

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Doksycyklina Calier 500 mg/g proszek do podania w wodzie do picia dla kur, indyków i świń

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy g zawiera:

Substancja czynna:

Doksycyklina 500 mg
(co odpowiada 577 mg w postaci doksycykliny hykalanu)

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Kwas cytrynowy bezwodny

Żółty proszek.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Kury (brojlery), świnię (w okresie tuczu), indyki.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Kury (brojlery) i indyki: zapobieganie i leczenie chronicznych zakażeń układu oddechowego (CRD) wywołanych przez wrażliwe na doksycyklinę szczepy *Mycoplasma gallisepticum*.

Świnię (w okresie tuczu): zapobieganie i leczenie zespołu oddechowego świń wywołanego przez wrażliwe na doksycyklinę szczepy *Pasteurella multocida*.

Obecność choroby w stadzie musi zostać stwierdzona przed zastosowaniem produktu.

3.3 Przeciwwskazania

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

Nie stosować u zwierząt z zaburzeniami wątroby lub pracy nerek.

Patrz punkt 3.7

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Z powodu możliwości rozwoju oporności bakterii należy unikać podawania zbyt małych dawek leku i/lub leczenia przez zbyt krótki okres czasu.

Chore zwierzęta mogą mieć zmniejszony apetyt i odmienne od normalnego pragnienie i mogą wymagać leczenia pozajelitowego.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:
Stosowanie produktu powinno opierać się na badaniu lekowrażliwości bakterii izolowanych od zwierząt. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte o lokalne (regionalne, dla danego

gospodarstwa) informacje epidemiologiczne dotyczące lekowrażliwości danych bakterii. Należy unikać podawania produktu w utleniających się naczyniach i sprzęcie do pojenia. Z powodu prawdopodobnej zmiennej wrażliwości bakterii na doksycyklinę (zależnej od czasu i rejonu geograficznego) zalecane jest pobranie próbek i wykonanie antybiogramu. Nieprawidłowe używanie weterynaryjnego produktu leczniczego może zwiększyć częstość występowania bakterii opornych na doksycyklinę i z powodu możliwej oporności krzyżowej może zmniejszyć skuteczność leczenia innymi tetracyklinami. Kiedy eradykacja patogenów nie jest możliwa, leczenie należy połączyć ze stosowaniem dobrych praktyk zarządzania, tj. utrzymaniem higieny, prawidłową wentylacją, unikaniem nadmiernego zagęszczenia zwierząt. W celu uniknięcia wytrącenia się produktu nie należy stosować stężeń mniejszych niż 0,23 g proszku/l wody przy pH wyższym lub równym 7,5. Do wody zawierającej weterynaryjny produkt leczniczy nie dodawać kwasów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Ten weterynaryjny produkt leczniczy może powodować kontaktowe zapalenie skóry i/lub reakcje nadwrażliwości w przypadku kontaktu ze skórą lub oczami (proszek i roztwór) lub w przypadku wdychania proszku. Osoby o znanej nadwrażliwości na tetracykliny powinny weterynaryjny produkt leczniczy lub roztwór leczniczy stosować z zachowaniem ostrożności.

Podczas dodawania weterynaryjnego produktu leczniczego do wody należy podjąć środki zapobiegające powstawaniu pyłu. Należy unikać bezpośredniego kontaktu weterynaryjnego produktu leczniczego ze skórą i oczami, aby zapobiec uczuleniu i kontaktowemu zapaleniu skóry.

Należy unikać bezpośredniego kontaktu i wdychania pyłu w trakcie przygotowywania i podawania roztworów wodnych zawierających produkt. Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego lub roztworu leczniczego należy używać środków ochrony osobistej, na które składają się nieprzepuszczalne rękawice (np. gumowe lub lateksowe) i odpowiednia maska przeciwpyłowa (np. jednorazowa półmaska zgodna z normą europejską EN149) lub jednorazowa maska zgodna z normą europejską EN140 z filtrem zgodnym z normą EN143).

W przypadku dostania się produktu do oczu lub na skórę należy miejsca te spłukać dużą ilością czystej wody, a jeśli wystąpią objawy podrażnienia udać się do lekarza. Bezpośrednio po zakończeniu pracy umyć ręce i skórę narażoną na zanieczyszczenie.

W przypadku pojawienia się objawów podrażnienia takich jak zaczerwienienie skóry należy udać się do lekarza i pokazać mu ulotkę informacyjną dołączoną do opakowania. Obrzęk twarzy, warg i oczu oraz trudności w oddychaniu wskazują na poważne objawy i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Nie palić, nie jeść i nie pić w trakcie pracy z weterynaryjnym produktem leczniczym.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Kury (brojlery), świnię (w okresie tuczu), indyki:

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):	Reakcja alergiczna ¹ Nadwrażliwość na światło ¹ Zaburzenia flory żołądkowo-jelitowej ² (mogą powodować zaburzenia przewodu pokarmowego)
---	--

¹ W tym przypadku należy zalecić odstawienie leku.

² W przypadku przedłużonego stosowania.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesyłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenne, toksycznego dla płodu, szkodliwego dla samicy.

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji u loch nie zostało określone.

Nie zaleca się stosowania w czasie ciąży i laktacji.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stosować równocześnie z paszą przeładowaną kationami poliwalentnymi jak Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} i Fe^{3+} , ponieważ możliwe jest powstawanie kompleksów doksycykliny z takimi kationami. Nie podawać razem ze środkami zobojętniającymi, kaolinem i preparatami żelazowymi. Ze względu na to, że tetracykliny są środkami bakteriostatycznymi nie stosować produktu równocześnie z antybiotykami bakteriobójczymi jak np. beta-laktamy.

Wskazane jest zachowanie 1-2 godzin przerwy między podaniem innych produktów, które zawierają poliwalentne kationy, ponieważ ograniczają one wchłanianie tetracykliny. Doksycyklina zwiększa aktywność antykoagulantów.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie w wodzie do picia.

Kury (brojlery): 20 mg doksycykliny/kg m.c./ dzień (co odpowiada 40 mg weterynaryjnego produktu leczniczego /kg m.c./ dzień), przez 3-5 dni.

Indyki: 20 mg doksycykliny/kg m.c./ dzień (co odpowiada 40 mg weterynaryjnego produktu leczniczego /kg m.c./ dzień), przez 5 dni.

Świnie (w okresie tuczu): 10 mg doksycykliny/ kg m.c./ dzień (co odpowiada 20 mg weterynaryjnego produktu leczniczego /kg m.c./ dzień), przez 5 dni.

W oparciu o zalecaną dawkę produktu, ilość i masę ciała leczonych zwierząt, należy obliczyć dokładne dzienne stężenie weterynaryjnego produktu leczniczego wg wzoru:

$$\frac{\text{mg weterynaryjnego produktu leczniczego /kg masy ciała} \times \text{Średnia masa ciała leczonych zwierząt (kg)}}{\text{Średnie dzienne spożycie wody (l na zwierzę)}} = \text{mg weterynaryjnego produktu leczniczego na litr wody pitnej}$$

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

Spożycie wody zawierającej weterynaryjny produkt leczniczy zależy od stanu klinicznego zwierząt. W celu uzyskania prawidłowej dawki konieczne może być odpowiednie dostosowanie stężenia doksycykliny. W celu uniknięcia wytrącenia się produktu nie należy stosować stężeń mniejszych niż 0,23 g proszku/l wody przy pH wyższym lub równym 7,5.

Należy zapewnić leczonym zwierzętom odpowiedni dostęp do systemów pojenia. Woda z weterynaryjnym produktem leczniczym musi być jedynym dostępnym rodzajem wody do picia, a dla pokrycia dziennego spożycia powinna być przygotowana jej dostateczna ilość.

