosowaniu u zwierząt

Ze względu na zmienność (w czasie, geograficzną) wrażliwości bakterii na doksycylinę zdecydowanie zaleca się wykonanie badań bakteriologicznych oraz badań wrażliwości drobnoustrojów obecnych w próbkach pobranych od chorych zwierząt w danym gospodarstwie. Udokumentowano wysoki odsetek oporności na tetracykliny bakterii *E. coli*, wyizolowanych w próbkach pobranych od kurcząt. Wobec tego niniejszy produkt należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *E. coli*, wyłącznie po przeprowadzeniu badań lekowrażliwości. Ponadto w niektórych krajach UE donoszono o oporności na tetracykliny patogenów układu oddechowego u świń (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*,) oraz patogenów u cieląt (*Pasteurella spp*).

Ze względu na to, że uzyskanie eradykacji patogenów docelowych może być niemożliwe, należy łączyć farmakoterapię z postępowaniem według zasad dobrej praktyki, np. właściwym poziomem higieny, prawidłową wentylacją i unikaniem przepelnienia pomieszczeń dla zwierząt.

Ostrzeżenia dotyczące osoby podającej lek

Ze względu na ryzyko uczulenia i kontaktowego zapalenia skóry podczas przygotowywania niniejszego produktu należy unikać jego kontaktu ze skórą bądź wdychania. W tym celu należy nakładać rękawiczki i maskę przeciwpyłową.

Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ze względu na odkładanie się doksycyliny w młodej tkance kostnej należy ograniczać stosowanie produktu w czasie ciąży i laktacji.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Nie stosować w skojarzeniu z antybiotykami o działaniu bakteriobójczym, takimi jak penicyliny i cefalosporyny.

Tetracykliny mogą chelatować kationy (np. Mg, Mn, Fe i Al), to zaś może prowadzić do zmniejszenia biodostępności tych leków.

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

Po podaniu pojedynczej dawki lub wielu dawek u cieląt może wystąpić ostre, niekiedy śmiertelne zwyrodnienie mięśnia sercowego. Ponieważ przyczyną większości przypadków jest przedawkowanie leku, ważne jest dokładne odmierzanie dawki.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY UNIESZKODLIWIANIU NIE ZUŻYTEGO 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

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym