

Liite I

**Lääkevalmisteen nimi, lääkemuoto ja vahvuus, eläinlaji,
antoreitit ja myyntiluvan haltija/hakija**

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	INN Vahvuus	Lääkemuoto	Kohdeeläinlajit
	Nimi & osoite				
Belgia	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vesiliukoinen aine	Vasikat, siat, ei-muniva siipikarja
Bulgaria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vesiliukoinen aine	Vasikat, siat, siipikarja
Tanska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vesiliukoinen aine	Siat
Kreikka	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vesiliukoinen aine	Kanat (broilerit), vasikat, siat
Unkari	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Jauhe oraaliliuokseen	Vasikat, siat, kanat
Liettua	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Jauhe oraaliliuokseen	Vasikat, siat, siipikarja

Alankomaat	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Jauhe hallinnon juomaveden	Ei-muniva kana
Puola	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vesiliukoinen aine	Vasikat, kanat, siat
Portugali	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vesiliukoinen aine	Nauta (vasikat), siat, linnut
Romania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ALANKOMAAT	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vesiliukoinen aine	Siipikarja (ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi), vasikat, siat

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Doxycycline 50% WSP ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Doxycycline 50% WSP ja muut kauppanimet ovat kuiva-ainetta, jota annetaan juomavedessä ja joka sisältää vaikuttavaa ainetta doksisykliinihyklaattia 500 mg/g. Doksisykliini on puolisynteettinen tetrasykliiniantibiootti. Tetrasykliinien vaikutuskirjo on laaja, ja ne tehoavat grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin, mykoplasmoihin, klamydiabakteereihin, riketsioihin ja joihinkin alkueläimiin.

Koska jäsenvaltiot ovat tehneet toisistaan poikkeavia päätöksiä myyntiluvan myöntämisestä Doxycycline 50 % WSP -valmistelle ja sen muille kauppanimille, asia saatettiin direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan 1 kohdan mukaisesti eläinlääkekomitean käsiteltäväksi. Menettelyn tarkoituksena oli yhdenmukaistaa kansallisten menettelyjen kautta hyväksytyt valmisteyhteenvedot koko Euroopan unionin alueella.

Valmisteyhteenvedoissa esiintyi epäyhtenäisyyttä lähinnä seuraavissa kohdissa:

- kohde-eläinlajit
- käyttöaiheet
- annostus
- varoajat.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Siipikarja

Pienimmästä bakteerien kasvun estävästä lääkepitoisuudesta (MIC) ei toimitettu tietoja, jotka olisivat koskeneet nimenomaan kanoista saatuja kohdepatogeeni-isolaatteja. Farmakokineettinen tutkimus osoitti, että kun Doxycycline 50% WSP -valmistetta annettiin juomavedessä broilereille ja doksisykliinihyklaattiannos oli 25 mg/painokilo kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, doksisykliinin vakaa pitoisuus plasmassa (2 µg/ml) saavutettiin kuuden tunnin kuluttua. Gorenin julkaisu vuodelta 1983¹ siipikarjasta eristettyjen patogeenien *in vitro* -herkkyystestistä vuosina 1978–1981 osoitti, että *P. multocida*n herkkyys oli > 70 %, mutta *E. coli*n herkkyys vaihteli välillä 4–34 % tutkimusjakson aikana. Tutkimuksessa tarkasteltiin Doxycycline 50% WSP -valmisteen turvallisuutta, kun käytetty doksisykliinihyklaattiannos oli 0, 25 ja 75 mg/painokilo kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan. Terveystilassa ei ilmennyt mitään poikkeavaa.

Kahdessa kirjallisuusviitteessä raportoitiin, että juomavedessä 3–5 päivän ajan annettu doksisykliiniannos 50 mg/litra oli tehokas *E. coli*n (George, 1977²) ja *E. coli*n ja *M. gallisepticum*in (Migaki, 1977³) aiheuttamien infektioiden hoitomuoto. Gorenin vuoden 1988 tutkimuksessa⁴ osoitettiin annosidonnainen teho *E. coli* -bakteerikannan aiheuttamassa infektiossa, kun pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus oli 1 µg/ml, ja vaikutus vaihteli kohtalaisesta hyvään

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

² George et al, 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 et al, Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

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

ryhmissä, jotka saivat doksisykliinia 96–196 mg/painokilo kerran vuorokaudessa, jolloin pitoisuus plasmassa oli 1,7–3,6 µg/ml. Eläinlääkekomitealle toimitettiin hyvän kliinisen käytännön mukainen kenttätutkimus, jossa tutkittiin Doxycycline 50% WSP -valmisteen tehoa viidellä tilalla Alankomaissa vuonna 1998 puhjennun kolibasilloosiepidemian hoidossa. Tutkimus oli kontrolloimaton, ja kanalat, joissa *E. coli* -bakteerikannat eivät olleet herkkiä doksisykliinille *in vitro* -kokeissa, suljettiin pois tutkimuksesta. Kun juomavedessä annettiin doksisykliinihyklaattia 25 mg/painokilo kerran vuorokaudessa kolmen päivän ajan, kuolleisuus laski ja kliiniset oireet hävisivät hoidon loppuun mennessä kaikilla tiloilla yhtä lukuun ottamatta. Tutkimus korosti herkkyykskokeen merkitystä ennen doksisykliinihoitoa.

Haemophilus paragallinarum-, *Bordetella avium*- ja *Clostridia spp* -infektioita koskevia tietoja ei toimitettu.