Jeśli zawartość opakowania nie jest zużywana jednorazowo, zalecane jest stosowanie odpowiednio skalibrowanych urządzeń pomiarowych. Dzienna ilość produktu ma być dodana do wody tak, by cały lek został zużyty w ciągu 24 godzin. Woda z weterynaryjnym produktem leczniczym powinna być świeża, przygotowywana co 24 godz. Zaleca się przygotowanie stężonego roztworu wstępnego -

około 100 gramów produktu na litr wody – następnie rozcieńczyć do dalszego pożądanego stężenia terapeutycznego. Alternatywnie, stężony roztwór może być stosowany w dozownikach wody.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Podanie 40 mg/kg m.c. u świń i 80 mg/kg m.c. u kur (w obu przypadkach 4 razy więcej niż dawka zalecana), przez 5 dni nie powodowało wystąpienia objawów niepożądanych.

Po przedawkowaniu należy przerwać podawanie leku i zastosować leczenie objawowe.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Świnie:

Tkanki jadalne: 6 dni.

Kury:

Tkanki jadalne: 6 dni.

Jaja: Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

Indyki:

Tkanki jadalne: 9 dni.

Jaja: Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01AA02

4.2 Dane farmakodynamiczne

Doksycyklina jest antybiotykiem bakteriostatycznym, działającym na proces syntezy białka u wrażliwych drobnoustrojów.

Doksycyklina jest półsyntetyczną tetracykliną pochodząca od oksytetracykliny. Działa na podjednostkę 30 S rybosomu bakteryjnego, z którym wiąże się odwracalnie, blokując możliwość połączenia się aminoacylo-tRNA (transferowy RNA) do kompleksu mRNA - rybosom, co zapobiega dołączeniu nowego aminokwasu do tworzonego łańcucha białkowego i blokowanie syntezy białka.

Doksycyklina jest aktywna wobec *Mycoplasma* spp. (kury i indyki) i *Pasteurella multocida* (świnie w okresie tuczu).

Wrażliwość na doksycyklinę szczepów *Pasteurella multocida* izolowanych od świń w okresie tuczu w 2004 roku określano za pomocą metody rozcieńczeń w agarze. Wartość MIC₉₀ przedstawiono w kolejnej tabeli (źródło: breakpoints: NCCL 2000).

Stosowano zakres rozcieńczeń od 0,065 do 16 µg/ml.

NCCLS 2000	<i>Pasteurella multocida</i>
MIC ₉₀	0,250
Breakpoints	Wrażliwe ≤ 4 µg/ml

MIC₉₀ mikroorganizmów związanych z występowaniem zespołu oddechowego świń.

Wrażliwość na doksycyklinę szczepów *Mycoplasma gallisepticum* izolowanych od indyków w okresie 2007-2010 określano za pomocą metody rozcieńczeń w agarze. Wartość MIC₉₀ przedstawiono w tabeli:

Szczepy	MIC ₉₀ (µg/ml.)
<i>M. gallisepticum</i>	0,5

Występują dwa mechanizmy oporności na tetracykliny:

Jeden, to mechanizm oparty na zmniejszającym się powinowactwie rybosomu do kompleksu tetracyklina-Mg²⁺ powstający na drodze mutacji. Jest to mechanizm ochronny rybosomów, w którym synteza białka jest mniej wrażliwa na działanie hamujące (Prescott et.al., 2000).

Drugi mechanizm, mający o wiele większe znaczenie dla oporności na tetracykliny jest pochodzenia plazmidowego i charakteryzuje się zmniejszeniem wewnątrzkomórkowej akumulacji leku. Podstawą jego jest ograniczenie aktywnego transportu tetracyklin do komórek powodowanego zmianami w zewnętrznej warstwie błony komórkowej zwiększającej odpływ (lub eliminujący aktywną pompę) przez uzyskanie nowego systemu transportu przez błonę komórkową (Prescott et al., 2000). Zmiany w efektywności systemu transportowego są wywoływane przez indukcyjne białka zakodowane w plazmidach i transpozonach. Ponieważ mechanizm działania wszystkich tetracyklin jest ten sam, gdy dochodzi do zwiększenia oporności na doksycyklinę pojawia się oporność krzyżowa dla całej grupy.

Oporność na tetracykliny nie musi być tylko spowodowana terapią z użyciem tetracyklin, ale również może być wywołana leczeniem innymi antybiotykami, prowadząc do selekcji szczepów wieloopornych, w tym opornych na tetracykliny. Pomimo że minimalne stężenia hamujące (MIC) są z reguły niższe dla doksycykliny niż dla tetracyklin starszej generacji, patogeny odporne na jedną tetracyklinę są z reguły odporne również na doksycyklinę (oporność krzyżowa). Należy unikać zarówno leczenia długoterminowego jak i leczenia przez zbyt krótki czas i/lub leczenia dawkami niższymi niż terapeutyczne, ponieważ może to prowadzić do wytworzenia oporności antybiotykowej.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Biodostępność doksycykliny po podaniu doustnym jest bardzo wysoka. U większości gatunków, po podaniu tą drogą osiąga wartości powyżej 70%.

Karmienie może zmienić biodostępność podawanej doustnie doksycykliny. U zwierząt głodzonych biodostępność doksycykliny jest wyższa o około 10 – 15% niż u zwierząt karmionych. Doksycyklina, ze względu na wysoką rozpuszczalność w tłuszczach, jest dobrze dystrybuowana w organizmie.

Dostaje się zarówno do tkanek dobrze unaczynionych jak też peryferyjnych. Ulega akumulacji w wątrobie, nerkach, kościach i jelitach, podlega wrotnemu krążeniu wątrobowemu.

W płucach zawsze uzyskuje wyższe stężenia niż w osoczu. Stężenia terapeutyczne były wykrywane w ciele wodnistym oka, mięśniu sercowym, w narządach rozrodczych, mózgu i gruczole mlekowym.

Wiąże się z białkami osocza w 90 – 92%.

40% podanej dawki jest metabolizowane i w większości wydalane z kałem (z żółcią i przez jelita), głównie w postaci sprzężonej, nieaktywnej mikrobiologicznie.

Kury (brojlery):

Po podaniu doustnym, doksycyklina jest szybko wchłaniana, osiągając stężenie maksymalne (C_{max}) po około 1,5 godziny od podania. Jej biodostępność wynosi 75%. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym zmniejsza jej wchłanianie, biodostępność wynosi wtedy 60%, a czas potrzebny na osiągnięcie stężenia maksymalnego (C_{max}) ulega wydłużeniu do (T_{max}) 3,3 godz.

Świnie (w okresie tuczu):

U świń leczonych zalecaną dawką, stężenie maksymalne w stanie spoczynkowym (C_{max-ss}) we krwi wyniosło 0,83 µg/ml (SD = 0,29), minimalne stężenie w stanie spoczynkowym (C_{min-ss}) we krwi wyniosło 0,22 µg/ml, a C_{ave-ss} = 0,49. Po podaniu doustnym 10 mg doksycykliny /kg m.c. u świń biodostępność wyniosła 24,8 ± 4,6%. Okres półtrwania (t_{1/2}) wyniósł 4,6 godz., klirens osoczowy 0,15 l/h.kg i pozorna objętość dystrybucji 0,89 l/kg.

Indyki:

Po podaniu zalecanej dawki, stężenie maksymalne w stanie spoczynkowym (C_{max-ss}) we krwi wyniosło

4,12 µg/ml, minimalne stężenie w stanie spoczynkowym ($C_{\min-ss}$) we krwi - 2,27 µg/ml, a AUC_{ss} = 241,5 µg.h/ml.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.

Okres ważności po rozpuszczeniu zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Torby z polipropylenu, aluminium i polietylenu niskociśnieniowego, zamknięte termicznie zawierające 1 kg produktu.

Wielkości opakowań:

1 worek po 1 kg.

Pojemnik zawierający 5 worków po 1 kg.

Pudełko tekturowe zawierające 10 worków po 1 kg.

Pojemnik zawierający 25 worków po 1 kg.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

LABORATORIOS CALIER, S.A.

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

1909/09

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/07/2009

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).