

I lisa

**Ravimi nimetus, ravimvorm, tugevus, sihtloomaliik,
manustamisviisid ja müügiloa hoidja/taotleja**

ELi/EMP Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	INN Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik
	Nimi & adress				
Belgia	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vees lahustuv pulber	Vastsündinud vasikad, sead, mittemunevad kanad
Bulgaaria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vees lahustuv pulber	Vasikad, sead, kodulinnud
Taani	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vees lahustuv pulber	Sead
Kreeka	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vees lahustuv pulber	Kanad (broilerid), vasikad, sead
Ungari	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Vasikad, sead, kanad
Leedu	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Suukaudse lahuse pulber	Vasikad, sead, kodulinnud

Madalmaad	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulber halduse joogivee	Mittemunevad kanad
Poola	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vees lahustuv pulber	Vasikad, kanad, sead
Portugal	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vees lahustuv pulber	Veis (vasikad), sead, linnud
Rumeenia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer MADALMAAD	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vees lahustuv pulber	Kodulinnud (ei ole lubatud kasutada munevatel lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks), vasikad, sead

II lisa

Teaduslikud järeldused ja ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Doxycycline 50% WSP ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Doxycycline 50% WSP ja sarnased nimetused on joogivees manustamiseks ette nähtud pulber, mis sisaldab toimeainena 500 mg/g doksütsükliinhüklaati. Doksütsükliin on poolsünteesiline tetratsükliinide rühma kuuluv antibiootikum. Tetratsükliinid on laia toimespektriga, pärssides grampositiivseid ja -negatiivseid baktereid, mükoplasmasid, klamüüdiaid, riketsiaid ja osasid algloomi.

Kuna Doxycycline 50% WSP ja sarnaste nimetuste müügilubade korral on liikmeriikides vastu võetud erinevad otsused, edastati direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 lõike 1 kohane esildis menetlemiseks veterinaaravimite komiteele, et kaotada erisused riiklikult heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes kogu Euroopa Liidus.

Peamised ebakõlad praegustes ravimi omaduste kokkuvõtetes esinevad järgmistes lõikudes:

- loomaliigid;
- näidustused;
- manustatavad kogused;
- keeluajad.

2. Kätesaadavate andmete arutelu

Kodulinnud

Andmeid minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide kohta, mis oleks otseselt seotud kanadelt pärit sihtpatogeeni isolaatidega, ei esitatud. Farmakokineetiline uuring näitas, et Doxycycline 50% WSP manustamisel broileritele joogiveega annuses 25 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul saavutati doksütsükliini püsikontsentratsioon 2 µg/ml plasmas 6 tunni möödudes. Goreni (1983¹) andmed aastatel 1978–1981 kodulindudel isoleeritud patogeeni *in vitro* tundlikkuse kohta näitasid, et *P. multocida* tundlikkus oli > 70%, aga *E. coli* oma muutus uuringu jooksul vahemikus 4–34%. Uuringus uuriti Doxycycline 50% WSP ohutust annuste 0,25 mg ja 75 mg doksütsükliinhüklaati manustamisel kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul. Uuringus tervisehäireid ei täheldatud.

Kahes kirjandusallikas avaldati andmed, mille kohaselt oli 50 mg doksütsükliini manustamine liitri joogiveega ööpäevas 3–5 ööpäeva jooksul efektiivne *E. coli* (George, 1977²) ning *E. coli* ja *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³) esilekutsutud infektsioonide ravis. Goreni (1988⁴) avaldatud uuringus, kus kutsuti *E. coli* infektsioon esile tüvega, mille minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon oli 1 µg/ml, näidati annusest sõltuvat terapeutilist toimet, kusjuures rühmades, kus manustati 96–196 mg doksütsükliini kehamassi kg kohta ööpäevas, saavutades plasmakontsentratsioonid 1,7–3,6 µg/ml, täheldati mõõdukat kuni head toimet. Esitati andmed ühe head kliinilist tava järgiva standardse välikatse kohta, kus uuriti Doxycycline 50% WSP efektiivsust looduslikult esinevate

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

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

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

⁴ Goreni jt, Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers, The Vet Quarterly, 10,48–52 (1988)

kolibatsilloosi puhangute ravis 5 Madalmaade farmis 1998. aastal. Tegemist oli ilma kontrollrühmata uuringuga ja lindlad, milles esinenud *E. coli* tüved ei osutunud *in vitro* katsetes doksütsükliini suhtes tundlikuks, jäeti uuringust välja. 3 ööpäeva jooksul joogiveega manustatud 25 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta ööpäevas vähendas ravi lõpuks suremust ja parandas kliinilisi sümptomeid kõikides farmides peale ühe. Uuring rõhutas tundlikkuse testimise olulisust enne doksütsükliini kasutamist.

Patogeenide *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* ja *Clostridia spp* nakkuste kohta andmeid ei esitatud.

Viimase 5 aasta jooksul ravimi kanadel kasutamise kohta kogutud ravimiohutuse järelevalve andmed (perioodiliste ohutusaruannete kokkuvõtte) kõikide kodulindudele näidustatud doksütsükliinhüklaati sisaldavate vees lahustuvate pulbrite ja suukaudsete lahuste, mida manustatakse joogiveega, tugevuste kohta vaadati läbi artikli 35 kohase hiljutise esildise raames (EMA/V/A/047). Selle aja jooksul ei ole täheldatud kanadel kõrvaltoimeid, sealhulgas eeldatava efektiivsuse puudumist.

Kättesaadavad andmed kanalihast ravimijääkide kadumise kohta tõendavad kanaliha 5päevast keeluaega pärast 25 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul.

Peale kanade teiste kodulinnuliikide kohta andmeid ei esitatud.

Sead

Esitati kirjandusest pärinevad minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid sigade hingamisteede patogeenide kohta, kes olid isoleeritud Madalmaade kliinilistest juhtudest (Pijpers, 1990⁵). Minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide väärtused, mis inhibeerisid 90% patogeenide kasvu, olid vahemikus 0,03 µg/ml *Mycoplasma hyopneumoniae* korral kuni 0,5 µg/ml *P. multocida* korral. Pijpersi (1990b⁶) annuse leidmise uuringus uuriti söödale lisatud doksütsükliini profülaktilist toimet esilekutsutud *Actinobacillus pleuropneumoniae* nakkuse vastu. Selles uuringus hoidsid annused 16, 7,5 ja 3,6 mg doksütsükliini kehamassi kg kohta ööpäevas efektiivselt haiguse ära 6 seast vastavalt 6, 5 ja 1 seal. Rühmas, mida raviti 16 mg doksütsükliiniga kehamassi kg kohta ööpäevas, oli ravimi sisaldus plasmas 1,28–1,83 µg/ml, mis ületas nakkuse esilekutsumiseks kasutatud tüve minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (1 µg/ml). Farmakokineetiline ja ravimijääkide uuring näitas, et 10 mg doksütsükliinhüdrokloriidi manustamisel kehamassi kg kohta ööpäevas saavutati doksütsükliini püsikontsentratsioon 0,4 µg/ml 3 päevaga. Pijpers (1990) tegi kindlaks doksütsükliini püsikontsentratsiooni pärast doksütsükliini suukaudset manustamist söödaga annustes 7 mg, 13 mg ja 26 mg kehamassi kg kohta kaks korda ööpäevas. Doksütsükliini püsikontsentratsioonid plasmas olid 0,37–0,89 µg/ml (7 mg manustamisel kehamassi kg kohta), 0,7–1,14 µg/ml (13 mg manustamisel kehamassi kg kohta) ja 1,62–3,18 µg/ml (26 mg manustamisel kehamassi kg kohta). Kuigi müügiloa hoidja sellekohaseid andmeid ei esitanud, näitas ARBAO-II⁷ projekt, kus uuriti sigadel nakkusi põhjustavate bakterite hulgas antimikroobsete ainete vastase resistentsuse tekkimise esinemissagedust Euroopa Liidus aastatel 2002–2004, et tetratsükliini suhtes oli resistentsuse tase *Actinobacillus pleuropneumoniae* korral 0–46,0% ja *Strep. suis* korral 48,0–92,0%. Veterinaarravimite komitee nõustus asjaoluga, et seda

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990)

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990)

resistentsustaset ei saa otseselt ekstrapoleerida doksütsükliinile. Ühes uuringus uuriti Doxycycline 50% WSP ohutust, manustades 10 ööpäeva jooksul annuseid 0 mg, 10 mg, 50 mg ja 150 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta ööpäevas. Kuni 5kordse soovitusliku annuse manustamist taluti hästi.

Atroofilise riniidi või bronhopneumoonia ravi korral ei esitatud Doxycycline 50% WSP kasutamise põhjenduseks kliinilisi andmeid.

Ravimi sigadel kasutamise põhjenduseks ei esitatud välikatsete andmeid.

Esitati viimase 5 aasta ravimiohutuse järelevalve andmed (perioodiliste ohutusaruannete kokkuvõtte) ravimi kasutamise kohta sigadel. Selle aja jooksul ei ole teatatud sigadel esinenud kõrvaltoimetest, sealhulgas eeldatava efektiivsuse puudumisest.

Kättesaadavad andmed sealihast ravimijääkide kadumise kohta tõendavad 8päevast keeluaega pärast 10 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul.

Vasikad

Andmeid minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide kohta, mis oleks otseselt seotud vasikatelt pärit sihtpatogeeni isolaatidega, ei esitatud. Farmakokineetiline ja ravimijääkide uuring näitas, et piimaasendajaga 10 mg doksütsükliinhüdrokloriidi manustamisel kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul saavutati C_{max} 2–3 päevaga, kusjuures keskmine väärtus oli 2,2–2,5 µg/ml. Meijeri (1993⁸) teostatud uuringus oli pärast väljaarenemata vatsaga vasikatele piimaasendajaga 5 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta 2 korda ööpäevas 5 ööpäeva jooksul plasmakontsentratsioon vahemikus 1,0–2,3 µg/ml. Kremer (1988⁹) ja Hartman (1993¹⁰ ja 1994¹¹) näitasid Madalmaade piimavasikatelt isoleeritud *Pasteurella spp* kõrget resistentsustaset. Uuring näitas, et Doxycycline 50% oli hästi talutav, kui seda manustati soovituslikus annuses, mis oli 5 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta 2 korda ööpäevas kahekordse soovitusliku aja jooksul (10 ööpäeva). Siiski ei talunud 5- ja 10kordsete soovituslike annuste manustamist hästi loomad, kellel esines anoreksia, kõhulahtisus ja neerupuudulikkus, mille korral oli hädavajalik eutanaasia.

