

Příloha I

Název, léková forma, síla léčivého přípravku, druhy zvířat, způsoby podání a držitel rozhodnutí o registraci / žadatel

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN Obsah léčivé látky	Léková forma	Živočišné druhy
	jméno a adresa				
Belgie	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Vodorozpustný prášek	neruminující telata prasata, Drůbež kromě nosnic
Bulharsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxycycline 50% WSP	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Vodorozpustný prášek	Telata, prasata, drůbež
Dánsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxylin Vet.	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Vodorozpustný prášek	Prasata
Řecko	Dopharma B.V Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Vodorozpustný prášek	Kur domácí (brojleři) telata prasata
Maďarsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxycycline 50% WSP	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Telata, prasata, kur domácí
Litva	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxycycline 50%	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Telata, prasata, drůbež

Nizozemsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxycycline 50% WSP	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Prášek k podání v pitné vodě	Kur domácí kromě nosnic
Polsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxymed 50	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Vodou rozpustný prášek	Telata, kur domácí, prasata
Portugalsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Vetadoxi 50	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Vodou rozpustný prášek	Skot (telata), prasata, ptáci
Rumunsko	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKO	Doxycycline 50% WSP	Doxycyclini hyclas 500 mg/g	Vodou rozpustný prášek	Drůbež (není povoleno pro použití u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu) telata prasata

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Doxycycline 50% WSP a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

Přípravek Doxycycline 50% WSP a přípravky souvisejících názvů je prášek pro použití v pitné vodě obsahující léčivou látku doxycyklin hyklát 500 mg/g. Doxycyklin je semisyntetické tetracyklinové antibiotikum. Tetracykliny mají široké spektrum působení, které spočívá v inhibici Gram-pozitivních a Gram-negativních bakterií, *mykoplazmat*, *chlamydií*, *riketsií* a některých *prvoků*.

Vzhledem k odlišným vnitrostátním rozhodnutím, která byla členskými státy přijata v souvislosti s registrací přípravku Doxycycline 50% WSP a přípravků souvisejících názvů, byla záležitost předložena k posouzení výboru CVMP podle čl. 34 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, aby vyřešil rozdíly mezi vnitrostátně schválenými souhrny údajů o přípravku (SPC) ve všech státech Evropské unie.

Oddíly, které se v existujících souhrnech údajů o přípravku lišily zejména, byly:

- cílové druhy zvířat,
- indikace,
- podávané množství,
- ochranné lhůty.

2. Diskuze k dostupným údajům

Drůbež

Nebyly předloženy žádné údaje týkající se minimální inhibiční koncentrace, které se konkrétně vztahují na izoláty z cílových patogenů získaných z kuřat. Ze studie farmakokinetiky vyplývá, že pokud byl přípravek Doxycycline 50% WSP podáván brojlerům v pitné vodě v dávce doxycyklinu hyklátu 25 mg/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 dnů, ustálené plasmatické koncentrace doxycyklinu 2 µg/ml bylo dosaženo po 6 hodinách. Údaje ze studie autora Gorena, 1983¹, týkající se *in vitro* citlivosti na patogeny izolované z drůbeže v letech 1978 až 1981 ukazují, že citlivost *P. multocida* dosahovala > 70 %, ale citlivost *E. coli* v průběhu studie kolísala mezi 4 % až 34 %. Byla provedena studie zkoumající bezpečnost přípravku Doxycycline 50% WSP podávaného v dávkách 0,25 a 75 mg doxycyklinu hyklátu/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 dnů. Nebyly zaznamenány zdravotní odchylky.

Dva odkazy v literatuře uvádějí, že doxycyklin podávaný v dávce 50 mg na litr pitné vody po dobu 3-5 dnů byl účinný v léčbě problematických infekcí vyvolaných *E. coli* (George, 1977²) a *E. coli* a *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). Ve studii provedené autorem Gorenem, 1988⁴, zkoumající problematickou infekci vyvolanou kmenem *E. coli* s MIC 1 µg/ml byl prokázán terapeutický účinek závislý na dávce s mírnými až dobrými účinky zaznamenanými ve skupinách, kterým byly podávány dávky doxycyklinu v rozmezí 96 až 196 mg/kg živé hmotnosti/den vedoucí k nárůstu plasmatických koncentrací na 1,7 až 3,6 µg/ml. Výboru byla předložena standardní terénní studie

¹ Goren E., Léčba bakteriálního infekčního onemocnění u chovné drůbeže, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

² George a kol., Srovnání terapeutické účinnosti doxycyklinu, chlortetracyklinu a linkomycin-spektinomycinu v léčbě infekce *E. coli* u mladých kuřat. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

³ Migaki a kol., Účinnost doxycyklinu proti experimentálnímu komplikovanému chronickému respiračnímu onemocnění ve srovnání s komerčně dostupnými vodními preparáty Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

⁴ Goren a kol., Terapeutická účinnost doxycyklinu hyklátu v experimentální léčbě infekce vyvolané *Escherichia coli* u brojlerů, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988)

správné klinické praxe zkoumající účinnost přípravku Doxycycline 50% WSP v léčbě přirozených vzplanutí infekce kolibacilózy na 5 farmách v Nizozemsku v roce 1998. Jednalo se o nekontrolovanou studii a drůbežárny, kde kmeny *E. coli* nebyly při testování *in vitro* na doxycyklin citlivé, byly ze studie vyloučeny. Dávka doxycyklinu hyklátu 25 mg/kg živé hmotnosti/den podávaná v pitné vodě po dobu 3 dnů snížila do konce léčebného cyklu úmrtnost a na všech farmách kromě jedné vedla ke zlepšení klinických známek onemocnění. Studie zdůraznila význam testování citlivosti před zahájením léčby doxycyklinem.