Lääkevalmisteen käyttöä kanoilla koskevat, viisi viime vuotta kattavat lääkevalvontatiedot (tiivistelmä määräaikaisista turvallisuuskatsauksista) on arvioitu äskettäin 35 artiklan mukaisessa menettelyssä, joka koski kaikkia siipikarjalle tarkoitettujen, juomavedessä annettavien doksisykliinihyklaattia sisältävien vesiliukoisten kuiva-aineiden ja oraaliuosten vahvuuksia (EMA/V/A/047). Tänä aikana kanoilla ei ole ilmennyt haittavaikutuksia eikä ilmoituksia epäillystä tehon puutteesta ole tehty.

Käytettävissä olevat kananlihassa olevien jäämien poistumista koskevat tiedot tukevat viiden päivän varoaikaa lihalle, kun kanoille annetaan doksisykliinihyklaattia 25 mg/painokilo kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan.

Muista siipikarjalajeista ei toimitettu tietoja.

Siat

Sikojen hengitystiepatogeneista, jotka eristettiin kliinisissä tapauksissa Alankomaissa, toimitettiin pienimmästä bakteerien kasvua estävästä pitoisuudesta julkaistuja tietoja (Pijpers, 1990⁵). MIC90-arvo oli 0,03 µg/ml *Mycoplasma hyopneumoniae* osalta ja 0,5 µg/ml *P. multocida* osalta. Annoksen määrittämistä koskevassa Pijpersin tutkimuksessa (1990b)⁶ tutkittiin rehusa annettavan doksisykliinin suojatehoa *Actinobacillus pleuropneumoniae* -altistusta vastaan. Tässä tutkimuksessa doksisykliiniannos 16 mg/painokilo kerran vuorokaudessa esti sairastumisen kuudella sialla kuudesta, annos 7,5 mg viidellä kuudesta ja annos 3,6 mg yhdellä sialla kuudesta. Ryhmällä, joka sai doksisykliinia 16 mg/painokilo kerran vuorokaudessa, pitoisuudet plasmassa olivat 1,28–1,83 µg/ml, mikä on enemmän kuin altistuskannan pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus (1 µg/ml). Farmakokineettinen ja jäämätutkimus osoittivat, että kun päivittäinen doksisykliinihydrokloridiannos oli 10 mg/painokilo, doksisykliinin vakaa pitoisuus plasmassa (0,4 µg/ml) saavutettiin kolmessa päivässä. Pijpers (1990) määrittäi doksisykliinin vakaan pitoisuuden plasmassa, kun suun kautta rehusa annettavat annokset olivat 7, 13 ja 26 mg/painokilo kahdesti vuorokaudessa. Doksisykliinin vakaa pitoisuus plasmassa oli 0,37–0,89 µg/ml (annoksella 7 mg/painokilo), 0,7–1,14 µg/ml (annoksella 13 mg/painokilo) ja 1,62–3,18 µg/ml (annoksella 26 mg/painokilo). Vaikka myyntiluvan haltija ei toimitannut tietoja ARBAO-II⁷-projektista, joka koski infektioita sioilla aiheuttavien bakteerien mikrobilääkeresistenssin esiintyvyyttä EU:ssa vuosina 2002–2004, kyseisistä tiedoista käy ilmi, että vuosina 2002–2004 *Actinobacillus*

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)

⁷ The ARBAO-II study, 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)

pleuropneumoniaen resistenssitaso tetrasykliineille oli 0–46,0 % ja *Strep. suisin* 48,0–92,0 %. Todettiin, että tätä resistenssitasoa ei voida ekstrapoloida suoraan doksisykliiniin. Tutkimuksessa tarkasteltiin Doxycyline 50% WSP -valmisteen turvallisuutta, kun doksisykliinihyklaatin annosnopeus oli 0, 10, 50 ja 150 mg/painokilo kerran vuorokaudessa kymmenen päivän ajan. Annoksia, jotka olivat enintään 5 X suositeltu hoitoannos, siedettiin hyvin.

Kliinisiä tietoja ei toimitettu Doxycyline 50% WSP -valmisteen käytön tueksi atrofisen nuhan tai pesäkekehkokuumeen hoidossa.

Valmisteen käyttöä sioilla tukevia kenttätutkimustietoja ei toimitettu.

Viisi viime vuotta kattavat lääkevalvontatiedot (tiivistelmä määräaikaisista turvallisuuskatsauksista) valmisteen käytöstä sioilla on esitetty. Tänä aikana sioilla ei ole ilmennyt haittavaikutuksia eikä ilmoituksia epäilyistä tehon puutteesta tehty.

Käytettävissä olevat sianlihassa olevien jäämien poistumista koskevat tiedot tukevat kahdeksan päivän varoaikaa lihalle, kun sioille annetaan doksisykliinihyklaattia 10 mg/painokilo kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan.