Välikatse andmete kokkuvõtte (Van Gool, 1986¹²) tõendas Ronaxan P.S. 5% (doksütsükliinhüklaat) efektiivsust, kui seda manustati piimaasendajaga annuses 10 mg kehamassi kg kohta ööpäevas 4–6 ööpäeva jooksul vasikatele, kes põdesid mükoplasma ja *Past. haemolytica* põhjustatud pneumooniat. Ravi loeti efektiivseks 98% vasikatest, keda raviti Ronaxaniga (n=361), võrreldes 85% vasikatega, keda raviti võrdlusravimina kasutatud antimikroobsete ravimitega (n=174).

⁷ ARBAO-II uuring, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

⁸ Meijer jt, Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves, Vet. Quart. 15 (1) 1–5 (1993)

⁹ Kremer jt, 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 jt, Caractéristiques pharmacocinetiques et bilan des essais cliniques pour le traitement ou la prophylaxie des bronchopneumonies infectieuses des veaux par le roxanan, Proc. 14th World Congr. Dis. Cattle, 627–631 (1986)

Kuttleri (1978¹³) teostatud uuring näitas, et doksütsükliin oli efektiivne anaplasmoosi leevendamisel eemaldatud põrnaga vasikatel, kellel oli *Anaplasma marginale* nakkus.

Pleuropneumoonia (*Histophilus somni*) või patogeenide *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* või *Arcanobacterium pyogenes* põhjustatud bronhopneumoonia ravi korral ei esitatud ravimi kasutamise põhjenduseks kliinilisi ega välikatsete andmeid.

Kättesaadavad andmed vasikalihast ravimijääkide kadumise kohta tõendavad 7päevast keeluaega pärast 5 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta 2 korda ööpäevas 5 ööpäeva jooksul.

Esitati viimase 5 aasta ravimiohutuse järelevalve andmed (perioodiliste ohutusaruannete kokkuvõtte) ravimi kasutamise kohta vasikatel. Selle aja jooksul ei ole teatatud vasikatel esinenud kõrvaltoimetest, sealhulgas eeldatava efektiivsuse puudumisest.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Kasulikkuse hindamine

Kanad

Kuna peale kanade teiste kodulinnuliikide kohta andmeid ei esitatud, jõudis veterinaarravimite komitee järeldusele, et linnuliigina tuleb kõikides liikmesriikides, kus ravimile on antud müügiluba või kus müügiluba on taotlemisel, määratleda „kanad“. Vastavalt varem esitanud artikli 35 kohasele hiljutisele esildisele, mis hõlmas kõiki kodulindudele näidustatud doksütsükliinhüklaati sisaldavate vees lahustuvate pulbrite ja suukaudsete lahuste, mida manustatakse joogiveega, tugevusi (EMA/V/A/047), nõustus veterinaarravimite komitee järgmiste näidustustega:

- patogeenide *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* ja *Bordetella avium* põhjustatud hingamisteede nakkused;
- patogeenide *Clostridium perfringens* ja *Clostridium colinum* põhjustatud enteriit.

Osa näidustuste kohta andmeid ei esitatud, kuid artikli 35 kohase esildise menetlemise ajal puudusid dokumenteeritud tõendid doksütsükliini sisaldavate ravimite eeldatava efektiivsuse puudumise kohta kanadel. Kuna puuduvad andmed, mis tõendaks annustamisskeemi teiste nakkuste korral peale kolibatsilloosi, peetakse kõigi näidustuste korral vastuvõetavaks ühtlustatud annustamisskeemi, mille kohaselt manustatakse 3–5 ööpäeva jooksul 25 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta ööpäevas, kuna see on suurim annus, mida kunagi on kasutatud ja mis ei kujuta ohutusrisi.

Kanalihast ravimijääkide kadumise andmete põhjal on põhjendatud kanaliha 5päevane keeluaeg pärast 25 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul.

Sead

Kuna sead kuuluvad kõigi kehtivate ravimi omaduste kokkuvõtete loomaliikide hulka (välja arvatud Madalmaades) jõudis veterinaarravimite komitee järeldusele, et loomaliigi „sead“ kasutamine ühtlustatud ravimiinfos on vastuvõetav. Liikmesriikides ei esine suuri lahknevusi järgmiste näidustuste osas:

- patogeenide *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud atroofiline riniit,

¹³ Kuttler jt, Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347–349 (1978)

- patogeenide *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ja *Mycoplasma hyorhinis* põhjustatud bronhopneumoonia,
- patogeeni *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia.