Údaje týkající se infekcí vyvolaných *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* a *Clostridia spp* nebyly předloženy.

Údaje týkající se farmakovigilance (souhrn pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti) užívání přípravku u kuřat za posledních 5 let byly hodnoceny v rámci nedávného postupu podle článku 35 pro všechny síly prášků rozpustných ve vodě a perorálních roztoků obsahujících doxycyklin hyklát určených k použití u drůbeže a určených k podávání v pitné vodě (EMEA/V/A/047). V tomto období nebyl hlášen výskyt nežádoucích účinků přípravku u kuřat včetně podezření na nedostatečnou míru očekávané účinnosti.

Dostupné údaje o odstranění residuí z kuřecího masa podporují ochrannou lhůtu pro maso v délce 5 dnů, pokud je kuřatům podáváno 25 mg doxycyklinu hyklátu/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 dnů.

Ohledně ostatních druhů drůbeže než jsou kuřata nebyla předložena žádná data.

Prasata

Byly předloženy údaje z literatury týkající se MIC pro prasečí patogeny respiračního traktu izolované z klinických případů v Nizozemsku (Pijpers, 1990⁵). Hodnoty MIC90s se pohybovaly v rozmezí od 0,03 µg/ml pro *Mycoplasma hyopneumoniae* do 0,5 µg/ml pro *P. multocida*. Studie určená ke stanovení dávky, kterou provedl autor Pijpers, 1990b⁶, zkoumala profylaktický účinek doxycyklinu podaného v krmivu proti problematické infekci vyvolané *Actinobacillus pleuropneumoniae*. V této studii byly dávky doxycyklinu odpovídající 16, 7,5 a 3,6 mg/kg živé hmotnosti/den účinné v prevenci onemocnění u 6/6, 5/6 respektive 1/6 prasat. Ve skupině léčené doxycyklinem v dávce 16 mg/kg živé hmotnosti/den dosahovaly plasmatické hladiny hodnot mezi 1,28 a 1,83 µg/ml a překročily MIC problematických kmenů (1 µg/ml). Studie farmakokinetiky a residuí prokázala, že při podání denní dávky 10 mg doxycyklinu hydrochloridu/kg živé hmotnosti bylo dosaženo rovnovážné koncentrace doxycyklinu 0,4 µg/ml během 3 dnů. Pijpers A., 1990, určil rovnovážnou koncentraci doxycyklinu po perorálním podání v krmivu v dávkách 7, 13 a 26 mg/kg živé hmotnosti dvakrát denně. Rovnovážná plasmatická koncentrace pro doxycyklin dosahovala rozmezí 0,37 až 0,89 µg/ml (při dávce 7 mg/kg živé hmotnosti), 0,7 až 1,14 µg/ml (při dávce 13 mg/kg živé hmotnosti) a 1,62 až 3,18 µg/ml (při dávce 26 mg/kg živé hmotnosti). Informace z projektu ARBAO-II⁷, které držitel rozhodnutí o registraci nepředložil a které se týkají hlášení výskytu antimikrobiální rezistence mezi bakteriemi, které vyvolaly infekce u prasat v Evropské unii v letech 2002–2004, uvádějí míru rezistence bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* na tetracykliny v rozmezí 0 až 46,0 % a míru rezistence bakterie *Strep. suis* v rozmezí 48,0 % až

⁵ Pijpers A., Plasmatické hladiny oxytetracyklinu, doxycyklinu a monocyklinu u prasat po perorálním podání v krmivu, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990)

⁶ Pijpers A., Profylaxe pleuropneumonie podáváním doxycyklinu v krmivu u prasat, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990)

92,0 %. Bylo uznáno, že tuto míru rezistence nelze přímo extrapolovat na doxycyklin. Byla provedena studie zkoumající bezpečnost přípravku Doxycycline 50% WSP podávaného v dávkách 0, 10, 50 a 150 mg doxycyklin hyklátu/kg živé hmotnosti/den po dobu 10 dnů. Podávání množství, které až 5x převyšovalo doporučenou léčebnou dávku, bylo dobře snášeno.

Na podporu používání přípravku Doxycycline 50% WSP v léčbě atrofické rinitidy nebo bronchopneumonie nebyly předloženy žádné klinické údaje.

Na podporu používání přípravku u prasat nebyly poskytnuty žádné údaje z terénní studie.

Byly předloženy údaje týkající se farmakovigilance (souhrn pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti) užívání přípravku u prasat za posledních 5 let. V tomto období nebyl hlášen výskyt nežádoucích účinků přípravku u prasat ani podezření na nedostatečnou míru očekávané účinnosti.

Dostupné údaje o odstranění residuů z vepřového masa podporují ochrannou lhůtu pro maso v délce 8 dnů, pokud je prasatům podáváno 10 mg doxycyklin hyklátu/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 dnů.

Telata

Nebyly předloženy žádné údaje týkající se MIC, které se konkrétně vztahují na izoláty z cílových patogenů získaných z telat. Studie farmakokinetiky a residuů prokázala, že při podávání denní dávky 10 mg doxycyklin hydrochloridu/kg živé hmotnosti jednou denně v náhražce mléka po dobu 5 dnů bylo průměrné hodnoty C_{max} 2,2 až 2,5 $\mu\text{g/ml}$ dosaženo během 2-3 dnů. Ve studii autora Meijera, 1993⁸, kolísaly po podání doxycyklin hyklátu nezralým telatům v dávce 5 mg/kg živé hmotnosti/dvakrát denně v náhražce mléka po dobu 5 dnů plasmatické koncentrace doxycyklinu mezi 1,0 a 2,3 $\mu\text{g/ml}$. Autoři Kremer, 1988⁹ a Hartman, 1993¹⁰ & 1994¹¹ prokázali vysokou míru rezistence u bakterie *Pasteurella spp* izolované z telat chovaných na produkci telecího masa v Nizozemsku. Studie prokázala, že přípravek Doxycycline 50% byl dobře snášen, pokud byl podáván v doporučené dávce 5 mg doxycyklin hyklátu/kg živé hmotnosti/dvakrát denně po dobu dvakrát delší než je doporučeno (10 dnů). Podávání přípravku v dávkách 5 a 10násobně vyšších než je doporučená léčebná dávka nebylo dobře snášeno a u zvířat se vyskytly anorexie, průjem a známky renálního selhání, které si vyžádalo utracení.

Souhrn dat z terénní studie (Van Gool, 1986¹²) poskytl důkazy účinnosti přípravku Ronaxan P.S. 5% (doxycyklin hyklát) podávaného v náhražce mléka v dávce 10 mg/kg živé hmotnosti/den po

⁷ Studie ARBAO-II, Výskyt antimikrobiální rezistence u bakteriálních patogenů a indikačních bakterií u prasat v různých evropských zemích v letech 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

⁸ Meijer a kol., Farmakokinetika a biologická dostupnost doxycyklin hyklátu u telat po perorálním podání, Vet. Quart. 15 (1) 1-5 (1993)

⁹ Kremer a kol., 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 a kol., 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)

dobu 4-6 dnů a užívaného v léčbě telat s pneumonií vyvolanou *Mycoplasma* a *Past. haemolytica*. Léčba byla považována za účinnou u 98 % telat léčených přípravkem Ronaxan (n=361) ve srovnání s 85 % telat, kterým byly podávány referenční antimikrobiální přípravky (n=174). Ze studie autora Kuttlera, 1978¹³ vyplývá, že doxycyklin byl účinný v léčbě mírné anaplasmózy u telat se splenektomií infikovaných *Anaplasma marginale*.

Na podporu používání přípravku v léčbě pleuropneumonie (*Histophilus somni*) nebo bronchopneumonie vyvolané *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* nebo *Arcanobacterium pyogenes* nebyly předloženy žádné klinické ani terénní údaje.

Dostupné údaje o odstranění residuí z telecího masa podporují ochrannou lhůtu pro maso v délce 7 dnů, pokud je telatům podáváno 5 mg doxycyklinu hyklátu/kg živé hmotnosti dvakrát denně po dobu 5 dnů.

Byly předloženy údaje týkající se farmakovigilance (souhrn pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti) užívání přípravku u telat za posledních 5 let. V tomto období nebyl hlášen výskyt nežádoucích účinků přípravku u telat ani podezření na nedostatečnou míru očekávané účinnosti.

3. Hodnocení poměru přínosů a rizik

Hodnocení přínosů

Kuřata

Vzhledem k tomu, že nebyly předloženy žádné údaje pro ostatní druhy drůbeže kromě kuřat, bylo schváleno, že cílové druhy zvířat by měly být ve všech členských státech, kde byl přípravek schválen nebo čeká na schválení, omezeny pouze na „kuřata“. V souladu s nedávným postupem podle článku 35 pro všechny síly prášků rozpustných ve vodě a perorálních roztoků obsahujících doxycyklinu hyklát určených k použití u drůbeže a určených k podávání v pitné vodě (EMA/V/A/047), lze schválit následující indikace přípravku:

- Infekce respiračního traktu vyvolané bakterií *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* a *Bordetella avium*.
- Enteritida způsobená bakterií *Clostridium perfringens* a *Clostridium colinum*.

U některých indikací chyběly údaje, ale v době postupu podle článku 35 nebyly k dispozici žádné zaznamenané důkazy týkající se podezření na nedostatečnou míru očekávané účinnosti přípravků obsahujících doxycyklinu u kuřat. S ohledem na nedostatek údajů podporujících režim dávkování pro léčbu ostatních infekcí než kolibacilózy, lze schválit sjednocený režim dávkování 25 mg doxycyklinu hyklátu/kg živé hmotnosti po dobu 3 až 5 dnů pro všechny indikace vzhledem k tomu, že se jedná o vyšší hranici rozmezí dávek, která byla původně používána a nepředstavuje žádné riziko pro bezpečnost.

Údaje o odstranění residuí z kuřecího masa podporují ochrannou lhůtu pro maso v délce 5 dnů, pokud je kuřatům podáváno 25 mg doxycyklinu hyklátu/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 dnů.

Prasata

Vzhledem k tomu, že ve všech současných souhrnech údajů o přípravku (kromě přípravků schválených v Nizozemsku) jsou cílovými druhy zvířat prasata, bylo schváleno přijetí „prasat“ jako

¹³ Kuttler a kol., Relativní účinnosti dvou lékových forem oxytetracyklinu a doxycyklinu v léčbě akutní anaplasmózy u telat po splenektomii, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

cílového druhu zvířat ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku. V členských státech nebyly zaznamenány významné nesrovnalosti v následujících indikacích:

- Atrofická rinitida způsobená bakterií *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*.
- Bronchopneumonie způsobená bakterií *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* a *Mycoplasma hyorhinis*.
- Pleuropneumonie způsobená bakterií *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Na podporu používání přípravku v léčbě pleuropneumonie způsobené bakterií *A. pleuropneumoniae* byly předloženy omezené klinické údaje a žádné klinické nebo terénní údaje nebyly poskytnuty na podporu používání doxycyklinu v léčbě atrofické rinitidy nebo bronchopneumonie u prasat. Mezi členskými státy nebyly žádné zřejmé neshody, pokud jde o režim dávkování 10 mg doxycyklinu hyklátu/kg živé hmotnosti po dobu 3 až 5 dnů. Přestože předložené údaje naznačují, že tato dávka nemusí být optimální, a jsou k dispozici nedávné důkazy z literatury o rozvoji rezistence prasečích respiračních patogenů na tetracykliny, neexistuje jasný důkaz, na jehož základě by bylo možné provést revizi dávky/indikací. Ze souhrnu údajů z pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti nevyplývají žádné obavy s ohledem na bezpečnost nebo podezření na nedostatečnou míru očekávané účinnosti v souvislosti s touto indikací nebo trváním léčby.

Údaje o odstranění residuí z vepřového masa podporují ochrannou lhůtu pro maso v délce 8 dnů, pokud je prasatům podáváno 10 mg doxycyklinu hyklátu/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 dnů.

Telata

Telata jsou cílovým druhem zvířat ve všech současných souhrnech údajů o přípravku (kromě přípravku schváleného v Nizozemsku). Bylo schváleno, aby byl cílový druh zvířat ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku uveden jako „převyživující telata“. Mezi členskými státy nebyly zaznamenány žádné nesrovnalosti v následujících indikacích:

- Bronchopneumonie a pleuropneumonie způsobené bakterií *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma spp.*

Byly předloženy některé terénní údaje na podporu používání přípravku v léčbě pneumonie u telat vyvolané bakterií *Mycoplasma* a *P. haemolytica*, ale žádné klinické ani terénní údaje nebyly poskytnuty na podporu používání přípravku v léčbě pleuropneumonie (*H. somni*) nebo bronchopneumonie vyvolané *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* nebo *A. pyogenes*. Ze souhrnu údajů z pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti nevyplývají žádné obavy s ohledem na bezpečnost nebo podezření na nedostatečnou míru očekávané účinnosti v souvislosti s touto indikací nebo trváním léčby. S ohledem na všechny faktory nebyl pro schválení změny dávkování nebo režimu dávkování k dispozici dostatek důkazů.

Údaje o odstranění residuí z telecího masa podporují ochrannou lhůtu pro maso v délce 7 dnů, pokud je telatům podáváno 5 mg doxycyklinu hyklátu/kg živé hmotnosti dvakrát denně po dobu 5 dnů.

Hodnocení rizik

Doxycyklin je podle kritérií SZO z roku 2007 uveden jako „velmi důležité antibiotikum“ pro použití u lidí a „kriticky důležité“ pro použití ve veterinární medicíně. V humánní medicíně je doxycyklin lékem volby v léčbě akutní tracheobronchitidy, akutní bronchitidy a akutní bronchiolitidy způsobené primární bakteriální infekcí (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) a bakteriální superinfekcí (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). Přímý přenos rezistentních mikroorganismů (rezistentních determinant), jejich přenos prostředím a potravinami je nutno hodnotit jako riziko

související s používáním přípravku navzdory skutečnosti, že kvantifikace přenosu zoonotických mikroorganismů a horizontální přenos genů rezistence mezi zvířaty a lidskými bakteriemi je mimořádně obtížně dosažitelný *in vivo* (F. J. Angulo a kol., 2004)¹⁴. V době postupu podle článku 35 pro prášky rozpustné ve vodě a perorální roztoky obsahující doxycyklin hyklát byla u bakterie *E. coli* izolované z kuřat zjištěna vysoká míra rezistence vůči tetracyklinu (De Jong a kol., 2009)¹⁵. V případě prasečích respiračních patogenů byl rovněž zaznamenán vysoký stupeň rezistence vůči tetracyklinům (Studie ARBAO-II study, 2008)⁷. S cílem zajistit účinné a bezpečné používání přípravku v terénu je nezbytné poskytnout uživatelům přípravku vhodnou definici indikací, která je jasnou informací o předpokládané účinnosti, a příslušné dávkování pro jednotlivé indikace přípravku.

Vzhledem k tomu, že se údaje týkající se telat uvedené v dokumentaci na podporu klinických údajů vztahují na přežvykující telata s nejasným určením zralosti bachoru v některých studiích uvedených v dokumentaci, a s ohledem na změny klíčových farmakokinetických parametrů po i.v. podání přípravku u nepřezvykavých vs. přežvykavých telat a skutečnost, že neexistuje jasná hranice bezpečnosti, která by umožňovala zhodnotit denní dávku u telat, měl by být cílový druh zvířat jasně omezen pouze na přežvykující telata.

Nebyly navrženy žádné změny režimu dávkování pro kuřata, prasata a telata, proto nehrozí zvýšení míry expozice prostředí doxycyklinu. Navrhované používání přípravku nepředstavuje žádné riziko pro prostředí.

Řízení rizik a opatření ke snížení rizika

Opatření zaměřená na omezení rozvoje rezistence, která doporučil výbor CVMP během postupu podle článku 35, byla zařazena do oddílu 4.5 souhrnu údajů o přípravku. Tato upozornění byla rozšířena s ohledem na rezistenci vůči tetracyklinům zjištěné u mikroorganismů izolovaných od prasat a telat. Do souhrnu údajů o přípravku byly přidány další informace týkající se obecného mechanismu rezistence vůči tetracyklinům.

S cílem zajistit optimální biologickou dostupnost v terénu bylo do oddílu 4.8 souhrnu údajů o přípravku zařazeno upozornění týkající se možné tvorby chelátových kationtů po podání doxycyklinu.

Jsou-li kuřata léčena dávkou 25 mg doxycyklin hyklátu/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 dnů; prasata dávkou 10 mg doxycyklin hyklátu/kg živé hmotnosti/den po dobu 5 dnů; a telata dávkou 5 mg doxycyklin hyklátu/kg živé hmotnosti dvakrát denně po dobu 5 dnů, zajistí ochranná lhůta pro maso v délce 5, 8 a 7 dnů bezpečnost spotřebitele.

Aby se zajistilo, že přípravek bude podáván pouze mladým telatům před tím, než začnou přežvykovat, byly cílové druhy zvířat upraveny na „přežvykující telata“.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Je zřejmé, že na podporu mnoha navržených indikací pro používání přípravku jsou k dispozici velmi omezené vědecké údaje, ale lze prohlásit, že přípravek má „dobře zavedené léčebné použití“.

Z farmakovigilance závažných rizik nebyla prokázána souvislost se současným režimem dávkování u kuřat, prasat nebo přežvykujících telat, a proto lze tyto režimy ponechat nezměněné.

¹⁴ F. J. Angulo a kol., Důkazy o souvislosti mezi používáním antimikrobiálních látek v krmivu zvířat a antimikrobiální rezistencí u bakterií izolovaných od lidí a důsledky takové rezistence pro zdraví lidí, *J. Vet. Med.* 51: 374 – 379

¹⁵ De Jong a kol.: Celoevropský průzkum antimikrobiální citlivosti vůči lidmi používaným antimikrobiálními léky mezi zoonotickými a komenzálními bakteriemi izolovanými ze zdravých zvířat určených k produkci potravin. *J Antimicrob. Chemotherapy* 63, 733-744,2009

Vzhledem k nedostatkům dostupných údajů byly indikace přípravku upřesněny a v souhrnu údajů o přípravku byla zdůrazněna upozornění a doporučení týkající se antimikrobiální rezistence.

Závěrečné stanovisko týkající se poměru přínosů a rizik používání přípravku zůstává nadále příznivé.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP byl toho názoru, že předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci,
- výbor CVMP přezkoumal souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci navržené držitelem rozhodnutí o registraci a zvažil všechna předložená data,

výbor CVMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Doxycycline 50% WSP a přípravků souvisejících názvů (*viz příloha I*), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace součástí přílohy III.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku a vnitřní obal

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zde se doplní národní údaje

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Na jeden gram:

Léčivá látka:

Doxycyclini hyclas: 500 mg
(odpovídá 433 mg Doxycyclinum)

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu perorálního roztoku.
Mírně nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Neruminující telata, prasata, kur domácí.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba níže uvedených infekcí dýchacího a zažívacího traktu způsobených mikroorganismy citlivými na doxycyklin.

Neruminující telata:

- Bronchopneumonie a pleuropneumonie způsobené *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma* spp.

Prasata:

- Atrofická rinitida způsobená *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie způsobená *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* a *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie způsobená *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kur domácí:

- Infekce dýchacího systému způsobené *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* a *Bordetella avium*.
- Enteritida způsobená *Clostridium perfringens* a *Clostridium colinum*.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na tetracykliny nebo na některou z pomocných látek.
Nepodávat zvířatům se závažným poškozením jater nebo nedostatečnou funkcí ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění pro jednotlivé cílové druhy

Žádné.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření při použití u zvířat

Vzhledem k variabilitě (časové, zeměpisné) citlivosti bakterií na doxycyklin, důrazně doporučujeme odebrat bakteriologické vzorky z nemocných zvířat na farmě a otestovat citlivost mikroorganismů.

V minulosti byla zaznamenána vysoká míra odolnosti *E. coli* vůči tetracyklinům u kura domácího. Proto by tento přípravek měl být používán k léčbě infekcí způsobených *E. coli* až po testování citlivosti. Rezistence vůči tetracyklinům byla také hlášena v některých zemích EU u respiračních patogenů prasat (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) a u patogenů telat (*Pasteurella spp*).

Vzhledem k tomu, že eradikace cílových patogenů nemusí být dosaženo, měla by léčba probíhat v kombinaci s osvědčenými zoohygienickými postupy, např. dodržování správné hygieny, dostatečného větrání a prostoru pro zvířata.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Při zacházení s přípravkem je třeba se vyvarovat styku přípravku s kůží a jeho vdechování, i vzhledem k riziku senzibilizace a kontaktní dermatitidy. Proto je třeba používat rukavice a masku proti prachu.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Nejsou známy.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Březost a laktace:

Vzhledem k ukládání doxycyklinu v kostní tkáni mláďat, mělo by během březosti a laktace být použití přípravku omezeno.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nepoužívejte v kombinaci s baktericidními antibiotiky, jako jsou peniciliny a cefalosporiny. Tetracykliny mohou vytvářet cheláty s kationty (např. Mg, Mn, Fe a Al), což může vést ke snížení biologické dostupnosti.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Podávat perorálně v mléčné náhražce a/nebo v napájecí vodě.

Neruminující telata:	10 mg doxycyklin-hyklátu na kg živé hmotnosti na den, což odpovídá 20 mg přípravku na kg živé hmotnosti, po dobu 3-5 po sobě následujících dnů, rozděleně ve dvou dávkách.
Prasata:	10 mg doxycyklin-hyklátu na kg živé hmotnosti na den, což odpovídá 20 mg přípravku na kg živé hmotnosti, po dobu 3-5 po sobě následujících dnů.
Kur domácí:	25 mg doxycyklin-hyklátu na kg živé hmotnosti na den, což odpovídá 50 mg přípravku na kg živé hmotnosti, po dobu 3-5 po sobě následujících dnů.

Při podání v napájecí vodě je třeba přesnou denní dávku přípravku vypočítat z doporučené dávky, počtu a hmotnosti léčených zvířat, a to podle následujícího vzorce:

$$\frac{\text{mg přípravku/kg živé hmotnosti/den} \quad \times \quad \text{Průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{\text{Průměrná denní spotřeba vody (l) na zvíře}} = \dots \text{ mg přípravku na litr napájecí vody}$$

Aby bylo zajištěno správné dávkování přípravku, je třeba stanovit živou hmotnost co nejpřesněji. Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. Pro dodržení správné dávky může být nutné upravit koncentraci přípravku v napájecí vodě.

Doporučujeme použít řádně kalibrovanou váhu při použití pouze části balení přípravku. Denní dávku je nutno přimíchat k napájecí vodě tak, aby byla celá dávka přípravku spotřebována do 24 hodin.

Medikovanou napájecí vodu je třeba připravovat každých 24 hodin. Doporučuje se připravit koncentrovaný roztok - přibližně 100 g přípravku na litr napájecí vody - a v případě potřeby tento roztok dále zředit na terapeutickou koncentraci. Alternativně lze koncentrovaný roztok použít v medikátoru napájecí vody.

Medikovanou mléčnou náhražku je třeba spotřebovat okamžitě.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

U telat se může objevit akutní, někdy fatální, degenerace myokardu následkem podání jedné i více dávek. Vzhledem k tomu, že většinou k tomu dochází následkem předávkování, je důležité dávku odměřit přesně.

4.11 Ochranné lhůty

Maso:

Neruminující telata: 7 dnů

Prasata: 8 dnů

Kur domácí: 5 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

Nepoužívat u krav, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální látky pro systémové podání, tetracykliny

ATCvet kód: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Doxycyklin je širokospektrální antibiotikum. Inhibuje intracelulárně syntézu bakteriálních proteinů navázáním se na pro podjednotky ribozomu 30-S. Toto narušuje vazbu aminoacetyl-tRNA na místě akceptoru na mRNA ribozomového komplexu a zabraňuje spojení aminokyselin v prodlužujícím se peptidovém řetězci.

Doxycyklin inhibuje bakterie, Mycoplasmata, Chlamydie, Rickettsie, a některé Prvoky.

Byly zaznamenány čtyři mechanismy získané rezistence mikroorganismů proti tetracyklinům obecně: Snížená akumulace tetracyklinů (snížená propustnost bakteriální buněčné stěny a aktivní eflux), proteinová ochrana bakteriálního ribozomu, enzymatická inaktivace antibiotik a mutace rRNA (brání tetracyklinu navázat se na ribozom). Rezistence na tetracyklin je obvykle získána prostřednictvím plazmidů nebo jiných mobilních elementů (např. konjugativních transpozonů). Byla také popsána zkřížená rezistence mezi tetracykliny. Vzhledem k vyšší rozpustnosti v tucích a větší schopnosti procházet buněčnými membránami (v porovnání s tetracyklinem), si doxycyklin zachovává určitý stupeň účinnosti proti mikroorganismům se získanou rezistencí na tetracykliny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Doxycyklin se rychle a téměř úplně vstřebává ze střeva. Přítomnost potravy ve střevě nemá žádný vliv na současnou absorpci doxycyklinu. Distribuce doxycyklinu a jeho pronikání do většiny živých tkání jsou dobré.

Po vstřebání se tetracykliny téměř nemetabolizují. Na rozdíl od jiných tetracyklinů je doxycyklin vylučován převážně trusem.

Telata

Po dávce 10 mg na kg a den po dobu 5-ti dnů byl zjištěn biologický poločas v rozmezí 15 a 28 hodin. Plazmatická hladina doxycyklinu dosáhla v průměru 2,2 až 2,5 µg/ml.

Prasata

U prasat nebyl po léčbě medikovanou napájecí vodou nalezen v plazmě žádný akumulovaný doxycyklin. Byly zjištěny průměrné plazmatické hladiny $0,44 \pm 0,12$ µg/ml po 3 dnech léčby průměrnou dávkou 10 mg/kg.

Drůbež

Ustálené plazmatické koncentrace $2,05 \pm 0,47$ µg/ml bylo dosaženo za 6 hodin po zahájení léčby a pohybovalo se v rozmezí 1,28 a 2,18 µg/ml při dávce 25 mg/kg po dobu 5-ti dnů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citronová

Laktóza

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 36 měsíců.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce.

Doba použitelnosti po rozpuštění v napájecí vodě: 24 hodin.

Doba použitelnosti po rozpuštění v náhražce mléka: spotřebovat ihned.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Bílá polypropylenová nádoba o obsahu 1000 g s polyetylenovým (LDPE) víkem.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Zde se doplň národní údaje

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Zde se doplň národní údaje

10. DATUM REVIZE TEXTU

Zde se doplň národní údaje

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

PP nádoba

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zde se doplní národní údaje
Doxycyclini hyclas

2. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Doxycyclini hyclas 500 mg/g
(odpovídá 433 mg/g Doxycyclinum)

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu perorálního roztoku.

4. VELIKOST BALENÍ

1 kg.

5. CÍLOVÉ DRUH ZVÍŘAT

Neruminující telata, prasata, kur domácí.

6. INDIKACE

Léčba níže uvedených infekcí dýchacího a zažívacího traktu způsobených mikroorganismy citlivými na doxycyklin.

Neruminující telata:

- Bronchopneumonie a pleuropneumonie způsobené *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma spp.*

Prasata:

- Atrofická rinitida způsobená *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie způsobená *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* a *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie způsobená *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kur domácí:

- Infekce dýchacích cest způsobené *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* a *Bordetella avium*.
- Enteritida způsobená *Clostridium perfringens* a *Clostridium colinum*.

7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání, po rozpuštění v napájecí vodě/mléčné náhražce.

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Maso:

Neruminující telata: 7 dnů

Prasata: 8 dnů

Kur domácí: 5 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

Nepoužívat u krav, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

10. DATUM EXSPIRACE

Exp <<EXP month/year>>

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce.

Doba použitelnosti po rozpuštění v napájecí vodě: 24 hodin.

Doba použitelnosti po rozpuštění v náhražce mléka: spotřebovat ihned.

Po otevření spotřebujte do:

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Chraňte před mrazem.

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata – veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na veterinární předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nizozemsko

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Zde se doplň národní údaje

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Šarže <<partijnummer>>

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nizozemsko

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nizozemsko

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zde se doplní národní údaje

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Léčivá látka:

Doxycyclini hyclas 500 mg/g
(odpovídá 433 mg/g Doxycyclinum)

Mírně nažloutlý prášek.

4. INDIKACE

Léčba níže uvedených infekcí dýchacího a zažívacího traktu způsobených mikroorganismy citlivými na doxycyklin.

Neruminující telata:

- Bronchopneumonie a pleuropneumonie způsobené *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* a *Mycoplasma spp.*

Prasata:

- Atrofická rinitida způsobená *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie způsobená *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* a *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie způsobená *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kuřata:

- Infekce dýchacího systému způsobené *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* a *Bordetella avium*.
- Enteritida způsobená *Clostridium perfringens* a *Clostridium colinum*.