Vasikat

Pienimmästä bakteerien kasvun estävästä lääkepitoisuudesta (MIC) ei toimitettu tietoja, jotka olisivat koskeneet nimenomaan vasikoista saatuja kohdepatogeeni-isolaatteja. Farmakokineettinen ja jäämätutkimus osoittivat, että kun maidonvastikkeessa annettava päivittäinen doksisykliinihydrokloridiannos oli 10 mg/painokilo viiden päivän ajan, C_{max} (keskiarvo 2,2–2,5 µg/ml) saavutettiin 2–3 päivässä. Meijerin tutkimuksessa (1993)⁸ pitoisuus plasmassa oli 1,0–2,3 µg/ml, kun doksisykliinihyklaattia oli annettu nuorille vasikoille maidonkorvikkeessa 5 mg/painokilo kahdesti vuorokaudessa viiden päivän ajan. Kremerin (1988)⁹ ja Hartmanin (1993¹⁰ ja 1994¹¹) tutkimuksissa teurasvasikoista Alankomaissa eristetyissä *Pasteurella*-lajeissa ilmeni korkeita resistenssitasoja. Tutkimus osoitti, että Doxycyline hyklaat 50% -valmistetta siedettiin hyvin, kun suositeltua doksisykliinihyklaattiannosta 5 mg/mg/painokilo kahdesti vuorokaudessa annettiin kaksi kertaa suositeltu hoidon kesto (10 päivää). Eläimet, joilla ilmeni anoreksiaa, ripulia tai merkkejä lopettamista vaativasta munuaisten vajaatoiminnasta, eivät kuitenkaan sietäneet viisin- ja kymmenkertaista suositeltua hoitoannosta hyvin.

Tiivistelmä kenttätutkimustiedoista (Van Gool, 1986¹²) todisti Ronaxan P.S. 5% -valmisteen (doksisykliinihyklaatti) tehon, kun sitä annettiin maidonvastikkeessa 10 mg/painokilo kerran vuorokaudessa 4–6 päivää *Mycoplasma*- ja *Past. haemolytica* -bakteerin aiheuttamasta keuhkokuumeesta kärsiville vasikoille. Hoito katsottiin tehokkaaksi 98 prosentilla Ronaxan-hoitoa saaneista vasikoista (n=361), kun vertailumikrobilääkkeillä hoidetuilla vasikoilla tulos oli 85 %

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

⁹ Kremer et al, *Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geisoleerde bacteriën*, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298–1302 (1988)

¹⁰ Hartman, E.G., *Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geisoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991*, Tijdschr. Diergeneeskd., 118 (6), 193–195 (1993)

¹¹ Hartman, E.G., *Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geisoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1992*, Tijdschr. Diergeneeskd., 119 (1), 17 (1994)

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

(n=174). Kuttlerin tutkimus (1978¹³) osoitti, että doksisykliini lievensi anaplasmoosia tehokkaasti vasikoilla, joilta oli poistettu perna ja joilla oli *Anaplasma marginale* -infektio.

Eläinlääkekomitealle ei ole esitetty kliinisiä tietoja tai kenttätutkimustietoja, jotka tukisivat valmisteen käyttöä pleuropneumonian (*Histophilus somni*) tai pesäkekeuhkokuumeen (*H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* tai *Arcanobacterium pyogenes*) hoidossa.

Käytettävissä olevat vasikanlihassa olevien jäämien poistumista koskevat tiedot tukevat seitsemän päivän varoaikaa lihalle, kun vasikoille annetaan doksisykliinihyklaattia 5 mg/painokilo kahdesti vuorokaudessa viiden päivän ajan.

Kattavat lääkevalvontatiedot (tiivistelmä määräaikaisista turvallisuuskatsauksista) valmisteen käytöstä vasikoilla toimitettiin viideltä viime vuodelta. Tänä aikana vasikoilla ei ilmennyt haittavaikutuksia eikä ilmoituksia epäilyistä tehon puutteesta tehty.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Hyötyjen arviointi

Kanat

Koska siipikarjalajeista tietoja on toimitettu vain kanoista, katsottiin, että kohde-eläinlajit on rajoitettava "kanoiksi" kaikissa jäsenvaltioissa, joissa valmiste on hyväksytty tai odottaa hyväksyntää. Yhdenmukaisesti 35 artiklan mukaisen menettelyn (EMA/V/A/047) kanssa siipikarjalle tarkoitettujen doksisykliinihyklaattia sisältävien juomavedessä annettavien vesiliukoisten kuiva-aineiden ja oraaliuosten kaikkien vahvuuksien osalta hyväksyttiin seuraavat käyttöaiheet:

- *Mycoplasma spp.*-, *Escherichia coli*-, *Haemophilus paragallinarium*- ja *Bordetella avium* -bakteerien aiheuttamat hengitystieinfektiot.
- *Clostridium perfringens*- ja *Clostridium colinum* -bakteerien aiheuttama enteriitti.

Tiedot joistakin käyttöaiheista puuttuivat, mutta 35 artiklan mukaisen menettelyn ajankohtana ei ollut dokumentoituja todisteita doksisykliinivalmisteiden epäilyistä tehon puutteesta kanoilla. Koska muiden infektioiden kuin kolibasilloosin annosohjelmaa tukevia tietoja ei ole, yhdenmukaistettu doksisykliinihyklaatin annosohjelma 25 mg/painokilo 3–5 päivän ajan voidaan hyväksyä kaikille käyttöaiheille, sillä se on käytössä olleen annosalueen yläpäässä eikä aiheuta turvallisuusriskejä.

Kananlihassa olevien jäämien poistumista koskevat tiedot tukevat viiden päivän varoaikaa lihalle, kun kanoille annetaan doksisykliinihyklaattia 25 mg/painokilo kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan.

Siat

Koska siat ovat kohde-eläinlajeina kaikissa voimassa olevissa valmisteyhteenvedoissa (Alankomaissa myytävää valmistetta lukuun ottamatta), sovittiin, että kohde-eläinlaji "siat" voidaan hyväksyä yhdenmukaistettuihin valmistetietoihin. Seuraavien käyttöaiheiden osalta ei ilmennyt suuria poikkeavuuksia jäsenvaltioiden välillä:

- *Pasteurella multocida*- ja *Bordetella bronchiseptica* -bakteerin aiheuttama atrofinen nuha

¹³ Kuttler et al, 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)

- *Pasteurella multocida*-, *Streptococcus suis*- ja *Mycoplasma hyorhinis* -bakteerin aiheuttama pesäkekeuhkokuume
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttama pleuropneumonia.

Valmisteen käytön tueksi *A. pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman pleuropneumonian hoidossa toimitettiin rajallisia kliinisiä tietoja eikä kliinisiä tai kenttätutkimustietoja toimitettu doksisykliinin käytön tueksi sikojen atrofisen nuhan tai pesäkekeuhkokuumeen hoidossa. Doksisykliinihyklaatin annosohjelmassa 10 mg/painokilo 3–5 päivän ajan ei ilmennyt selviä eroja eri jäsenvaltioissa. Vaikka toimitetut tiedot viittaavat siihen, ettei kyseinen annos välttämättä ole paras mahdollinen ja tuoreissa julkaisuissa on todisteita sikojen hengitystiepatogeenien tetrasykliiniresistenssin muodostumisesta, käytettävissä ei ollut selkeitä todisteita, joiden perusteella annosta tai käyttöaiheita olisi voitu muuttaa. Määräaikaisten turvallisuuskatsausten tiivistelmässä ei ilmennyt tätä käyttöaihetta tai annostelun kestoa koskevia turvallisuuteen liittyviä huolia tai epäiltyä tehon puutetta.

Sianlihassa olevien jäämien poistumista koskevat tiedot tukevat kahdeksan päivän varoaikaa lihalle, kun sioille annetaan doksisykliinihyklaattia 10 mg/painokilo kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan.

Vasikat

Vasikat ovat kohde-eläinlajeina kaikissa voimassa olevissa valmisteyhteenvedoissa (Alankomaissa myytävää valmistetta lukuun ottamatta). Sovittiin, että kohde-eläinlaji tarkennetaan yhdenmukaistetuissa valmistetiedoissa muotoon "juottoruokinnassa olevat vasikat". Seuraavien käyttöaiheiden osalta ei ilmennyt poikkeavuuksia jäsenvaltioiden välillä:

- *Pasteurella spp.*-, *Streptococcus spp.*-, *Arcanobacterium pyogenes*-, *Histophilus somni*- ja *Mycoplasma spp.* -bakteerien aiheuttama pesäkekeuhkokuume ja pleuropneumonia.

Valmisteen käytön tueksi *Mycoplasma*- ja *P. haemolytica* -bakteerien aiheuttaman vasikoiden keuhkokuumeen hoidossa esitettiin joitakin kenttätietoja, mutta käytettävissä ei ollut kliinisiä tai kenttätutkimustietoja, jotka olisivat tukeneet valmisteen käyttöä pleuropneumonian (*H. somni*) tai pesäkekeuhkokuumeen (*H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* tai *A. pyogenes*) hoidossa. Määräaikaisten turvallisuuskatsausten tiivistelmässä ei ilmennyt tätä käyttöaihetta tai annostelun kestoa koskevia turvallisuuteen liittyviä huolia tai epäiltyä tehon puutetta. Kun kaikki tekijät otetaan huomioon, annosnopeuden tai annosohjelman muuttamisen tueksi ei ollut riittävästi todisteita.

Vasikanlihassa olevien jäämien poistumista koskevat tiedot tukevat seitsemän päivän varoaikaa lihalle, kun vasikoille annetaan doksisykliinihyklaattia 5 mg/painokilo kahdesti vuorokaudessa viiden päivän ajan.

Riskien arviointi

Doksisykliini on luokiteltu "erittäin tärkeäksi mikrobilääkkeeksi" ihmisille ja "kriittisen tärkeäksi" eläinlääkkeeksi WHO:n vuonna 2007 määrittämässä kriteereissä. Ihmislääketieteessä doksisykliini on akuutin henkitorven ja keuhkoputkien tulehduksen, akuutin keuhkoputkentulehduksen ja akuutin ilmatiehyttulehduksen paras hoitovaihtoehto bakteerien aiheuttamien primaari-infektioiden (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) ja bakteerisuperinfektioiden (*Pneumococci*, *Haemophilus spp*) yhteydessä. Resistenttien mikro-organismien (resistenssiin vaikuttavien tekijöiden) siirtymistä suoraan elintarvikkeiden välityksellä ja ympäristön kautta on pidettävä valmisteen käyttöön liittyvänä riskinä, joskin zoonosien aiheuttajien ja resistenssigeenien horisontaalista siirtymistä eläinten ja ihmisten bakteerien välillä on äärimmäisen vaikea kvantifioida

in vivo (F. J. Angulo et al., 2004)¹⁴. Doksisykliinihyklaattia sisältäviä vesiliukoisia kuiva-aineita ja oraaliliukoja koskevan 35 artiklan mukaisen menettelyn kuluessa havaittiin, että kanoista eristetyt *E. coli* -bakteerit olivat hyvin resistentteja tetrasykliineille (De Jong et al, 2009)¹⁵. Korkeita resistenssitasoja tetrasykliinille on dokumentoitu myös sikojen hengitystiepatogeneisissä (ARBAO-II-tutkimus, 2008)⁷. Asianmukainen käyttöaiheiden määrittely, jossa annetaan käyttäjille selkeää tietoa odotetusta tehosta, ja asianmukainen annostelu käyttöaiheita varten ovat tarpeen, jotta valmisteen tehokas ja turvallinen käyttö kenttäolosuhteissa voidaan varmistaa.