A. pleuropneumoniae põhjustatud pleuropneumoonia ravi korral esitati ravimi kasutamise põhjenduseks vähe kliinilisi andmeid ja atroofilise riniidi või bronhopneumoonia ravi korral sigadel ei esitatud doksütsükliini kasutamise põhjenduseks üldse kliinilisi ega välikatsete andmeid. Annustamisskeemi suhtes, mille kohaselt manustatakse 3–5 ööpäeva jooksul 10 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta ööpäevas, ei esinenud liikmesriikide vahel selgeid lahknevusi. Kuigi esitatud andmed viitasid sellele, et see annus ei pruugi olla optimaalne ja hiljuti on kirjanduses avaldatud tõendeid selle kohta, et sigade hingamisteede patogeenidel tekib resistentsus tetratsükliini suhtes, puudusid kindlad tõendid, mille põhjal teostada annuse/näidustuste läbivaatamist. Perioodiliste ohutusaruannete kokkuvõttes ei ilmnenud selle näidustuse või annustamisaja suhtes ohutusprobleeme ega eeldatava efektiivsuse puudumist.

Sealihast ravimijääkide kadumise andmete põhjal on põhjendatud liha 8päevane keeluaeg pärast 10 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul.

Vasikad

Vasikad kuuluvad kõigi kehtivate ravimi omaduste kokkuvõtete loomaliikide hulka (välja arvatud Madalmaades). Veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et ühtlustatud ravimiinfos tuleb loomaliigina kasutada väljendit „mittemäletsevad vasikad”. Liikmesriikides ei esine lahknevusi järgmiste näidustuste osas:

- patogeenide *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma spp* põhjustatud bronhopneumoonia ja pleuropneumoonia.

Mükoplasma ja *P. haemolytica* põhjustatud pneumoonia ravi korral vasikatel esitati ravimi kasutamise põhjenduseks mõne välikatse andmed, kuid pleuropneumoonia (*H. somni*) või patogeenide *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* või *A. pyogenes* põhjustatud bronhopneumoonia ravi korral puudusid ravimi kasutamise põhjenduseks kliinilised või välikatsete andmed. Perioodiliste ohutusaruannete kokkuvõttes ei ilmnenud selle näidustuse või annustamisaja suhtes ohutusprobleeme ega eeldatava efektiivsuse puudumist. Kõiki tegureid arvesse võttes puudusid piisavad tõendid, et õigustada annuse suuruse ja annustamisskeemi muutmist.

Vasikalihast ravimijääkide kadumise andmete põhjal on põhjendatud liha 7päevane keeluaeg pärast 5 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta kaks korda ööpäevas 5 ööpäeva jooksul.

Riski hindamine

Doksütsükliin on Maailma Tervishoiuorganisatsiooni 2007. aasta kriteeriumite kohaselt inimestel kasutatav väga oluline antimikroobne ravim ja ülitähtis veterinaarravim. Inimmeditsiinis kasutatakse doksütsükliini esmaste bakteriaalsete infektsioonide (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) ja bakteriaalsete superinfektsioonide (pneumokokid, *Haemophilus spp.*) põhjustatud trahheobronhiidi, bronhiidi ja bronhioliidi akuutsete vormide raviks. Resistentsete mikroorganismide (resistentsuse määrajate) levikut nii toiduga, otse kui ka keskkonna kaudu tuleb pidada ravimi kasutamisega kaasnevaks riskiks, vaatamata sellele, et zoonootiliste bakterite levikut ja resistentsusgeenide horisontaalset ülekannet loomade ja inimeste bakterite vahel on *in vivo* äärmiselt raske kvantifitseerida (F. J. Angulo jt, 2004)¹⁴. Doksütsükliinhüklaati sisaldavate vees

¹⁴ F. J. Angulo jt, Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance, J. Vet. Med. 51, 374–379

lahustuvate pulbrite ja suukaudsete lahuste artikli 35 kohase esildise menetlemise ajal tehti kindlaks, et kanadest eraldatud *E. coli* on suure resistentsusega tetratsükliinide suhtes (De Jong jt, 2009)¹⁵. Registreeritud on sigade hingamisteede patogeenide kõrge resistentsustase tetratsükliinide suhtes (ARBAO-II uuring, 2008)⁷. Ravimi efektiivse ja ohutu kasutamise tagamiseks välitingimustes on vaja sõnastada näidustused nii, et need annaks ravimi kasutajale selget teavet oodatava efektiivsuse kohta, ja lisada iga näidustuse korral sobiv annustamisskeem.

Kuna vasikate kliiniliste andmete põhjendamiseks esitatud andmed toimikus käsitlevad mittemäletsemaid vasikaid, kelle vatsa arengutase oli osas toimikus esitatud uuringutes ebaselge, ja võttes arvesse farmakokineetiliste põhinäitajate muutusi pärast intravenooset manustamist mittemäletsevatele vasikatele, võrreldes mäletsevate vasikatega, ning asjaolu, et puudub selge ohutusvaru, mis võimaldaks vasikate ööpäevase annuse läbivaatamist, peab loomaliikide loetelus olema selgelt väljendatud, et ravim on ette nähtud mittemäletsevatele vasikatele.

Taotlus ei hõlma annustamisskeemi muutmist kanadel, sigadel ega vasikatel, mistõttu ei suurene doksütsükliini sattumine keskkonda. Ravimi kasutamine ette nähtud viisil ei kujuta eeldatavalt ohtu keskkonnale.