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na tetracykliny nebo na některou z pomocných látek.
Nepodávat zvířatům se závažným poškozením jater nebo nedostatečnou funkcí ledvin.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejsou známé.

Jestliže zaznamenáte jakékoliv závažné nežádoucí účinky či jiné reakce, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, oznamte to prosím svému veterináři.

7. CÍLOVÉ DRUHY ZVÍŘAT

Neruminující telata, prasata, kur domácí.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO JEDNOTLIVÉ DRUHY, ZPŮSOB(Y) A CESTA(Y) PODÁNÍ

Neruminující telata:	10 mg doxycyklin-hyklátu na kg živé hmotnosti na den, což odpovídá 20 mg přípravku na kg živé hmotnosti, po dobu 3-5 po sobě následujících dnů, rozděleně ve dvou dávkách.
Prasata:	10 mg doxycyklin-hyklátu na kg živé hmotnosti na den, což odpovídá 20 mg přípravku na kg živé hmotnosti, po dobu 3-5 po sobě následujících dnů.
Kuřata:	25 mg doxycyklinu hyklátu na kg živé hmotnosti na den, což odpovídá 50 mg přípravku na kg živé hmotnosti, po dobu 3-5 po sobě následujících dnů.

Podávat perorálně v mléčné náhražce a/nebo napájecí vodě.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Při podání v napájecí vodě je třeba přesnou denní dávku přípravku vypočítat z doporučené dávky, počtu a hmotnosti léčených zvířat, a to podle následujícího vzorce:

$$\frac{\text{mg přípravku/kg živé hmotnosti/den} \times \text{Průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{\text{Průměrná denní spotřeba vody (l) na zvíře}} = \dots \text{ mg přípravku na litr napájecí vody}$$

Aby bylo zajištěno správné dávkování přípravku, je třeba stanovit živou hmotnost co nejpřesněji. Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. Pro dodržení správné dávky může být nutné upravit koncentraci přípravku v napájecí vodě.

Doporučujeme použít řádně kalibrovanou váhu při použití pouze části balení přípravku. Denní dávku je nutno přimíchat k napájecí vodě tak, aby byla celá dávka přípravku spotřebována do 24 hodin. Medikovanou napájecí vodu je třeba připravovat každých 24 hodin. Doporučuje se připravit koncentrovaný roztok - přibližně 100 g přípravku na litr napájecí vody - a v případě potřeby tento roztok dále zředit na terapeutickou koncentraci. Alternativně lze koncentrovaný roztok použít v medikátoru napájecí vody.

Medikovanou mléčnou náhražku je třeba spotřebovat okamžitě.

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Maso:

Neruminující telata: 7 dnů

Prasata: 8 dnů

Kur domácí: 5 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

Nepoužívat u krav, jejichž mléko je určeno pro lidskou spotřebu.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP.

Doba použitelnosti po prvním otevření nádoby: 3 měsíce.

Doba použitelnosti po rozpuštění v napájecí vodě: 24 hodin.

Doba použitelnosti po rozpuštění v náhražce mléka: spotřebovat ihned.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní opatření při použití u zvířat

Vzhledem k variabilitě (časové, zeměpisné) citlivosti bakterií na doxycyklin, důrazně doporučujeme odebrat bakteriologické vzorky z nemocných zvířat na farmě a otestovat citlivost mikroorganismů.

V minulosti byla zaznamenána vysoká míra odolnosti *E. coli* vůči tetracyklinům u kura domácího.

Proto by tento přípravek měl být používán k léčbě infekcí způsobených *E. coli* až po testování citlivosti. Rezistence vůči tetracyklinům byla také hlášena v některých zemích EU u respiračních patogenů prasat (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) a u patogenů telat (*Pasteurella spp*).

Vzhledem k tomu, že eradikace cílových patogenů nemusí být dosaženo, měla by léčba probíhat v kombinaci s osvědčenými zoohygienickými postupy, např. dodržování správné hygieny, dostatečného větrání a prostoru pro zvířata.

Pro osoby aplikující přípravek

Při zacházení s přípravkem je třeba se vyvarovat styku přípravku s kůží a jeho vdechování, i vzhledem k riziku senzibilizace a kontaktní dermatitidy. Proto je třeba používat rukavice a masku proti prachu.

Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Vzhledem k ukládání doxycyklinu v kostní tkáni mláďat, mělo by během březosti a laktace být použití přípravku omezeno.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nepoužívejte v kombinaci s baktericidními antibiotiky, jako jsou peniciliny a cefalosporiny.

Tetracykliny mohou vytvářet cheláty s kationty (např. Mg, Mn, Fe a Al), což může vést ke snížení biologické dostupnosti.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota)

U telat se může objevit akutní, někdy fatální, degenerace myokardu následkem podání jedné i více dávek. Vzhledem k tomu, že většinou k tomu dochází následkem předávkování, je důležité dávku odměřit přesně.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Zde se doplňují národní údaje

15. DALŠÍ INFORMACE

Zde se doplňují národní údaje