Kohde-eläinlajiksi on ilmoitettava selkeästi juottoruokinnassa olevat vasikat, koska asiakirja-aineistossa kliinisten tietojen tueksi esitetyt tiedot koskevat juottoruokinnassa olevia vasikoita eikä märehitsemisen aloitusta ole määritetty kaikissa esitetyissä tutkimuksissa selvästi, koska juottoruokinnassa olevien ja märehitsemisen vasikoiden farmakokineettiset avainparametrit infuusion annon jälkeen poikkeavat toisistaan ja koska ei ole selkeää turvamarginaalia, joka mahdollistaisi vasikoiden päivittäisannoksen tarkkailun.

Kanojen, sikojen ja vasikoiden annostusohjelmaan ei ole ehdotettu muutoksia, joten ympäristön altistus doksisykliinille ei lisääntynyt. Kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla, sen ei odoteta aiheuttavan ympäristöriskiä.

Riskinhallinta ja riskinhallintatoimenpiteet

Eläinlääkekomitean suositus resistenssin muodostumisen rajoittamisesta, johon 35 artiklan mukainen menettely antoi aiheutta, on lisätty valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5. Kyseisiä varoituksia on laajennettu siten, että sioista ja vasikoista saaduissa isolaateissa tunnistettu tetrasykliiniresistenssi on huomioitu. Valmisteyhteenvedon on lisätty tietoja yleisistä resistenssimekanismeista tetrasykliinejä vastaan.

Jotta paras mahdollinen biologinen hyötyosuus kenttäolosuhteissa voidaan varmistaa, valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 on lisätty varoitus, joka koskee doksisykliinin mahdollisesti aiheuttamaa kationien kelatointia.

Kuluttajien turvallisuus taataan määrittämällä varoajaksi viisi päivää kanoille, jotka saavat doksisykliinihyklaattia 25 mg/painokilo kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, kahdeksan päivää sioille, jotka saavat 10 mg/painokilo kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, ja seitsemän päivää vasikoille, jotka saavat 5 mg/painokilo kahdesti vuorokaudessa viiden päivän ajan.

Jotta valmistetta käytettäisiin vain nuorilla vasikoilla, jotka eivät ole aloittaneet märehitsemistä, kohde-eläinlaji on päivitetty muotoon "juottoruokinnassa olevat vasikat."

Hyöty-riskisuhteen arviointi

On selvää, että käytössä on hyvin rajallisesti tieteellisiä tietoja, jotka tukisivat monia valmisteelle ehdotettuja käyttöaiheita, mutta valmisteen käytön voidaan kuitenkin katsoa olevan vakiintunut.

Lääkevalvontatiedoista ei ole saatu todisteita siitä, että hyväksytyt annostusohjelmat aiheuttaisivat vakavan riskin kanoille, sioille tai juottoruokinnassa oleville vasikoille, joten niitä ei tarvitse muuttaa.

Koska käytettävissä olevissa tiedoissa on puutteita, käyttöaiheita on täsmennetty ja valmisteyhteenvedon mikrobilääkeresistenssiä koskevia varoituksia ja neuvoja on vahvistettu.

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

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

Lopullinen johtopäätös valmisteen hyödyistä: valmisteen käytön hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen.

Perusteet valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyynnön kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- eläinlääkekomitea tarkasteli myyntiluvan haltijan ehdottamaa valmisteyhteenvetoa, myyntipäällyksmerkintöjä ja pakkausselostetta ja arvioi toimitetut tiedot

eläinlääkekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Doxycycline 50% WSP -valmistetta ja sen muita kauppanimiä (*ks. liite I*) koskevassa liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenveto ja sisäpakkaus

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Suoritettava kansallisesti

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Grammaa kohti:

Vaikuttava aine:

doksisykliinihyklaatti: 500 mg
(vastaa 433 mg:aa doksisykliinia)

Apuaine:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

Hieman kellertävä jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Vasikat, siat, kanat

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Doksisykliinille herkkien mikro-organismien aiheuttamia hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan seuraavien yksilöityjen infektioiden hoitoon.

Vasikat:

- Bronkopneumonia ja pleuropneumonia, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma spp.*

Siat:

- Atrophic rhinitis (aivastustauti), joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica*;

- Bronkiitti, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ja *Mycoplasma hyorhinis*;

- Pleuropneumonia, joka on seuraavan bakteerin aiheuttama *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kanat:

- Hengitysteiden infektio, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama: *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* and *Bordetella avium*;

- Enteriitti, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama: *Clostridium perfringens* and *Clostridium colinum*.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää, jos on tiedossa tunnettu yliherkkyys tetrasyklisille ja kaikille apuaineille.

Älä anna eläimille, joilla on vakava maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei mitään.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Koska bakteerien herkkyys doksisykliinille vaihtelee (aika, maantieteelliset tekijät), tilalla sairastuneiden eläimien mikro-organismien näytteenotto ja herkkyysmäärittelyt ovat erittäin suositeltavia.

