

I pielikums

**Nosaukums, farmaceitiskās formas, zāļu stiprums,
dzīvnieku sugas, lietošanas veids un reģistrācijas
apliecības īpašnieks / pieteikuma
Iesniedzējs**

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu piešķirtais nosaukums	INN Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas
	Nosaukums & adrese				
Beļģija	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Ūdenī šķīstošs pulveris	Teļi, sivēni, olas nedējoši cāļi
Bulgārija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Ūdenī šķīstošs pulveris	Teļi, cūkas, mājputnu
Dānija	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Ūdenī šķīstošs pulveris	Cūkas
Grieķija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Ūdenī šķīstošs pulveris	Vistas (broileri), teļiem, cūkām
Ungārija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulveris perorāla šķīduma pagatavošanai	Teļi, cūkas, vistas
Lietuva	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulveris perorāla šķīduma pagatavošanai	Teļi, cūkas, mājputnu

Nīderlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulveris lietošanas dzeramajā ūdenī	Olas nedējoši cāļi
Polija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Ūdenī šķīstošs pulveris	Teļi, vistas, cūkas
Portugāle	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Ūdenī šķīstošs pulveris	Liellopi (teļi), cūku, putnu
Rumānija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NĪDERLANDE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Ūdenī šķīstošs pulveris	Mājputnu (aizliegts lietot dējējputniem, no kuriem iegūst olas cilvēku uzturam), teļi, cūkas

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta,
marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas izmaiņām**

***Doxycycline 50% WSP* un sinonīmisko nosaukumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (*skatīt I pielikumu*)**

1. Ievads

Doxycycline 50% WSP un sinonīmiskie nosaukumi ir dzeramajā ūdenī izmantojams pulveris, kas kā aktīvo vielu satur 500 mg/g doksiciklīna hīklāta. Doksiciklīns ir pussintētiska tetraciklīnu grupas antibiotika. Tetraciklīnu grupas antibiotikas ir plaša spektra antibiotikas, kas kavē grampozitīvās un gramnegatīvās baktērijas, organismus *mycoplasmas*, *chlamydiae*, *rickettsias* un noteiktus protozoa.

Tā kā attiecībā uz *Doxycycline 50% WSP* un sinonīmisko nosaukumu reģistrēšanu dalībvalstīs ir pieņemti atšķirīgi lēmumi, saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 34. panta 1. punktu šis jautājums tika nodots CVMP, lai visā Eiropas Savienībā tiktu atrisinātas dažādu valstu reģistrētajos zāļu aprakstos (ZA) esošās nesaskaņas.

Esošajos zāļu aprakstos bijušās galvenās nesaskanīgās iedaļas ir uzskaitītas tālāk.

- Mērķa sugas
- Indikācijas
- Lietošanas daudzums
- Izdalīšanās periodi

2. Pieejamo datu iztirzājums

Mājputni

Netika iesniegti nekādi minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) dati, kas būtu konkrēti saistīti ar mērķa patogēnu izolātiem cāļiem. Farmakokinētiskajā pētījumā tika konstatēts, ka tad, ja broileri 5 dienas ar dzeramo ūdeni uzņēma *Doxycycline 50% WSP*, kura doksiciklīna hīklāta deva bija 25 mg/kg dzīvsvara dienā, pēc 6 stundām tika sasniegta stabila plazmas doksiciklīna koncentrācija 2 µg/ml. Goren, 1983¹, dati par mājputniem izdalīto patogēnu *in vitro* uzņēmību laikā no 1978. līdz 1981. gadam norādīja, ka *P. multocida* uzņēmība bija > 70%, bet *E. coli* uzņēmība pētītajā laika posmā bija mainīga no 4 līdz 34%. Pētījumā tika novērota *Doxycycline 50% WSP* lietošanas drošība 5 dienu periodā devās 0, 25 un 75 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara dienā. Netika konstatētas nekādas veselības stāvokļa novirzes no normas.