Riskijuhtimine või tõrjeabinõud

Resistentsuse leviku piiramiseks kasutatavad ettevaatusabinõud, mida veterinaarravimite komitee artikli 35 kohase esildise menetlemise käigus soovitas, on lisatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5. Neid hoiatusi on täiendatud, et võtta arvesse sigadest ja vasikatest eraldatud isolaatide resistentsus tetratsükliini suhtes. Ravimi omaduste kokkuvõttesse on lisatud lisateave tetratsükliinidevastaste üldiste resistentsusmehhanismide kohta.

Et aidata tagada ravimi optimaalset biosaadavust välitingimustes, on ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 lisatud hoiatus doksütsükliini katioone siduvate omaduste kohta.

Pärast kanadele 25 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul, sigadele 10 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta ööpäevas 5 ööpäeva jooksul ja vasikatele 5 mg doksütsükliinhüklaadi manustamist kehamassi kg kohta kaks korda ööpäevas 5 ööpäeva jooksul tagab tarbija ohutuse vastavalt liha 5-, 8- ja 7päevane keeluaeg.

Et tagada ravimi kasutamine ainult noortel vasikatel, kes ei ole veel mäletsema hakanud, on loomaliikide loetelu täiendatud ja lisatud „mittemäletsejad vasikad“.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine

On ilmne, et paljude ravimi kasutuseks välja pakutud näidustuste põhjendamiseks on olemas väga vähe teaduslikke andmeid, vaatamata sellele võib seda pidada hästi tõendatud kasutusega ravimiks.

Lisaks ei ole ravimiohutuse järelevalve käigus täheldatud, et heaks kiidetud annustamisskeemid põhjustaksid kanadele, sigadele või mittemäletsejatele vasikatele tõsist riski, mistõttu võivad need samaks jääda.

Olemasolevate andmete puudusi arvestades on näidustusi täpsustatud ja antimikroobset resistentsust käsitlevaid hoiatusi ja nõuandeid ravimi omaduste kokkuvõttes täiendatud.

Lõplik järeldus ravimi kasutamise kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta on endiselt positiivne.

¹⁵ De Jong jt, A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals. J Antimicrob. Chemotherapy 63, 733–744, 2009

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et:

- veterinaarravimite komitee jõudis järeldusele, et esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;
- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning kõik esitatud andmed,

soovib veterinaarravimite komitee muuta Doxycycline 50% WSP ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubasid, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

Lisa III

Ravimi omaduste kokkuvõte ja esmapakend

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Täidetakse riiklikult

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 gramm sisaldab:

Toimeaine:

Doksütsükliinhüklaat: 500 mg
(vastab 433 mg doksütsükliinile)

Abiained:

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse lahuse pulber.

Kergelt kollakas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Vastsündinud vasikad, sead, kanad.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Doksütsükliinitudlike mikroorganismide põhjustatud hingamisteede ja mao-sooletrakti infektsioonide ravi.

Vastsündinud vasikad:

- bronhopneumoonia ja pleuropneumoonia, mille põhjustajaks on *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma spp.*

Sead:

- atroofiline riniit, mille põhjustajaks on *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica*;
- bronhopneumoonia, mille põhjustajaks on *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ja *Mycoplasma hyorhinis*;
- pleuropneumoonia, mille põhjustajaks on *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kanad:

- hingamisteede infektsioonide raviks, mille põhjustajaks on *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* ja *Bordetella avium*;
- enteriit, mille põhjustajaks on *Clostridium perfringens* ja *Clostridium colinum*.

4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada loomadel, kellel esineb ülitundlikkus tetratsükliinide või mõne abiaine suhtes.

Mitte manustada tõsise maksa- või neerupuudulikkusega loomadele.

4.4 Erihoiatused loomaliigiti

Ei ole.

4.5 Erihoiatused

Erihoiatused kasutamisel loomadel

Kuna bakterite tundlikkus doksütsükliini suhtes on tõenäoliselt varieeruv (sõltub ajast ja geograafilistest näitajatest), on soovitatav võtta haigestunud loomadelt farmis bakterioloogilisi proove ja testida nende tundlikkust mikroorganismide suhtes.

Täheldatud on kanadelt isoleeritud *E. coli* bakterite kõrget vastupanuvõimet tetratsükliinidele. Seetõttu tuleb preparaati kasutada *E. coli* bakterite poolt põhjustatud haiguste raviks ainult pärast tundlikkustesti tegemist. Mõnedes EL riikides on täheldatud ka resistentsust tetratsükliinide suhtes sigade respiratoorsetel patogeenidel (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) ja vasikate patogeenidel (*Pasteurella spp*).

Kuna sihtpatogeenide täielik hävitamine ei ole kindel, on selle ravimi kasutamisel väga oluline järgida häid loomakasvatustavasid nagu hea hügieen, korralik ventilatsioon, üleasustamise vältimine farmis.

Antud veterinaarravimit loomadele manustava isiku poolt rakendatavad spetsiaalsed ettevaatusabinõud

Preparaadi käsitlemisel tuleb vältida selle sattumist nahale ja sissehingamist, arvestades ülitundlikkuse tekke ja kontaktdermatiidi ohtu. Sel põhjusel tuleb kanda kindaid ja tolmu maski.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Ei ole teada.

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Kasutamine tiinuse ja laktatsiooni ajal:

Kuna doksütsükliin võib kuhjuda arenevatesse luudesse, tuleb preparaadi kasutamist tiinuse ja laktatsiooni ajal piirata.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Mitte kasutada koos bakteritsiidsete antibiootikumidega nagu penitsilliin ja tsefalosporiin. Tetratsükliinid võivad katioonidega (nt Mg, Mn, Fe ja Al) moodustada kelaate ja see võib põhjustada bioaadavuse vähenemist.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks piimaasendaja ja/või joogiveega.

Vastsündinud vasikad: 10 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta päevas, mis vastab 20 mg preparaadile kehamassi kg kohta, 3 - 5 järjestikusel päeval, jagatuna 2 manustamiskorrale.
Sead: 10 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta päevas, mis vastab 20 mg preparaadile kehamassi kg kohta, 3 - 5 järjestikusel päeval.
Kanad: 25 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta päevas, mis vastab 50 mg preparaadile kehamassi kg kohta, 3 - 5 järjestikusel päeval.

Joogiveega manustamiseks tuleb arvutada preparaadi täpne päevane kogus lähtuvalt soovitatavast annusest ning ravitavate loomade arv ja kaal vastavalt järgmisele valemile:

$$\frac{\text{mg preparaati kehamassi kg kohta päevas} \times \text{Ravitavate loomade keskmine kehamass (kg)}}{\text{Keskmine päevane vee tarbimine (liitrit) looma kohta}} = \dots \text{ mg preparaati joogivee liitri kohta}$$

Õige annuse tagamiseks tuleb kehamass määrata võimalikult täpselt.

Ravimit sisaldava vee tarbimine sõltub loomade kliinilisest seisundist. Õige annuse tagamiseks tuleb kontsentratsiooni joogivees vastavalt kohandada.

Pakendite sisu osalisel kasutamisel on soovitatav kasutada sobivalt kalibreeritud kaalumismahendeid.

Päevane kogus tuleb joogivette lisada sellise arvestusega, et kogu ravim tarvitatakse ära 24 tunni jooksul. Ravimit sisaldavat joogivett tuleb lisada või asendada iga 24 tunni järel. Soovitatav on valmistada kontsentreeritud eellahus – ligikaudu 100 grammi ravimit ühe liitri joogivee kohta – ja lahjendada seda seejärel vajaduse korral ravikontsentratsiooni saavutamiseni. Teine võimalus on kasutada kontsentreeritud lahust proportsionaalselt ravimit ja vett sisaldavas dosaatoris.

Ravimit sisaldav piimaasendaja tuleb ära tarvitada kohe.

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Vasikatel võib mõnikord tekkida äge fataalne müokardi degeneratsioon ühe või mitme annuse manustamise järel. Kuna enamasti on see põhjustatud üleannustamisest, on annuse täpne mõõtmine väga oluline.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Lihale ja söödavatele kudedele:

Vastsündinud vasikad: 7 päeva

Sead: 8 päeva

Kanad: 5 päeva

Ei ole lubatud kasutada munevatel lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks.

Ei ole lubatud kasutada lehmadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, tetratsükliinid
ATCvet kood: QJ01AA02

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Doksütsükliin on laiaspektriline antibiootikum. See inhibeerib rakusisest bakteriaalset valgusünteesi, seostudes ribosoomi 30-S alamühikutega. See takistab aminoatsetüül-tRNA sidumist aktseptorite asukohale ribosoom-RNA kompleksis ja hoiab ära aminohapete lülitumise pikendatavasse peptiidahelasse.

Doksütsükliin inhibeerib bakterite, mükoplasmade, klamüüdiate, riketsiate ja teatud potozoade elutegevust.

On teatatud neljast mikroorganismide poolt omandatud resistentsusmehhanismist tetratsükliinide vastu üldiselt: tetratsükliinide akumulatsioon vähenemine (bakteriaalse kahjustusega rakuseina vähenenud läbilaskvus ja aktiivne väljavool), bakteriaalse ribosoomi proteiini kaitsmine, antibiootiliste ja rRNA mutatsioonide ensümaatilise inaktiveerimine (takistades tetratsükliini seondumist ribosoomiga).

Tetratsükliinide resistentsus on tavaliselt omandatud plasmiidide või teiste mobiilsete elementide abil (nt konjugatiivsed transposoonid). Täheldatud on ka ristresistentsust tetratsükliinide vahel. Tulenevalt suuremast lahustuvusest lipiidides ja rakumembraanide läbimise suurenenud võimest (võrreldes

tetratsükliiniga), säilitab doksütsükliin teatud efektiivsustaseme mikroorganismide vastu, mis on omandanud resistentsuse tetratsükliinide suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Doksütsükliin imendub kiiresti ja peaaegu täielikult soolestikus. Toidu olemasolu soolestikus ei avalda mõju doksütsükliini tegelikule imendumisele. Doksütsükliini jaotumine ja selle kudedest läbitungimise võime on hea.

Imendumise järel metaboliseeritakse tetratsükliinid organismis vaid vähesel määral. Vastandina teistele tetratsükliinidele eritub doksütsükliin organismist väljaheidetega.

Vasikad

Annustades ravimit 10 mg kehamassi kg kohta päevas 5 päeva jooksul leiti, et elimineerumise poolväärtusaeg varieerus vahemikus 15 kuni 28 tundi. Doksütsükliini tase plasmas oli keskmiselt 2,2 kuni 2,5 µg/ml.

Sead

Sigadel ei leitud doksütsükliini akumulereerumist plasmas pärast ravimi manustamist joogiveega. 3 päeva pärast keskmise ravimiannuse 10 mg/kg manustamist registreeriti plasma keskmiseks kontsentratsiooniks $0,44 \pm 0,12$ µg/ml.

Kodulinnud

Püsivad plasma kontsentratsioonid $2,05 \pm 0,47$ µg/ml saavutati 6 tunni jooksul pärast ravi alustamist ja varieerusid vahemikus 1,28 ja 2,18 µg/ml annustamisel 25 mg/kg 5 päeva jooksul

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhape
Laktoos

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda toodet segada teiste veterinaarravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 36 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 3 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist joogivees: 24 tundi.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist joogivees või piimaasendajas: kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada allpool 25°C.

Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

Mitte lasta külmuda.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Valge 1000 g polüpropüleenkonteiner, mis on suletud madala tihedusega polüetüleenist kaanega.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata preparaadid või nende jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA PIKENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei kohaldata.

PAKENDI MÄRGISTUS

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PP-konteiner

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Täidetakse riiklikult

2. TOIMEAINE(TE) JA ABIAINETE SISALDUS

Doksütsükliinhüklaat 500 mg/g
(vastab 433 mg/g doksütsükliinile)

3. RAVIMVORM

Suukaudse lahuse pulber.

4. PAKENDI SUURUS

1 kg.

5. LOOMALIIGID

Vastsündinud vasikad, sead ja kanad.

6. NÄIDUSTUS

Doksütsükliinitudlike mikroorganismide põhjustatud hingamisteede ja mao-sooletrakti infektsioonide ravi.

Vastsündinud vasikad:

- bronhopneumoonia ja pleuropneumoonia, mille põhjustajaks on *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma spp.*

Sead:

- atroofiline riniit, mille põhjustajaks on *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica*;
- bronhopneumoonia, mille põhjustajaks on *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ja *Mycoplasma hyorhinis*;
- pleuropneumoonia, mille põhjustajaks on *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kanad:

- hingamisteede infektsioonide raviks, mille põhjustajaks on *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* ja *Bordetella avium*;
- enteriit, mille põhjustajaks on *Clostridium perfringens* ja *Clostridium colinum*.

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks manustamiseks piimaasendaja ja/või joogiveega.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAJAD

Lihale ja söödavatele kudedele:

Vastsündinud vasikad: 7 päeva

Sead: 8 päeva

Kanad: 5 päeva

Ei ole lubatud kasutada munevatel lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks.

Ei ole lubatud kasutada lehmadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

9. ERIHOIATUSED

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

Aegumiskuupäev <<EXP month/year>>

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 3 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist joogivees: 24 tundi.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist joogivees või piimaasendajas: kasutada kohe.

Pärast pakendi avamist kasutada kuni ...

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada allpool 25°C.

Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

Mitte lasta külmuda.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Kasutamata preparaadid või nende jäätmel tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, kui need on kohaldatavad

Ainult veterinaarseks kasutamiseks — tarnida üksnes veterinaararsti retsepti olemasolul.

14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
The Netherlands

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

17. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER

Partii <<partijnummer>>

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VÄLJASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
The Netherlands

Partii väljastamise eest vastutav tootja:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
The Netherlands

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Täidetakse riiklikult

3. TOIMEAINE(D) JA MUUD ABIAINED

Toimeaine:

Doksütsükliinhüklaat 500 mg/g
(vastab 433 mg/g doksütsükliinile)

Kergelt kollakas pulber.

4. NÄIDUSTUSED

Doksütsükliinitalendlike mikroorganismide põhjustatud hingamisteede ja mao-sooletrakti infektsioonide ravi.

Vastsündinud vasikad:

- bronhopneumoonia ja pleuropneumoonia, mille põhjustajaks on *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma spp.*

Sead:

- atroofiline riniit, mille põhjustajaks on *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica*;
- bronhopneumoonia, mille põhjustajaks on *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ja *Mycoplasma hyorhinis*;
- pleuropneumoonia, mille põhjustajaks on *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kanad:

- hingamisteede infektsioonide raviks, mille põhjustajaks on *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* ja *Bordetella avium*;
- enteriit, mille põhjustajaks on *Clostridium perfringens* ja *Clostridium colinum*.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada loomadel, kellel esineb ülitundlikkus tetratsükliinide või mõne abiaine suhtes.
Mitte manustada tõsise maksa- või neerupuudulikkusega loomadega.

6. KÕRVALTOIMED

Ei ole teada.

Kui täheldate tõsiseid kõrvaltoimeid või muid toimeid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, siis teavitage sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Vastsündinud vasikad, sead, kanad

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISTEE(D) JA -MEETOD(ID)

Vastsündinud vasikad: 10 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta päevas, mis vastab 20 mg preparaadile kehamassi kg kohta, 3 - 5 järjestikusel päeval, jagatuna 2 manustamiskorrale.
Sead: 10 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta päevas, mis vastab 20 mg preparaadile kehamassi kg kohta, 3 - 5 järjestikusel päeval.
Kanad: 25 mg doksütsükliinhüklaati kehamassi kg kohta päevas, mis vastab 50 mg preparaadile kehamassi kg kohta, 3 - 5 järjestikusel päeval.

Suukaudseks manustamiseks piimaasendaja ja/või joogiveega.

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISVIISI OSAS

Joogiveega manustamiseks tuleb arvutada preparaadi täpne päevane kogus lähtuvalt soovitatavast annusest ning ravitavate loomade arv ja kaal vastavalt järgmisele valemile:

$$\frac{\text{mg preparaati kehamassi kg kohta päevas} \times \text{Ravitavate loomade keskmine kehamass (kg)}}{\text{Keskmine päevane vee tarbimine (liitrit) looma kohta}} = \dots \text{ mg preparaati joogivee liitri kohta}$$

Õige annuse tagamiseks tuleb kehamass määrata võimalikult täpselt.

Ravimit sisaldava vee tarbimine sõltub loomade kliinilisest seisundist. Õige annuse tagamiseks tuleb kontsentratsiooni joogivees vastavalt kohandada.

Pakendite sisu osalisel kasutamisel on soovitatav kasutada sobivalt kalibreeritud kaalumismahendeid.

Päevane kogus tuleb joogivette lisada sellise arvestusega, et kogu ravim tarvitatakse ära 24 tunni jooksul. Ravimit sisaldavat joogivett tuleb lisada või asendada iga 24 tunni järel. Soovitatav on valmistada kontsentreeritud eellahus – ligikaudu 100 grammi ravimit ühe liitri joogivee kohta – ja lahjendada seda seejärel vajaduse korral ravikontsentratsiooni saavutamiseni. Teine võimalus on kasutada kontsentreeritud lahust proportsionaalselt ravimit ja vett sisaldavas dosaatoris.

Ravimit sisaldav piimaasendaja tuleb ära tarvitada kohe.

10. KEELUAJAD

Lihale ja söödavatele kudedele:

Vastsündinud vasikad: 7 päeva

Sead: 8 päeva

Kanad: 5 päeva

Ei ole lubatud kasutada munevatel lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks.

Ei ole lubatud kasutada lehmadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Säilitada allpool 25°C.

Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

Mitte lasta külmuda.

Mitte kasutada pärast sildil oleva kõlblikkusaja lõppu.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist. 3 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist joogivees: 24 tundi.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist joogivees või piimaasendajas: kasutada kohe.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused kasutamisel loomadel

Kuna bakterite tundlikkus doksütsükliini suhtes on tõenäoliselt varieeruv (sõltub ajast ja geograafilistest näitajatest), on soovitatav võtta haigestunud loomadelt farmis bakterioloogilisi proove ja testida nende tundlikkust mikroorganismide suhtes.

Täheldatud on kanadelt isoleeritud *E. coli* bakterite kõrget vastupanuvõimet tetratsükliinidele. Seetõttu tuleb preparaati kasutada *E. coli* bakterite poolt põhjustatud haiguste raviks ainult pärast tundlikkustesti tegemist. Mõnedes EL riikides on teatatud ka resistentsusest tetratsükliinide suhtes sigade respiratoorsetel patogeenidel (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) ja vasikate patogeenidel (*Pasteurella spp.*).

Kuna sihtpatogeenide täielik hävitamine ei ole kindel, on selle ravimi kasutamisel väga oluline järgida häid loomakasvatustavasid nagu hea hügieen, korralik ventilatsioon, üleasustamise vältimine farmis.

Hoiatused kasutajale

Preparaadi käsitlemisel tuleb vältida selle sattumist nahale ja sissehingamist, arvestades ülitundlikkuse tekke ja kontaktdermatiidi ohtu. Sel põhjusel tuleb kanda kindaid ja tolmu maski.

Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Kuna doksütsükliin võib kuhjuda arenevatesse luudesse, tuleb preparaadi kasutamist tiinuse ja laktatsiooni ajal piirata.

Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Mitte kasutada koos bakteritsiidsete antibiootikumidega nagu penitsilliin ja tsefalosporiin.

Tetratsükliinid võivad katioonidega (nt Mg, Mn, Fe ja Al) moodustada kelaate ja see võib põhjustada bioaadavuse vähenemist.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Vasikatel võib mõnikord tekkida äge fataalne müokardi degeneratsioon ühe või mitme annuse manustamise järel. Kuna enamasti on see põhjustatud üleannustamisest, on annuse täpne mõõtmine väga oluline.

**13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL**

Kasutamata preparaadid või nende jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult

15. LISAINFO

Täidetakse riiklikult