Kanoista eristetyssä *E. coli*-bakteerissa on dokumentoitu korkea resistenssi tetrasykliinejä vastaan. Siksi tuotetta pitäisi käyttää *E. coli* aiheuttamiin infektioihin vain sen jälkeen, kun herkkyystesti on suoritettu. Myös sikojen hengitysteiden taudinaiheuttajissa on dokumentoitu resistenssi (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) ja vasikan taudinaiheuttajissa (*Pasteurella spp*) joissakin EU-maissa.

Koska taudinaiheuttajien hävittämistä ei ehkä saavuteta, lääkitys olisi yhdistää hyvien johtamisen menettelytapojen kanssa, kuten hyvä hygienia, kunnollinen ilmastointi, ei ylitäyttöä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava.

Tuotteen käsittelyn aikana ihokosketusta ja hengittämistä on vältettävä, ottaen huomioon herkistymisen ja kosketusihottuman riskin. Käytä tässä tarkoituksessa hansikkaita ja hengityssuojaa.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ei tunnettuja vältettäviä olosuhteita.

4.7 Käyttö tiineyden, laktation imetyksen tai muninnan aikana

Raskaus ja imetys:

Koska doksisykliini kerääntyy nuoreen luukudokseen, tuotteen käyttöä tulisi rajoittaa raskauden ja imetyksen aikana.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Älä käytä yhdessä bakteereja antibioottien kanssa, kuten penisilliini ja kefalosporiini. Tetrasykliinit voivat muodostaa kelaatteja kationien kanssa (esim. Mg, Mn, Fe ja Al) ja tämä saattaa heikentää hyötyosuutta.

4.9 Annostus ja antotapa

Annetaan suun kautta maidonvastikkeeseen ja/tai juomaveteen liuotettuna.

Vasikat:	10 mg doksisykliinihyklaattia /elopainokg / vrk, joka vastaa 20 mg valmistetta per elopainokg, 3-5 peräkkäisenä päivänä, jaettuna kahteen antokertaan.
Siat:	10 mg doksisykliinihyklaattia /elopainokg/ vrk, joka vastaa 20 mg tuotetta per kg, 3-5 peräkkäisinä päivinä
Kanat:	25 mg doksisykliinihyklaattia /elopainokg/ vrk, joka vastaa 50 mg tuotetta per elopainokg, 3-5 peräkkäisenä päivänä.

Kun tuote annetaan juomaveden kautta, tarkka päivittäinen määrä tuotetta lasketaan suositellun annoksen ja hoidettavien eläinten määrän ja painon perusteella seuraavalla kaavalla:

tuote mg:ssa / paino kg:ssa / vrk	x	Hoidettavien eläinten keskipaino (kg)	= mg tuotetta litraa juomavettä
Keskimääräinen vedenkulutus (litraa) eläintä kohti			

Oikean annostuksen määrittämiseksi ja aliannostuksen välttämiseksi eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti.

Lääkeveden ottaminen riippuu eläimen kliinisestä terveydentilasta. Jotta annostus saadaan oikeaksi, juomaveden määrää voidaan joutua säätämään.

Sopivasti kalibroittujen punnituslaitteiden käyttö on suositeltavaa, jos käytetään osittain vajaita pakkauksia. Päivittäinen määrä lisätään juomaveteen niin, että kaikki lääkkeet käytetään 24 tunnin kuluessa. Lääkevesi pitäisi valmistaa tuoreltaan 24 tunnin välein. On suositeltavaa valmistaa konsentroitua esiliuos - noin 100 grammaa tuotetta kohti litraa juomavettä - ja laimentaa tämä edelleen tarvittaessa lääkinnöllisiin pitoisuuksiin. Vaihtoehtoisesti konsentroitua liuosta voidaan käyttää suhteellisessa vesilääkintälaitteessa.

Lääkemaidon korvaaja pitäisi käyttää välittömästi.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet), tarvittaessa

Vasikoiden akuuttia, joskus kuolemaan johtavaa sydänlihaskasvua voi esiintyä yhden tai useiden lääkeannosten jälkeen. Koska tämä johtuu usein yliannostuksesta, annos on tärkeää mitata tarkasti.

4.11 Varo aika

Teurastus:

Vasikat: 7 päivää

Siat: 8 päivää

Kanat: 5 päivää

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antibakteerinen systeemiseen käyttöön, tetrasykliinit

ATCvet-koodi: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiikka

Doksisykliini on laajakirjoinen antibiootti. Se estää bakteerien proteiinisynteesiä soluissa sitomalla 30S-ribosomien alayksiköt. Tämä häiritsee aminoasetyl-tRNA:n akseptoripuolen sitoutumista mRNA-ribosomiyhdisteeseen ja estää aminohappojen kytkeytymisen pitkittyneeseen peptidiketjuun. Doksisykliini estää bakteerit, mycoplasmat, klamydian, rickettsian ja tietyt alkueläimet.

Neljä mikro-organismien hankkimaa resistenssimekanismia tetrasykliinejä vastaan on yleensä raportoitu: Tetrasykliinien kerääntymisen vähentyminen (vähentynyt bakteerin soluseinän ja aktiivisen ulosvirtauksen läpäisevyys), bakteerin ribosomien proteiinien suojaus, antibioottien entsyymattainen inaktivaatio ja rRNA-mutaatiot (estää tetrasykliinin sitoutumisen ribosomiin). Tetrasykliiniresistenssi hankitaan yleensä plasmidien tai muiden liikkuvien elementtien välityksellä (esim. konjugatiiviset transposonit). Tetrasykliinien välillä on myös kuvattu ristiresistanssia. Suuremman aineen rasvaliukoisuuden ja suuremman solukalvojen läpäisymahdollisuuden vuoksi (tetrasykliiniin verrattuna), doksisykliini säilyttää tietyn tehon mikro-organismeja vastaan ja saa resistenssin tetrasykliinejä vastaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Doksisykliini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti suolistosta. Suolistossa olevalla ruualla ei ole mitään vaikutusta itse doksisykliinin imeytymiseen. Doksisykliinin jakautuminen lähes kaikkiin kehon kudoksiin on hyvä.

Tetrasykliinit tuskin metaboloituvat imeytymisen jälkeen. Toisin kuin muut tetrasykliinit, doksisykliini erittyy pääasiassa ulosteen kautta.

Vasikat

Kun annostus oli 10 mg / kg / vrk 5 vuorokauden ajan, puoliintumisaika vaihteli 15 ja 28 tunnin välillä. Doksisykliinin plasmataso saavutti keskiarvon 2,2-2,5 µg/ml.

Siat

Sioilla ei todettu doksisykliinin kertymistä plasmassa juomaveden kautta tapahtuneen hoidon jälkeen. Havaittiin keskimääräiset plasman arvot $0,44 \pm 0,12$ µg/ml 3 päivää lääkityksen jälkeen keskimääräisellä annoksella 10 mg/kg.

Siipikarja

Vakaat plasmapitoisuudet $2,05 \pm 0,47$ µg/ml saavutettiin 6 tunnin kuluttua lääkityksen aloittamisesta; vaihtelu oli 1,28-2,18 µg/ml 25 mg/kg:n annoksella 5 vuorokauden ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo

Laktoosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Myyntiin pakatun eläinlääkevalmisteen kesto aika: 36 kuukautta

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta

Säilyvyys juomaveteen sekoittamisen jälkeen: 24 tuntia

Säilyvyys maidonkorvikkeeseen sekoittamisen jälkeen: käytä välittömästi.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä jääkaapissa tai pakastimessa.

Suojeltava kylmyydeltä.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Valkoinen 1000 g:n polypropyleeniastia, jossa on LD-polyeteeniä oleva kansi.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä kansallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Suoritettava kansallisesti

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Suoritettava kansallisesti

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Suoritettava kansallisesti

MYyntiä, TOIMITTAMISTA JA/TAI Käyttöö KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

PP Astia

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Suoritettava kansallisesti

2. VAIKUTTAVA AINE JA MUUT AINEET

doksisykliinihyklaatti 500 mg/g
(vastaa 433 mg:aa doksisykliinia)

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

4. PAKKAUSKOKO

1 kg.

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Vasikat, siat, kanat

6. KÄYTTÖAIHEET

Doksisykliinille herkkien mikro-organismien aiheuttamia hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan seuraavien yksilöityjen infektioiden hoitoon.

Vasikat:

- Bronkiitti ja pleuropneumonia, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* and *Mycoplasma spp.*

Siat:

- Atrophic rhinitis (aivastustauti), joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica*;

- Bronkiitti, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ja *Mycoplasma hyorhinis*;

- Pleuropneumonia, joka on seuraavan bakteerin aiheuttama *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kanat:

- Hengitysteiden infektio, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama: *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* and *Bordetella avium*;

- Enteriitti, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama: *Clostridium perfringens* and *Clostridium colinum*.

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA

Teurastus:

Vasikat: 7 päivää

Siat: 8 päivää

Kanat: 5 päivää

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp <<EXP month/year>>

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta

Säilyvyys juomaveteen sekoittamisen jälkeen: 24 tuntia

Säilyvyys maidonkorvikkeeseen sekoittamisen jälkeen: käytä välittömästi.

Avaamisen jälkeen käytettävä: mennessä.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C

Älä säilytä jääkaapissa tai pakastimessa.

Suojeltava kylmyydeltä.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä kansallisten määräysten mukaisesti.

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET

Eläimille - vain eläinlääkärin määräyksestä.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE.”

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Suoritettava kansallisesti

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä <<partijnummer>>

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

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

Erän lanseerannut valmistaja:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Alankomaat

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Suoritettava kansallisesti

3. VAIKUTTAVA AINE JA MUUT AINEET

Vaikuttava aine:

doksisykliinihyklaatti 500 mg/g
(vastaa 433 mg:aa doksisykliinia)

Hieman kellertävä jauhe.

4. KÄYTTÖAIHEET

Doksisykliinille herkkien mikro-organismien aiheuttamia hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan seuraavien yksilöityjen infektioiden hoitoon.

Vasikat:

- Bronkiitti ja pleuropneumonia, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* and *Mycoplasma spp.*

Siat:

- Atrophic rhinitis (aivastustauti), joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica*;

- Bronkiitti, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ja *Mycoplasma hyorhinis*;

- Pleuropneumonia, joka on seuraavan bakteerin aiheuttama *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kanat:

- Hengitysteiden infektio, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama: *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* and *Bordetella avium*;

- Enteriitti, joka on seuraavien bakteerien aiheuttama: *Clostridium perfringens* and *Clostridium colinum*.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää, jos on tiedossa tunnettu yliherkkyys tetrasyklisille ja kaikille täyteaineille.
Älä anna eläimille, joilla on vakava maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Ei tunnettuja vältettäviä olosuhteita.

Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai joitakin muita sellaisia vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Vasikat, siat, kanat

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Vasikat:	10 mg doksisykliinihyklaattia /kg/ vrk, joka vastaa 20 mg tuotetta per kg, 3-5 peräkkäisenä päivänä, jaettuna kahteen antokertaan.
Siat:	10 mg doksisykliinihyklaattia /kg/ vrk, joka vastaa 20 mg tuotetta per kg, 3-5 peräkkäisinä päivinä
Kanat:	25 mg doksisykliinihyklaattia /kg/ vrk, joka vastaa 50 mg tuotetta per kg, 3-5 peräkkäisenä päivänä.

Annetaan suun kautta maidonvastikkeeseen ja/tai juomaveteen liuotettuna.

9. ANNOSTUSOHJEET

Kun tuote annetaan juomaveden kautta, tarkka päivittäinen määrä tuotetta lasketaan suositellun annoksen ja hoidettavien eläinten määrän ja painon perusteella seuraavalla kaavalla:

$$\frac{\text{tuote mg:ssa} / \text{paino kg:ssa} / \text{vrk} \quad \times \quad \text{Hoidettavien eläinten keskipaino (kg)}}{\text{Keskimääräinen vedenkulutus (litraa) eläintä kohti}} = \dots \text{ mg tuotetta litraa juomavettä}$$

Oikean annostuksen määrittämiseksi ja aliannostuksen välttämiseksi eläin on punnittava mahdollisimman tarkasti.

Lääkeveden ottaminen riippuu eläimen kliinisestä terveydentilasta. Jotta annostus saadaan oikeaksi, juomaveden määrää voidaan joutua säätämään.

Sopivasti kalibroittujen punnituslaitteiden käyttö on suositeltavaa, jos käytetään osittain vajaita pakkauksia. Päivittäinen määrä lisätään juomaveteen niin, että kaikki lääkkeet käytetään 24 tunnin kuluessa. Lääkevesi pitäisi valmistaa tuoreltaan 24 tunnin välein. On suositeltavaa valmistaa konsentroitua esiliuos - noin 100 grammaa tuotetta kohti litraa juomavettä - ja laimentaa tämä edelleen tarvittaessa lääkinnöllisiin pitoisuuksiin. Vaihtoehtoisesti konsentroitua liuosta voidaan käyttää suhteellisessa vesilääkintälaitteessa.

Lääkemaidon korvaaja pitäisi käyttää välittömästi.

10. VAROAIKA

Teurastus:
Vasikat: 7 päivää
Siat: 8 päivää
Kanat: 5 päivää

Ei saa käyttää muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 25 °C.
Älä säilytä jääkaapissa tai pakastimessa.
Suojeltava kylmyydeltä

Ei saa käyttää pakkaukseen merkityn viimeisen viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta
Säilyvyys juomaveteen sekoittamisen jälkeen: 24 tuntia
Säilyvyys maidonkorvikkeeseen sekoittamisen jälkeen: käytä välittömästi.

12. ERITYISVAROITUKSET

Eläimiä koskevat erityiset varoitimet

Koska bakteerien herkkyys doksisykliinille vaihtelee (aika, maantieteelliset tekijät), tilalla sairastuneiden eläimien mikro-organismien näytteenotto ja herkkuysmäärittäykset ovat erittäin suositeltavia.

Kanoista eristetyssä E. coli-bakteerissa on dokumentoitu korkea resistenssi tetrasykliinejä vastaan. Siksi tuotetta pitäisi käyttää E. colin aiheuttamiin infektioihin vain sen jälkeen, kun herkkuystesti on suoritettu. Myös sikojen hengitysteiden taudinaiheuttajissa on dokumentoitu resistenssi (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) ja vasikan taudinaiheuttajissa (*Pasteurella spp*) joissakin EU-maissa.

Koska taudinaiheuttajien hävittämistä ei ehkä saavuteta, lääkitys olisi yhdistää hyvien johtamisen menettelytapojen kanssa, kuten hyvä hygienia, kunnollinen ilmasto, ei ylitäyttöä.

Käyttäjän varoitukset

Tuotteen käsittelyn aikana ihokosketusta ja hengittämistä on vältettävä, ottaen huomioon herkistymisen ja kosketusihottuman riskin. Käytä tässä tarkoituksessa hansikkaita ja hengityssuojaa.

Käyttö tiineyden, laktation imetyksen tai muninnan aikana

Koska doksisykliini kerääntyy nuoreen luukudokseen, tuotteen käyttöä tulisi rajoittaa raskauden ja imetyksen aikana.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Älä käytä yhdessä bakteereja antibioottien kanssa, kuten penisilliini ja kefalosporiini. Tetrasykliinit voivat muodostaa kelaatteja kationien kanssa (esim. Mg, Mn, Fe ja Al) ja tämä saattaa heikentää imeytymismäärää.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Vasikoiden akuuttia, joskus kuolemaan johtavaa sydänlihassurua voi esiintyä yhden tai useiden lääkeannosten jälkeen. Koska tämä johtuu usein yliannostuksesta, annos on tärkeää mitata tarkasti.

**13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI
JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI**

Käyttämättä jäänyt valmiste toimitetaan hävitettäväksi apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Suoritettava kansallisesti

15. MUUT TIEDOT

Suoritettava kansallisesti