Divās literatūras atsaucēs ir ziņots, ka ar doksiciklīna koncentrāciju 50 mg/litrā dzeramā ūdens 3–5 dienu posmā varēja iedarbīgi izārstēt baktēriju *E. coli* (George, 1977²) un *E. coli* un *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³) infekciju recidīvus. Goren, 1988⁴, pētījumā, izmantojot baktērijas *E. coli* celma infekcijas recidīvus ar 1 µg/ml MIK, bija novērojama ar devu saistīta terapeitiskā iedarbība ar vidēju līdz labu ietekmi grupās, kas saņēma doksiciklīna devas no 96 līdz 196 mg/kg dzīvsvara dienā, iegūstot plazmas koncentrāciju no 1,7 līdz 3,6 µg/ml. Labas klīniskās prakses standarta lauka pētījumos 1998. gadā 5 Nīderlandes fermās tika nodrošināta izmeklēšana par

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)

Doxycycline 50% WSP iedarbību dabiskas izcelsmes kolibacilozes ārstēšanā. Šis bija nekontrolēts pētījums, un tika izslēgtas tās mājputnu mītnes, kurās *in vitro* testēšanā tika konstatēti pret doksiciklīnu neuzņēmīgi *E. coli* celmi. 3 dienu periodā lietojot dzeramo ūdeni ar doksiciklīna hiklāta devu 25 mg/kg dzīvsvara dienā, līdz terapijas beigām tika mazināta mirstība un novērstas klīniskās pazīmes visās fermās, izņemot vienu fermu. Ar šo pētījumu tika uzsvērts, ka pirms ārstēšanas ar doksiciklīnu ir svarīgi veikt uzņēmības testēšanu.

Netika sniegti nekādi dati attiecībā uz *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* un *Clostridia spp* infekcijām.

Saskaņā ar neseno 35. panta pārvērtēšanu ir pārskatīti farmakoloģiskās uzraudzības dati (periodiski atjaunināmo ziņojumu par zāļu drošumu (*PSUR*) apkopojums) par zāļu lietošanu cāļiem pēdējo 5 gadu laikā visiem ūdenī šķīstošo pulveru stiprumiem un orāli lietojamajiem šķīdumiem, kas satur doksiciklīna hiklātu, kas indicēts mājputniem un paredzēts lietošanai ar dzeramo ūdeni (EMA/V/A/047). Šajā laika posmā cāļiem nebija nevēlamu blakusparādību, tostarp nav ziņots par aizdomām par prognozētās iedarbības trūkumu.

Pieejamie dati par cāļu gaļas atliekvielu izvadīšanos apliecina 5 dienu gaļas izdalīšanās periodu pēc tam, kad cālis 5 dienas ir uzņēmis 25 mg doksiciklīna hiklāta/kg dzīvsvara dienā.

Nav sniegti dati saistībā ar citām mājputnu sugām, izņemot cāļus.

Cūkas

Tika nodrošināti literatūrā pieejamie MIK dati par klīniskos gadījumos Nīderlandē izdalītiem cūku elpceļu patogēniem (Pijpers, 1990⁵). MIK90 vērtības bija diapazonā no 0,03 µg/ml (baktērijām *Mycoplasma hyopneumoniae*) līdz 0,5 µg/ml (baktērijām *P. multocida*). Pijpers, 1990b⁶, devas noteikšanas pētījumā tika pētīta doksiciklīna profilaktiskā iedarbība barībā attiecībā uz baktērijas *Actinobacillus pleuropneumoniae* recidīvu. Šajā pētījumā tika konstatēts, ka doksiciklīna devas, kas ekvivalentas 16, 7,5 un 3,6 mg/kg dzīvsvara dienā, efektīvi novērš slimību attiecīgi 6/6, 5/6 un 1/6 cūkām. Grupā, kas tika ārstēta ar doksiciklīna devu 16 mg/kg dzīvsvara dienā, plazmas līmeņi bija no 1,28 līdz 1,83 µg/ml un pārsniedza recidīva celma MIK (1 µg/ml). Farmakokinētiskā un atlikumvielu pētījumā tika konstatēts, ka, ikdienā lietojot doksiciklīna hidrohlorīda devu 10 mg/kg dzīvsvara, 3 dienu laikā tiek sasniegta stabila doksiciklīna koncentrācija 0,4 µg/ml. Pijpers, 1990, pētījumā stabila doksiciklīna koncentrācija tika konstatēta pēc orāli veiktas iebarošanas devās 7, 13 un 26 mg/kg dzīvsvara divreiz dienā. Doksiciklīna plazmas līmeņi bija stabili robežās no 0,37 līdz 0,89 µg/ml (pie 7 mg/kg dzīvsvara), no 0,7 līdz 1,14 µg/ml (pie 13 mg/kg dzīvsvara) un no 1,62 līdz 3,18 µg/ml (pie 26 mg/kg dzīvsvara). Lai gan reģistrācijas apliecības īpašnieks šo informāciju neiesniedza, ARBAO-II⁷ projektā tika ziņots par antibakteriālas rezistences rašanos baktērijām, kas Eiropas Savienībā laikā no 2002. līdz 2004. gadam izraisīja cūku infekcijas — baktērijām *Actinobacillus pleuropneumoniae* rezistences līmeņi pret tetraciklīnu tika konstatēti no 0 līdz 46,0% un baktērijām *Strep. suis* šie līmeņi bija no 48,0 līdz 92,0%. Tika pieņemts, ka šo rezistences līmeni nevar tieši ekstrapolēt uz doksiciklīnu. Pētījumā tika novērota *Doxycycline 50% WSP* lietošanas drošība 10 dienu periodā devās 0, 10, 50 un 150 mg doksiciklīna hiklāta/kg dzīvsvara dienā. Līdz pat pieckāršas ieteicamās ārstēšanas devas panesamība bija laba.

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)

Netika iesniegti nekādi klīniskie dati, kas pamatotu *Doxycycline 50% WSP* lietošanu, ārstējot pret atrofisko rinītu vai bronhopneimoniju.

Netika iesniegti nekādi lauka pētījuma dati, kas pamatotu zāļu lietošanu cūkām.

Ir nodrošināti farmakoloģiskās uzraudzības dati (*PSUR* apkopojums) par zāļu lietošanu cūkām pēdējo piecu gadu laikā. Šajā laika posmā cūkām nebija nevēlamu blakusparādību, tostarp nav ziņots par aizdomām par prognozētās iedarbības trūkumu.

Pieejamie dati par cūkgaļas atliekvielu izvadīšanos apliecina 8 dienu gaļas izdalīšanās periodu pēc tam, kad cūkas 5 dienas ir uzņēmušas 10 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara dienā.

Teļi

Netika iesniegti nekādi MIK dati, kas būtu saistīti konkrēti ar mērķa patogēnu izolātiem teļiem. Farmakokinētiskā un atlikumvielu pētījumā tika konstatēts, ka, 5 dienas ikdienā lietojot 10 mg doksiciklīna hidrohlorīda/kg dzīvsvara, katru dienu vienreiz dienā to uzņemot ar piena aizstājēju, 2–3 dienu laikā tika sasniegta *C_{max}* vērtība ar vidējo vērtību no 2,2 līdz 2,5 µg/ml. Meijer, 1993⁸, pētījumā pēc tam, kad jaundzimušiem teļiem 5 dienas tika lietota doksiciklīna hīklāta deva 5 mg/kg dzīvsvara divreiz dienā, izmantojot piena aizstājēju, plazmas koncentrācija bija diapazonā no 1,0 līdz 2,3 µg/ml. Kremer, 1988⁹ un Hartman, 1993¹⁰ un 1994¹¹ pētījumos Nīderlandes gaļas teļiem izdalītajām baktērijām *Pasteurella spp* tika konstatēta augsta līmeņa rezistence. Pētījumā tika konstatēts, ka doksiciklīna hīklāta 50% panesamība bija laba, ja tas tika lietots ieteicamajā devā 5 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara divreiz dienā divreiz ilgāku laika posmu nekā ieteicams (10 dienas). Tomēr pieckāršas un desmitkārsas ieteicamās ārstēšanas devas lietošana nebija labi panesama, dzīvniekiem radās anoreksija, caureja un nieru mazspējas simptomi, tāpēc bija jāveic eitanāzija.

Lauka pētījumu datu apkopojumā (Van Gool, 1986¹²) bija sniegti pierādījumi par *Ronaxan P.S. 5%* (doksiciklīna hīklāta) iedarbību, 4–6 dienas lietojot to ar piena aizstājēju devā 10 mg/kg dzīvsvara dienā, lai ārstētu teļus pret pneimoniju, ko izraisījušas baktērijas *Mycoplasma* un *Past. haemolytica*. Tika uzskatīts, ka ārstēšana bija veiksmīga 98% teļu, ko ārstēja ar *Ronaxan* (n=361), salīdzinot ar 85% teļu, kas tika ārstēti ar antibakteriālajām atsaucēs zālēm (n=174). Kuttler, 1978¹³, pētījumā tika konstatēts, ka doksiciklīns efektīvi mazināja anaplazmozi teļiem ar izgrieztu liesu, kas inficējušies ar *Anaplasma marginale*.

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 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 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)

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)

Nav sniegti klīniskie vai lauka dati, kas pamatotu zāļu lietošanu, ārstējot pleiopneimoniju (*Histophilus somni*) vai bronhopneimoniju, kur iesaistītas baktērijas *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* vai *Arcanobacterium pyogenes*.

Pieejamie dati par teļa gaļas atliekvielu izvadīšanos apliecina 7 dienu gaļas izdalīšanās periodu pēc tam, kad teļi 5 dienas ir uzņēmuši 5 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara divreiz dienā.

Ir nodrošināti farmakoloģiskās uzraudzības dati (*PSUR* apkopojums) par zāļu lietošanu teļiem pēdējo piecu gadu laikā. Šajā laika posmā teļiem nebija nevēlamu blakusparādību, tostarp nav ziņots par aizdomām par prognozētās iedarbības trūkumu.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ieguvumu novērtējums

Cāļi

Tā kā nav sniegti dati par citiem mājputniem, izņemot cāļus, tika pieņemta vienošanās, ka mērķa sugas jāierobežo kā „cāļi” visās dalībvalstīs, kur šīs zāles ir reģistrētas vai tiek gaidīts reģistrācijas apstiprinājums. Saskaņā ar neseno 35. panta pārvērtēšanu visiem ūdenī šķīstošo pulveru stiprumiem un orāli lietojamajiem šķīdumiem, kas satur doksiciklīna hīklātu, kurš indicēts mājputniem un paredzēts lietošanai ar dzeramo ūdeni (EMA/V/A/047), var tikt sniegta piekrišana šādām indikācijām:

- elpceļu infekcijas, ko izraisījušas baktērijas *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* un *Bordetella avium*;
- enterīts, ko izraisījušas baktērijas *Clostridium perfringens* un *Clostridium colinum*.

Noteiktu indikāciju dati bija iztrūkstoši, taču laikā, kad tika veikta pārvērtēšana saskaņā ar 35. pantu, nebija dokumentālu pierādījumu attiecībā uz aizdomām par doksiciklīna zāļu plānotās iedarbības trūkumu cāļiem. Tā kā nebija datu, kas pamatotu devas režīmu citām infekcijām, izņemot kolibacilozi, visām indikācijām var pieņemt saskaņoto devas režīmu 25 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara 3 līdz 5 dienu periodā, jo šis ir lielākais devas diapazons, kas ticis lietots, neapdraudot drošību.

Dati par atliekvielu izvadīšanos cāļiem apliecina 5 dienu gaļas izdalīšanās periodu pēc tam, kad cāļi 5 dienas ir uzņēmis 25 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara dienā.

Cūkas

Tā kā cūkas ir minētas kā mērķa suga visos pašreizējos ZA (izņemot zālēm Nīderlandē), tika pieņemta vienošanās, ka saskaņotajā zāļu aprakstā kā mērķa sugas var pieņemt „cūkas”. Dalībvalstu pieņemtajos lēmumos nebija lielu neatbilstību tālāk uzskaitītajās indikācijās.

- *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica* izraisīts atrofiskais rinīts
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* un *Mycoplasma hyorhinis* izraisīta bronhopneimonija
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisīta pleiopneimonija

Lai pamatotu zāļu lietošanu, cūkas ārstējot pret *A. pleuropneumoniae* izraisītu pleiopneimoniju, tika sniegti tikai ierobežoti klīniskie dati, un nebija nekādu klīnisko datu, kas pamatotu doksiciklīna lietošanu, cūkas ārstējot pret atrofisko rinītu vai bronhopneimoniju. Dalībvalstīm nebija skaidru neatbilstību attiecībā uz devu režīmu, 3–5 dienu posmā lietojot 10 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara. Lai gan iesniegtie dati lika piejaut iespēju, ka šāda deva nav optimāla, un literatūrā ir

pieejami jauni pierādījumi par cūku elpceļu patogēnu rezistences veidošanos attiecībā uz tetraciklīniem, nebija skaidru pierādījumu, kas varētu pamatot devas/indikāciju pārskatīšanu. PSUR datu apkopojums norādīja, ka nav drošības problēmu vai aizdomu par prognozētās iedarbības trūkumu attiecībā uz šo indikāciju vai devas lietošanas ilgumu.

Dati par atliekvielu izvadīšanos cūkām apliecina 8 dienu gaļas izdalīšanās periodu pēc tam, kad cūkas 5 dienas ir uzņēmušas 10 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara dienā.

Teļi

Teļi ir minēti kā mērķa sugas visos pašreizējos ZA (izņemot zālēm Nīderlandē). Tika pieņemta vienošanās, ka saskaņotajā zāļu aprakstā kā mērķa sugas konkrētāk ir jānorāda „jaundzimuši teļi”. Dalībvalstu pieņemtajos lēmumos nebija neatbilstību tālāk uzskaitītajās indikācijās.

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* un *Mycoplasma spp* izraisīta bronhopneimonija un pleiopneimonija

Noteikti lauka dati tika iesniegti, pamatojot zāļu lietošanu, lai teļus ārstētu pret *Mycoplasma* un *P. haemolytica* izraisītu pneimoniju, bet nebija klīnisko vai lauka datu, kas pamatotu zāļu lietošanu, lai ārstētu pret pleiopneimoniju (*H. somni*) vai bronhopneimoniju, kurā iesaistītas baktērijas *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* vai *A. pyogenes*. PSUR datu apkopojumā bija norādīts, ka nav drošības problēmu vai aizdomu par prognozētās iedarbības trūkumu attiecībā uz šīs indikācijas vai devas lietošanas ilgumu. Ņemot vērā visus faktorus, nebija pietiekamu pierādījumu, kas attaisnotu devas intensitātes vai režīma izmaiņas.

Dati par atliekvielu izvadīšanos teļiem apliecina 7 dienu gaļas izdalīšanās periodu pēc tam, kad teļi 5 dienas ir uzņēmuši 5 mg doksiciklīna hīklāta/kg dzīvsvara divreiz dienā.

Riska novērtējums

Saskaņā ar PVO 2007. gada kritērijiem doksiciklīns ir uzskaitīts kā „ļoti svarīga antibakteriāla” cilvēku lietošanai paredzēta antibiotika un „izšķiroši svarīga” veterinārai lietošanai paredzēta antibiotika. Medicīnā doksiciklīna lietošanu var izvēlēties, lai ārstētu primāro baktēriju infekciju (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) un bakteriālo superinfekciju (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*) izraisītu akūtu traheobronhītu, akūtu bronhītu un akūtu bronholītu. Lai gan zoonozes aģentu un rezistentu gēnu horizontālās nodošanas daudzums starp dažādu dzīvnieku un cilvēku baktērijām *in vivo* ir ārkārtīgi sarežģīts, ar pārtikas saindēšanos saņemtie, tieši, kā arī vides nodotie rezistentie mikroorganismi (rezistentie faktori) ir jāuzskata par risku, kas saistīts ar šo zāļu lietošanu (F. J. