

I priedas

Vaisto pavadinimas, farmacinė forma, stiprumas, gyvūnų rūšys, naudojimo būdai ir rinkodaros teisės turėtojas arba pareiškėjas

Valstybė narė ES/EEE	Pareiškėjas / Rinkodaros teisės turėtojas	Sugulvotas pavadinimas	INN Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšys
	Pavadinimas ir adresas				
Belgija	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandenyje tirpūs milteliai	Neatrajojantys veršeliai, kiaulės, kiaušinių nededančios vištos
Bulgarija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandenyje tirpūs milteliai	Veršeliai, kiaulės, naminiai paukščiai
Danija	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandenyje tirpūs milteliai	Kiaulės
Graikija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandenyje tirpūs milteliai	Viščiukai (broileriai), veršeliai, kiaulės
Vengrija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Veršeliai, kiaulės, viščiukai
Lietuva	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Milteliai geriamajam tirpalui	Veršeliai, kiaulės, naminiai paukščiai

Nyderlandai	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Milteliai, skirti naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaušinių nededančios vištos
Lenkija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandenyje tirpūs milteliai	Veršeliai, viščiukai, kiaulės
Portugalija	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandenyje tirpūs milteliai	Galvijai (veršeliai), kiaulės, paukščiai
Rumunija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NYDERLANDAI	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandenyje tirpūs milteliai	Naminiai paukščiai (negalima naudoti dedantiems paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui), veršeliai, kiaulės

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti preparato
charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį**

Bendra Doxycycline 50 % WSP ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo santrauka

1. Įvadas

Doxycycline 50 % WSP ir susijusių pavadinimų vaistai yra su geriamuoju vandeniu skiriami milteliai, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos 500 mg/g doksiciklino hiklato. Doksiciklinas yra pusiau sintetinis tetraciklino antibiotikas. Tetraciklinų veikimo spektras yra platus, jie veikia gramneigiamas ir gramteigiamas bakterijas, *mikoplazmas*, *chlamidijas*, *riketsijas* ir kai kuriuos *pirmuonis*.

Dėl valstybių narių priimtų skirtingų nacionalinių sprendimų, susijusių su Doxycycline 50 % WSP ir susijusių pavadinimų rinkodaros teisės suteikimu, pagal Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnio 1 dalį šis klausimas perduotas CVMP, kad būtų panaikinti įvairiose ES valstybėse narėse nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skirtumai.

Pagrindiniai esamų preparato charakteristikų santraukų neatitikimai buvo šie:

- paskirties gyvūnų rūšys;
- indikacijos;
- skiriami kiekiai;
- išlaukos.

2. Turimų duomenų aptarimas

Naminiai paukščiai

Nepateikta jokių duomenų apie mažiausias slopinamąsias koncentracijas (MSK), konkrečiai susijusių su tikslinių patogenų izoliatais, išskirtais iš vištų. Farmakokinetikos tyrimas parodė, kad broileriams 5 dienas su geriamuoju vandeniu skiriant Doxycycline 50 % WSP 25 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozę, po 6 valandų pasiekama stabili 2 µg/ml doksiciklino koncentracija plazmoje. Iš Goren E. (1983)¹ paimti duomenys apie patogenų, išskirtų iš naminių paukščių, jautrumą *in vitro* 1978–1981 m. parodė, kad *P. multocida* jautrumas buvo didesnis nei 70 %, bet *E. coli* jautrumas tiriamuoju laikotarpiu svyravo nuo 4 iki 34 %. Tyrimo metu ištirtas Doxycycline 50 % WSP saugumas skiriant jį 0, 25 ir 75 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio dozėmis per parą 5 dienas. Jokių sveikatos sutrikimų nenustatyta.

Dviejuose literatūros šaltiniuose nurodyta, kad 3–5 dienas skiriama 50 mg/l geriamojo vandens doksiciklino dozė buvo veiksminga gydant dirbtinai sukeltas *E. coli* (George, 1977²) bei *E. coli* ir *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³) infekcijas. Goren E. (1988)⁴ tyrime, dirbtinai sukėlus *E. coli* infekciją ir naudojant 1 µg/ml MSK, įrodytas su doze susijęs terapinis poveikis: vidutinio stiprumo ir stiprus poveikis pastebėtas grupėse, kuriose doksiciklinas vartotas 96–196 mg/kg kūno svorio paros dozėmis – atitinkamai gautos 1,7–3,6 µg/ml koncentracijos plazmoje. Pateiktas pagal geros klinikinės praktikos standartus natūraliomis sąlygomis atliktas tyrimas, kurio metu tirtas Doxycycline 50% WSP veiksmingumas siekiant suvaldyti 1998 m. penkiuose Nyderlandų ūkiuose

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

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

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

natūraliai kilusius kolibacilozės protrūkius. Tai buvo nekontroliuojamas tyrimas, todėl paukštidės, kuriose rastos *E. coli* padermės atlikus tyrimą *in vitro* nustatytos kaip nejautrios doksiciklinui, į tyrimo rezultatus neįtrauktos. 3 dienas su geriamuoju vandeniu skiriant 25 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozę visuose ūkiuose, išskyrus vieną, gydymo pabaigoje sumažėjo mirčių skaičius ir išnyko klinikiniai požymiai. Šiuo tyrimu atkreiptas dėmesys į tai, kad prieš gydant doksiciklinu svarbu atlikti jautrumo tyrimą.

Duomenų, susijusių su *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* ir *Clostridia spp* infekcijomis, nepateikta.

Farmakologinio budrumo duomenys (periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PSUR) santrauka) apie visų stiprumų naminiams paukščiams su geriamuoju vandeniu skiriamus vandenyje tirpius miltelius ir geriamuosius tirpalus, kurių sudėtyje yra doksiciklino hiklato (EMEA/V/A/047), gauti vartojant preparatą vištoms gydyti per pastaruosius penkerius metus, neseniai peržiūrėti taikant 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą. Šiuo laikotarpiu negauta jokių pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius gydant vištas ar apie įtarimus, kad vaistas ne toks veiksmingas, kaip numatyta.

Remiantis turimais duomenimis apie likučių pasišalinimą iš vištienos, vištų, kurioms 5 dienas buvo skiriama 25 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozė, vištienai nustatyta 5 dienų išlauka.

Duomenų, susijusių su kitomis naminių paukščių rūšimis, išskyrus vištas, nepateikta.

Kiaulės

Pateikti iš literatūros šaltinių paimti duomenys apie kiaulių kvėpavimo takų patogenų, išskirtų iš kliniškai sergančių gyvūnų, MSK (Pijpers, 1990⁵). MSK90 (mažiausios koncentracijos, slopinančios 90 % mikroorganizmų) vertės svyravo nuo 0,03 µg/ml *Mycoplasma hyopneumoniae* atveju iki 0,5 µg/ml *P. multocida* atveju. Pijpers A. (1990) atlikto dozės nustatymo tyrimo metu tirtas profilaktinis doksiciklino poveikis įmaišius jį į pašarą gydant dirbtinai sukeltą *Actinobacillus pleuropneumoniae* infekciją. Šiame tyrime 16, 7,5 ir 3,6 mg/kg doksiciklino dozės veiksmingai užkirto kelią atitinkamai 6/6, 5/6 ir 1/6 kiaulių susirgimui. Grupėje, kurioje kiaulėms buvo skiriama 16 mg doksiciklino/kg kūno svorio paros dozė, koncentracija plazmoje siekė 1,28–1,83 µg/ml ir buvo didesnė už užkrato padermės MSK (1 µg/ml). Farmakokinetikos ir likučių tyrimas parodė, kad, skiriant 10 mg doksiciklino hidroklorido/kg kūno svorio paros dozę, stabili 0,4 µg/ml doksiciklino koncentracija pasiekama per 3 dienas. Pijpers A. (1990) nustatė stabilią doksiciklino koncentraciją vartojant 7, 13 ir 26 mg/kg kūno svorio dozes, įmaišytas į pašarą, dukart per dieną. Stabili doksiciklino koncentracijos plazmoje siekė 0,37–0,89 µg/ml (7 mg/kg kūno svorio dozė), 0,7–1,14 µg/ml (13 mg/kg kūno svorio dozė) ir 1,62–3,18 µg/ml (26 mg/kg kūno svorio dozė). Nors šios informacijos rinkodaros teisės turėtojas nepateikė, įgyvendinant ARBAO-II⁶ projektą gauti duomenys apie bakterijų, sukeliančių infekcijas kiaulėms, atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atvejus Europos Sąjungoje 2002–2004 m. parodė 0–46,0% *Actinobacillus pleuropneumoniae* ir 48,0–92,0% *Strep. suis* atsparumo tetraciklinams lygį. Buvo pritarta, kad šis atsparumo lygis negali būti tiesiogiai ekstrapoliuotas doksiciklinui. Atliekant tyrimą tirtas Doxycycline 50 % WSP veiksmingumas 10 dienų skiriant jį 0, 10, 50 ir 150 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozėmis. Dozė, 5 kartus didesnė nei rekomenduojama gydomoji dozė, buvo gerai toleruojama.

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 ARBAO-II tyrimas: kiaulių bakterinių patogenų ir indikatorinių bakterijų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atvejai skirtingose Europos šalyse 2002–2004 m., Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008).

Duomenų, pagrindžiančių Doxycycline 50 % WSP vartojimą atrofiniam rinitui ar bronchopneumonijai gydyti, nepateikta.

Natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų duomenų, pagrindžiančių preparato vartojimą kiaulėms gydyti, nepateikta.

Pateikti farmakologinio budrumo duomenys (PSUR santrauka) apie preparato vartojimą gydant kiaules per pastaruosius penkerius metus. Šiuo laikotarpiu negauta jokių pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius gydant kiaules ar apie įtarimus, kad vaistas ne toks veiksmingas, kaip numatyta.

Remiantis turimais duomenimis apie likučių pasišalinimą iš kiaulienos, kiaulių, kurioms 5 dienas buvo skiriama 10 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozė, kiaulienai nustatyta 8 dienų išlauka.

Veršeliai

Nepateikta jokių MSK duomenų, konkrečiai susijusių su tikslinių patogenų izoliatais, išskirtais iš veršelių. Farmakokinetikos ir likučių tyrimas parodė, kad 5 dienas su pieno pakaitalu kartą per dieną skiriant 10 mg doksiciklino hidroklorido/kg kūno svorio dozė didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}), kurios vidurkis – 2,2–2,5 µg/ml, pasiekama per 2–3 dienas. Meijer L. A. (1993)⁷ atliktame tyrime jaunikliams veršeliams 5 dienas su pieno pakaitalu dukart per dieną skiriant 5 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio dozė koncentracija plazmoje siekė 1,0–2,3 µg/ml. Kremer W. D. (1988)⁸ ir Hartman E. G. (1993⁹ ir 1994¹⁰) atliktuose tyrimuose nustatytas didelis iš mėšinių veršelių išskirtų *Pasteurella spp* atsparumas Nyderlanduose. Tyrimas parodė, kad Doxycycline hyclate 50 % buvo gerai toleruojamas skiriant rekomenduojamą 5 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio dozė dukart per dieną dvigubai ilgiau nei rekomenduojama (10 dienų). Tačiau dozės, 5 ir 10 kartų didesnės nei rekomenduojama gydomoji dozė, nebuvo gerai toleruojamos: gyvūnams atsiradavo anoreksijos, viduriavimo ir inkstų nepakankamumo požymių, ir jiems tekdavo atlikti eutanaziją.

Natūraliomis sąlygomis atlikto tyrimo duomenų santraukoje (Van Gool, 1986¹¹) pateikti duomenys, kuriais įrodomas Ronaxan P.S. 5 % (doksiciklino hiklato) veiksmingumas gydant veršelius, sergančius *Mycoplasma* ir *Past. haemolytica* bakterijų sukeltu plaučių uždegimu, 4–6 dienas su pieno pakaitalu skiriant 10 mg/kg kūno svorio paros dozė. Laikyta, kad gydymas buvo veiksmingas 98 % veršelių, gydytų Ronaxan, atveju (n=361), palyginti su 85 % veršelių, gydytų referenciniais antimikrobiniais preparatais (n=174). Kuttler K. L. (1978¹²) atliktas tyrimas parodė, kad

⁷ Meijer ir kiti, Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves, Vet. Quart. 15 (1)1 1-5 (1993).

⁸ Kremer ir kiti, Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298-1302 (1988).

⁹ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991, Tijdschr. Diergeneeskd., 118 (6), 193-195 (1993).

¹⁰ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten voor dieren in Nederland in 1992, Tijdschr. Diergeneeskd., 119 (1), 17 (1994).

¹¹ Gool ir kiti, 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).

¹² Kuttler ir kiti, 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).

doksiciklinas veiksmingai mažina anaplazmozės simptomus, pasireiškiančius *Anaplasma marginale* užsikrėtusiems veršeliams, kuriems pašalinta blužnis.

Klinikinių ar natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų duomenų, pagrindžiančių preparato vartojimą pleuropneumonijai (*Histophilus somni*) ar bronchopneumonijai, kurią sukelia *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* arba *Arcanobacterium pyogenes* bakterijos, gydyti, nepateikta.

Remiantis turimais duomenimis apie likučių pasišalinimą iš veršienos, veršelių, kuriems 5 dienas dukart per dieną buvo skiriama 5 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio dozė, veršienai nustatyta 7 dienų išlauka.

Pateikti farmakologinio budrumo duomenys (PSUR santrauka) apie preparato vartojimą gydant veršelius per pastaruosius penkerius metus. Šiuo laikotarpiu negauta jokių pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius gydant veršelius ar apie įtarimus, kad vaistas ne toks veiksmingas, kaip numatyta.

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Naudos vertinimas

Vištos

Apie kitas naminių paukščių rūšis, išskyrus vištas, duomenų nebuvo pateikta, todėl susitarta, kad visose valstybėse narėse, kuriose suteikta arba tebesvarstoma preparato rinkodaros teisė, paskirties gyvūnų rūšis turėtų būti įvardyta kaip „vištos“. Suderinant su neseniai taikyta 35 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra dėl visų stiprumų naminiams paukščiams su geriamuoju vandeniu skiriamų vandenyje tirpių miltelių ir geriamųjų tirpalų, kurių sudėtyje yra doksiciklino hiklato (EMA/V/A/047), galima nustatyti tokias indikacijas:

- *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* ir *Bordetella avium* sukeltos kvėpavimo takų infekcijos;
- *Clostridium perfringens* ir *Clostridium colinum* sukeltas enteritas.

Duomenų apie kai kurias indikacijas nepateikta, tačiau taikant 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą nebuvo dokumentais pagrįstų įrodymų, susijusių su įtarimais, kad doksiciklino preparatai ne tokie veiksmingi gydant vištas, kaip numatyta. Kadangi nėra duomenų, kuriais būtų pagrįstas dozavimo režimas gydant kitas infekcijas, išskyrus kolibacilozę, visoms indikacijoms galima patvirtinti suderintą dozavimo režimą – 25 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio dozė, skiriama 3–5 dienas, nes ši dozė yra viena didesnių iš istoriškai vartotų dozių ir nekelia pavojaus saugumui.

Remiantis turimais duomenimis apie likučių pasišalinimą iš vištienos, vištų, kurioms 5 dienas buvo skiriama 25 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozė, vištienai nustatyta 5 dienų išlauka.

Kiaulės

Kiaulės nurodytos kaip paskirties gyvūnų rūšis visose dabartinėse preparato charakteristikų santraukose (išskyrus Nyderlanduose vartojamo preparato), todėl susitarta, kad paskirties gyvūnų rūšis „kiaulės“ gali būti įtraukta į suderintus preparato informacinius dokumentus. Valstybėse narėse didelių indikacijų neatitikimų nerasta:

- *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica* sukeltas atrofines rinitas;
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ir *Mycoplasma hyorhinis* sukelta bronchopneumonija;
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukelta pleuropneumonija.

Pateikta labai nedaug klinikinių duomenų, kuriais pagrindžiamas preparato vartojimas *A. pleuropneumoniae* sukeltai pleuropneumonijai gydyti, ir nepateikta jokių klinikinių ar natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų duomenų, kuriais būtų pagrįstas doksiciklino vartojimas kiaulių atrofiniam rinitui ar bronchopneumonijai gydyti. Valstybėse narėse nebuvo aiškių dozavimo režimo, atitinkančio 10 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio dozę, skiriamą 3–5 dienas, neatitikimų. Iš pateiktų duomenų buvo galima spręsti, kad ši dozė galbūt nėra optimali, be to, literatūros šaltiniuose rasta nesenu įrodymų dėl kiaulių kvėpavimo takų patogenų atsparumo tetraciklinams išsivystymo, tačiau nebuvo aiškių įrodymų, kuriais būtų galima pagrįsti dozės ir indikacijų peržiūrą. PSUR santraukoje nerasta duomenų, kad su šia indikacija ar dozės skyrimo trukme būtų susijusios saugumo problemos ar įtarimai, kad vaistas ne toks veiksmingas, kaip numatyta.

Remiantis turimais duomenimis apie likučių pasišalinimą iš kiaulienos, kiaulių, kurioms 5 dienas buvo skiriama 10 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozė, kiaulienai nustatyta 8 dienų išlauka.

Veršeliai

Veršeliai nurodyti kaip paskirties gyvūnų rūšis visose dabartinėse preparato charakteristikų santraukose (išskyrus Nyderlanduose vartojamo preparato). Susitarta, kad paskirties gyvūnų rūšis suderintuose preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti patikslinta ir įvardyta kaip „neatrajantys veršeliai“. Valstybėse narėse šios indikacijos neatitikimų nerasta:

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma spp* sukelta bronchopneumonija ir pleuropneumonija.

Pateikti kai kurie natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų duomenys, kuriais pagrįstas veršelių gydymas nuo *Mycoplasma* ir *P. haemolytica* sukulto plaučių uždegimo, bet nepateikta jokių klinikinių ar natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų duomenų preparato vartojimui gydant pleuropneumoniją (*H. somni*) arba *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* ar *A. pyogenes* sukeltą bronchopneumoniją pagrįsti. PSUR santraukoje nerasta duomenų, kad su šia indikacija ar dozės skyrimo trukme būtų susijusios saugumo problemos ar įtarimai, kad vaistas ne toks veiksmingas, kaip numatyta. Atsižvelgus į visus veiksnius, įrodymų, kuriais būtų galima pagrįsti dozės normos arba dozavimo režimo keitimą, nepakanka.

Remiantis duomenimis apie likučių pasišalinimą iš veršienos, veršelių, kuriems 5 dienas dukart per dieną buvo skiriama 5 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio dozė, veršienai nustatyta 7 dienų išlauka.

Rizikos vertinimas

Pagal PSO kriterijus (2007) doksiciklinas nurodytas kaip „labai svarbi antimikrobinė medžiaga“, skirta vartoti žmonėms, ir „ypač svarbi“ veterinariniam naudojimui. Žmonių medicinoje doksiciklinas yra vaistas, vartojamas gydant ūmų tracheobronchitą, ūmų bronchitą ir ūmų bronchiolitą, kuriuos sukelia pirminės bakterinės infekcijos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) ir bakterinės superinfekcijos (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). Atsparių mikroorganizmų (atsparumą lemiančių veiksnių) perdavimas per maistą, tiesiogiai ar per aplinką turi būti laikomas su preparato vartojimu susijusia rizika, nepaisant to, kad perduodamų zoonozų sukėlėjų ir horizontaliai tarp gyvūnų ir žmonių bakterijų perduodamų atsparumo genų kiekybinis įvertinimas *in vivo* yra labai sudėtingas (F. J. Angulo ir kiti, 2004)¹³. Taikant 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl vandenyje tirpių miltelių ir geriamųjų tirpalų, kurių sudėtyje yra

¹³ F. J. Angulo ir kiti, 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.

doksiciklino hiklato, nustatyta, kad iš vištų išskirtos *E. coli* bakterijos labai atsparios tetraciklinams (De Jong ir kiti, 2009)¹⁴. Dokumentais pagrįstas ir kiaulių kvėpavimo takų patogenų didelis atsparumas tetraciklinams (ARBAO-II (II-as gyvūninės kilmės bakterijų atsparumo antibiotikams) tyrimas, 2008)⁷. Siekiant užtikrinti veiksmingą ir saugų preparato vartojimą natūraliomis sąlygomis, būtina tinkamai apibrėžti indikacijas, taip suteikiant preparato naudotojams aiškia informaciją apie numatytą veiksmingumą, ir prie indikacijų nurodyti atitinkamą dozavimą.

Kadangi dokumentų rinkinyje pateikti klinikiniais duomenimis pagrįsti skirti duomenys apie veršelius yra susiję su neatrajojančiais veršeliais, o kai kuriuose dokumentų rinkinyje pateiktuose tyrimuose aiškiai nenurodytas didžiojo skrandžio išsivystymo lygis, taip pat, atsižvelgiant į pagrindinių farmakokinetinių parametru pokyčius sušvirkštus preparato neatrajojantiems veršeliams, palyginti su atrajojančiais, ir į tai, kad nėra aiškios saugumo ribos, kuriai esant būtų galima atlikti paros dozės veršeliams peržiūrą, paskirties gyvūnų rūšis turėtų būti aiškiai nurodyta kaip „neatrajojantys veršeliai“.

Pasiūlymų keisti dozavimo režimą vištoms, kiaulėms ar veršeliams nepateikta, todėl doksiciklino poveikis aplinkai nepadidės. Vartojant preparatą kaip nurodyta pavojaus aplinkai nenumatoma.

Rizikos valdymas arba rizikos mažinimo priemonės

Taikant 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą CVMP rekomenduotos atsargumo priemonės atsparumo vystymuisi mažinti įtrauktos į preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrių. Šie įspėjimai išplėsti siekiant atsižvelgti į nustatytą iš kiaulių ir veršelių išskirtų izoliatų atsparumą tetraciklinams. Į preparato charakteristikų santrauką įtraukta papildoma informacija apie bendro atsparumo tetraciklinams mechanizmus.

Siekiant padėti užtikrinti optimalų biologinį įsisavinamumą natūraliomis sąlygomis, į preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių įtrauktas įspėjimas, kad doksiciklinas gali cheluoti katijonus.

Kai vištoms 5 dienas skiriama 25 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozė; kiaulėms – 5 dienas 10 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio paros dozė; o veršeliams – 5 dienas 5 mg doksiciklino hiklato/kg kūno svorio dozė dukart per dieną, vartotojų saugumas užtikrinamas jų mėšai nustatant atitinkamai 5, 8 ir 7 dienų išlaukas.

Siekiant užtikrinti, kad preparatas bus vartojamas gydant tik jaunos, dar nepradėjusius atrajoti veršelius, paskirties gyvūnų rūšis naujai įvardyta kaip „neatrajojantys veršeliai“.

Naudos ir rizikos santykio įvertinimas

Akivaizdu, kad daugeliui siūlomų preparato vartojimo indikacijų pagrįsti yra labai mažai mokslinių duomenų, tačiau jo vartojimą galima laikyti „plačiai pripažįstamu“.

Be to, nėra jokių farmakologinio budrumo duomenų apie rimtus pavojus, susijusius su šiuo metu vištoms, kiaulėms ar neatrajojantiems veršeliams taikomais dozavimo režimais, taigi juos galima palikti, kaip yra.

Atsižvelgiant į turimų duomenų trūkumus, indikacijos patikslintos, o preparato charakteristikų santraukoje pateikti rimtesni įspėjimai ir patarimai dėl bakterijų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms.

Galutinė išvada dėl šio preparato vartojimo naudos ir rizikos santykio lieka teigiama.

¹⁴ De Jong ir kiti: 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.

Pagrindas keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį

Kadangi:

- CVMP manė, kad kreipimosi procedūros taikymo sritis susijusi su preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- CVMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytą preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį ir apsvaustė visus pateiktus duomenis;

CVMP rekomendavo keisti Doxycycline 50 % WSP ir susijusių pavadinimų (*žr. I priedą*), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.

III priedas

Veterinarinio vaisto aprašas ir pirminė pakuotė

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Užpildo šalis

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename grame yra:

veikliosios medžiagos:

doksiciklino hiklato 500 mg
(atitinka 433 mg doksiciklino),

pagalbinių medžiagų.

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Milteliai geriamajam tirpalui.
Šiek tiek gelsvi milteliai.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1 Paskirties gyvūnų rūšys

Veršeliai iki atrajojimo pradžios, kiaulės, vištos.

4.2 Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Toliau nurodytų doksiciklinui jautrių mikroorganizmų sukeltų kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto infekcinių ligų gydymas.

Veršeliams iki atrajojimo pradžios:

- *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma* spp. sukelta bronchopneumonija ir pleuropneumonija.

Kiaulėms:

- *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica* sukeltas atrofines rinitas;
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ir *Mycoplasma hyorhinis* sukelta bronchopneumonija;
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukelta pleuropneumonija.

Vištoms

- *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* ir *Bordetella avium* sukeltos kvėpavimo takų infekcijos;
- *Clostridium perfringens* ir *Clostridium colinum* sukeltas enteritas.

4.3 Kontraindikacijos

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui tetraciklinams ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.
Neskirti gyvūnams, kuriems yra sunkus kepenų arba inkstų nepakankamumas.

4.4 Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Nėra.

4.5 Specialios naudojimo atsargumo priemonės

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Dėl bakterijų jautrumo doksiciklinui kintamumo (laiko ir geografinės vietovės atžvilgiu) primygtinai rekomenduojama imti bakteriologinius mėginius iš ūkyje sergančių paukščių ir atlikti mikroorganizmų jautrumo tyrimus.

Didelis iš vištų išskirtų *E.coli* atsparumas tetraciklinams plačiai aprašytas. Todėl *E.coli* sukeltas infekcijas šiuo vaistu galima pradėti gydyti tik atlikus jų jautrumo tyrimą. Kai kuriose ES šalyse taip pat gauta pranešimų apie kiaulių kvėpavimo takų ligų sukėlėjų (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) ir veršelių ligų sukėlėjų (*Pasteurella spp.*) atsparumą tetraciklinams.

Kadangi tikslinių patogenų gali nepavykti išnaikinti, gydymą vaistais reikia derinti su gero valdymo praktika, t. y. laikytis higienos reikalavimų, užtikrinti tinkamą vėdinimą ir vengti gyvūnų pertekliaus jų laikymo vietoje.

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Naudojant būtina stengtis, kad vaisto nepatektų ant odos ar į kvėpavimo takus, atsižvelgiant į padidėjusio jautrumo ir kontaktinio dermatito išsivystymo riziką. Todėl rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti nuo dulkių apsaugančią veido kaukę.

4.6 Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Nežinomos.

4.7 Naudojimas vaikingoms patelėms, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Vaikingoms patelėms ir laktacijos metu:

šio vaisto naudojimas vaikingoms patelėms ir laktacijos metu turi būti ribojamas, nes doksiciklinas kaupiasi jauname kauliniame audinyje.

4.8 Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nenaudoti kartu su baktericidiniais antibiotikais, tokiais kaip penicilinai ir cefalosporinai. Tetraciklinai gali sudaryti chelatinus junginius su katijonais (pvz., Mg, Mn, Fe ir Al), dėl to jų biologinis prieinamumas gali sumažėti.

4.9 Dozės ir naudojimo būdas

Vaistą reikia girdyti sumaišytą su pieno pakaitalu ir (arba) geriamuoju vandeniu.

Veršeliams iki atrajimo pradžios:	10 mg doksiciklino hiklato 1 kg kūno svorio per parą (atitinka 20 mg vaisto 1 kg kūno svorio) 3–5 paras iš eilės, paros dozė sugirdoma per 2 kartus.
Kiaulėms:	10 mg doksiciklino hiklato 1 kg kūno svorio per parą (atitinka 20 mg vaisto 1 kg kūno svorio) 3–5 paras iš eilės.
Vištoms:	25 mg doksiciklino hiklato 1 kg kūno svorio per parą (atitinka 50 mg vaisto 1 kg kūno svorio) 3–5 paras iš eilės.

Tikslus vaisto, skiriamo su geriamuoju vandeniu, paros kiekis turėtų būti apskaičiuojamas atsižvelgiant į rekomenduojamą dozę ir gydytinų gyvūnų skaičių bei svorį pagal šią formulę:

$$\frac{\text{mg vaisto} / 1 \text{ kg kūno svorio per parą}}{\text{Vidutinis vieno gyvūno per parą suvartojamas vandens kiekis (litrais)}} \times \frac{\text{Gydytinų gyvūnų vidutinis kūno svoris (kg)}}{\text{Vidutinis vieno gyvūno per parą suvartojamas vandens kiekis (litrais)}} = \dots \text{ mg vaisto 1 litrai geriamojo vandens}$$

Siekiant užtikrinti tinkamą vaisto dozę, reikia kuo tiksliau nustatyti gyvūno kūno svorį. Išgeriamo su vaistu sumaišyto vandens kiekis priklauso nuo gyvūnų klinikinės būklės. Norint gauti tinkamą vaisto dozę, gali tekti koreguoti jo koncentraciją geriamajame vandenyje. Jeigu naudojamos nepilnos pakuotės, rekomenduojama naudoti tinkamai sukalibruotą svėrimo įrangą. Vaisto paros dozę reikia įmaišyti į tokį geriamojo vandens kiekį, kad visas vaistas būtų suvartotas per 24 val. Kas 24 valandas geriamasis vanduo su vaistu turėtų būti ruošiamas naujai. Rekomenduojama paruošti koncentruotą tirpalo ruošinį (maždaug 100 gramų vaisto vienam litrai geriamojo vandens) ir prireikus jį toliau skiesti iki terapinės koncentracijos. Taip pat koncentruotą tirpalą galima naudoti su proporciniu vandens prisotinimo vaistais įrenginiu. Pieno pakaitalas su vaistu turi būti sunaudotas nedelsiant.

4.10 Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Po vienos ar keleto dozių veršeliams gali pasireikšti ūminė, kartais mirtina miokardo degeneracija. Kadangi dažniausiai taip atsitinka dėl perdozavimo, svarbu tiksliai išmatuoti dozę.

4.11 Išlauka

Mėsai ir subproduktams:
veršeliams iki atrajojimo pradžios – 7 paros,
kiaulėms – 8 paros,
vištoms – 5 paros.

Negalima naudoti dedantiems paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.
Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: sisteminio naudojimo antibakteriniai vaistai, tetraciklinai.
ATCvet kodas: QJ01AA02

5.1 Farmakodinaminės savybės

Doksiciklinas yra plataus spektro antibiotikas. Jis slopina bakterijų baltymų sintezę ląstelės viduje prisijungdamas prie 30-S ribosomų subvienetų. Tai sutrikdo aminoacetyl-tRNR prisijungimą prie akceptoriaus vietos iRNR ir ribosomos komplekse, todėl sustabdomas amino rūgščių prisijungimas prie ilgėjančių peptidų grandinių.

Doksiciklinas slopina bakterijas, mikoplazmas, chlamidijas, riketsijas ir tam tikrus pirmuonis.

Žinomi keturi mikroorganizmų įgyto atsparumo tetraciklinams mechanizmai: sumažėjęs tetraciklinų kaupimasis (sumažėjęs bakterijų sienelių laidumas ir aktyvus efluksas), bakterijos ribosomų apsauga baltymais, antibiotiko fermentinis inaktyvinimas ir rRNR mutacijos (sustabdo tetraciklino prisijungimą prie ribosomų). Tetraciklino atsparumas paprastai būna susijęs su plazmidėmis arba kitais judriaisiais elementais (pvz., konjugaciniais transpozonais). Taip pat aprašyta kryžminio atsparumo tarp tetraciklinų atvejų. Dėl didesnio tirpumo riebaluose ir geresnio gebėjimo prasiskverbti per ląstelių

membranas (lyginant su tetraciklinu) doksiciklinas pasižymi tam tikro laipsnio efektyvumu prieš mikroorganizmus, kurie yra įgiję atsparumą tetraciklinams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Doksiciklinas greitai ir beveik visiškai absorbuojamas iš žarnyno. Maisto buvimas žarnyne neturi įtakos faktinei doksiciklino absorbcijai. Doksiciklinas gerai pasiskirsto ir išsiskverbia į daugumą kūno audinių.

Po absorbcijos tetraciklinai beveik nebiotransformuojami. Skirtingai negu kiti tetraciklinai, doksiciklinas daugiausiai išsiskiria su išmatomis.

Veršeliams

5 paras skyrus po 10 mg vienam kilogramui kūno svorio per parą, pusinės eliminacijos laikas buvo nuo 15 iki 28 valandų. Doksiciklino koncentracija plazmoje pasiekė vidutiniškai 2,2–2,5 µg/ml.

Kiaulėms

Po gydymo sumaišius vaistą su geriamuoju vandeniu doksiciklino akumuliacija kiaulių plazmoje nepastebėta. 5 paras skyrus vidutinę 10 mg/kg vaisto dozę, vidutinė koncentracija plazmoje buvo 0,44 ± 0,12 µg/ml.

Naminiams paukščiams

Per 6 valandas nuo vaisto skyrimo pradžios pasiekta pastovi 2,05 ± 0,47 µg/ml plazmos koncentracija, kuri svyravo tarp 1,28 ir 2,18 µg/ml, 5 paras skyrus po 25 mg/kg.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis,
laktozė.

6.2 Nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

6.3 Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 36 mėn.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – 3 mėn.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, ištirpinus geriamajame vandenyje, – 24 val.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, ištirpinus pieno pakaitale, – sunaudoti nedelsiant.

6.4 Specialieji laikymo nurodymai

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Saugoti nuo šalčio.

6.5 Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Baltas polipropileninis 1 000 g indas, uždengtas mažo tankio polietileno dangteliu.

6.6 Specialios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

Užpildo šalis

9. REGISTRACIJOS/PERREGISTRACIJOS DATA

Užpildo šalis

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Užpildo šalis

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

PP indas

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Užpildo šalis
Doksiciklino hiklatas

2. VEIKLIOJI (-SIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Doksiciklino hiklatas 500 mg/g
(atitinka 433 mg/g doksiciklino)

3. VAISTO FORMA

Milteliai geriamajam tirpalui.

4. PAKUOTĖS DYDIS

1 kg.

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Veršeliai iki atrajojimo pradžios, kiaulės ir vištos.

6. INDIKACIJOS

Toliau nurodytų doksiciklinui jautrių mikroorganizmų sukeltų kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto infekcinių ligų gydymas.

Veršeliams iki atrajojimo pradžios:

- *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma* spp. sukelta bronchopneumonija ir pleuropneumonija.

Kiaulėms:

- *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica* sukeltas atrofinis rinitas;

- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ir *Mycoplasma hyorhinis* sukelta bronchopneumonija;

- *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukelta pleuropneumonija.

Vištoms:

- *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* ir *Bordetella avium* sukeltos kvėpavimo takų infekcijos;

- *Clostridium perfringens* ir *Clostridium colinum* sukeltas enteritas.

7. NAUDOJIMO BŪDAS IR METODAS

Girdyti ištirpinus geriamajame vandenyje arba pieno pakaitale.

Prieš naudojimą būtina įdėmiai perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Mėsai ir subproduktams:

veršeliams iki atrajojimo pradžios –7 paros,

kiaulėms – 8 paros,

vištoms –5 paros.

Negalima naudoti dedantiems paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui.

9. SPECIALIEJI NURODYMAI

Prieš naudojimą būtina įdėmiai perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki <<EXP mėnuo/metai>>

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – 3 mėn.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, ištirpinus geriamajame vandenyje, – 24 val.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, ištirpinus pieno pakaitale, – sunaudoti iš karto.

Atidarius būtina sunaudoti iki...

11. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Saugoti nuo šalčio.

12. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO (-IŲ) VAISTO (-Ų) AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TEIKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, jei taikytina

Veterinariniam naudojimui. Parduodama su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nyderlandai

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

Užpildo šalis

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs <<partijnummer>>

INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS

Užpildo šalis

1. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Rinkodaros teisės turėtojas:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nyderlandai

Vaisto serijos gamintojas:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nyderlandai

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Užpildo šalis

3. VEIKLIOJI (-SIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Veiklioji medžiaga

Doksiciklino hiklatas 500 mg/g
(atitinka 433 mg/g doksiciklino)

Šiek tiek gelsvi milteliai.

4. INDIKACIJOS

Toliau nurodytų doksiciklinui jautrių mikroorganizmų sukeltų kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto infekcinių ligų gydymas.

Veršeliams iki atrajojimo pradžios:

- *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma* spp. sukelta bronchopneumonija ir pleuropneumonija.

Kiaulėms:

- *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica* sukeltas atrofines rinitas;

- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* ir *Mycoplasma hyorhinae* sukelta bronchopneumonija;

- *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukelta pleuropneumonija.

Vištoms:

- *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* ir *Bordetella avium* sukeltos kvėpavimo takų infekcijos;

- *Clostridium perfringens* ir *Clostridium colinum* sukeltas enteritas.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui tetraciklinams ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Neskirti gyvūnams, kuriems yra sunkus kepenų arba inkstų nepakankamumas.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Nežinomos.

Pastebėjus bet kokį sunkų poveikį ar kitą šiame informaciniame lapelyje nepaminėtą poveikį, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Veršeliai iki atrajojimo pradžios, kiaulės, vištos

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS (-AI) KIEKVIENAI RŪŠIAI

Veršeliams iki atrajojimo pradžios:	10 mg doksiciklino hiklato 1 kg kūno svorio per parą (atitinka 20 mg vaisto 1 kg kūno svorio) 3–5 paras iš eilės, paros dozė sugirdoma per 2 kartus.
Kiaulėms:	10 mg doksiciklino hiklato 1 kg kūno svorio per parą (atitinka 20 mg vaisto 1 kg kūno svorio) 3–5 paras iš eilės.
Vištomis:	25 mg doksiciklino hiklato 1 kg kūno svorio per parą (atitinka 50 mg vaisto 1 kg kūno svorio) 3–5 paras iš eilės.

Vaistą reikia girdyti sumaišytą su pieno pakaitalu ir (arba) geriamuoju vandeniu.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Tikslus vaisto, skiriamo su geriamuoju vandeniu, paros kiekis turėtų būti apskaičiuojamas atsižvelgiant į rekomenduojamą dozę ir gydytinų gyvūnų skaičių bei svorį pagal šią formulę:

$$\frac{\text{mg vaisto / 1 kg kūno svorio per parą}}{\text{Vidutinis vieno gyvūno per parą suvartojamas vandens kiekis (litrais)}} \times \frac{\text{Gydytinų gyvūnų vidutinis kūno svoris (kg)}}{\text{geriamojo vandens}} = \dots \text{ mg vaisto 1 litrui geriamojo vandens}$$

Siekiant užtikrinti tinkamą vaisto dozę, reikia kuo tiksliau nustatyti gyvūno kūno svorį.

Išgeriamo su vaistu sumaišyto vandens kiekis priklauso nuo gyvūnų klinikinės būklės. Norint gauti tinkamą vaisto dozę, gali tekti koreguoti jo koncentraciją geriamajame vandenyje.

Jeigu naudojamos ne pilnos pakuotės, rekomenduojama naudoti tinkamai sukalibruotą svėrimo įrangą. Vaisto paros dozę reikia įmaišyti į tokį geriamojo vandens kiekį, kad visas vaistas būtų suvartotas per 24 val. Kas 24 valandas geriamasis vanduo su vaistu turėtų būti ruošiamas naujai. Rekomenduojama paruošti koncentruotą tirpalą ruošinį (maždaug 100 gramų vaisto vienam litrui geriamojo vandens) ir prirėkus jį toliau skiesti iki terapinės koncentracijos. Taip pat koncentruotą tirpalą galima naudoti su proporciniu vandens prisotinimo vaistais įrenginiu.

Pieno pakaitalas su vaistu turi būti sunaudotas nedelsiant.

10. IŠLAUKA

Mėsai ir subproduktams:

veršeliams iki atrajojimo pradžios – 7 paros,
kiaulėms – 8 paros,
vištoms – 5 paros.

Negalima naudoti dedantiems paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.
Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMUI

Saugoti nuo vaikų.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima šaldyti ar užšaldyti.
Saugoti nuo šalčio.

Nenaudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės po „Tinka iki“.

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius pirminę pakuotę, – 3 mėn.
Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, ištirpinus geriamajame vandenyje, – 24 val.
Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, ištirpinus pieno pakaitale, – sunaudoti nedelsiant.

12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Dėl bakterijų jautrumo doksiciklinui kintamumo (laiko ir geografinės vietovės atžvilgiu) primygtinai rekomenduojama imti bakteriologinius mėginius iš ūkyje sergančių paukščių ir atlikti mikroorganizmų jautrumo tyrimus.

Įrodytas didelis iš vištų išskirtų *E.coli* atsparumas tetraciklinams. Todėl *E.coli* sukeltas infekcijas šiuo vaistu galima pradėti gydyti tik atlikus jų jautrumo tyrimą. Kai kuriose ES šalyse taip pat gauta pranešimų apie kiaulių kvėpavimo takų ligų sukėlėjų (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) ir veršelių ligų sukėlėjų (*Pasteurella* spp.) atsparumą tetraciklinams.

Kadangi tikslinių patogenų gali nepavykti išnaikinti, gydymą vaistais reikia derinti su gero valdymo praktika, t. y. laikytis higienos reikalavimų, užtikrinti tinkamą vėdinimą ir vengti gyvūnų pertekliaus jų laikymo vietoje.

Nurodymai naudotojui

Naudojant būtina stengtis, kad vaisto nepatektų ant odos ar į kvėpavimo takus, atsižvelgiant į padidėjusio jautrumo ir kontaktinio dermatito išsivystymo riziką. Todėl rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti nuo dulkių apsaugančią veido kaukę.

Naudojimas vaikingoms patelėms, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Šio vaisto naudojimas vaikingoms patelėms ir laktacijos metu turi būti ribojamas, nes doksiciklinas kaupiasi jauname kauliniame audinyje.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nenaudoti kartu su baktericidiniais antibiotikais, tokiais kaip penicilinai ar cefalosporinai. Tetraciklinai gali sudaryti chelatinus junginius su katijonais (pvz., Mg, Mn, Fe ir Al), dėl to jų biologinis prieinamumas gali sumažėti.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Po vienos ar keleto dozių veršeliams gali pasireikšti ūminė, kartais mirtina miokardo degeneracija. Kadangi dažniausiai taip atsitinka dėl perdozavimo, svarbu tiksliai išmatuoti dozę.

**13. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIOJO APROBAVIMO DATA

Užpildo šalis

15. KITA INFORMACIJA

Užpildo šalis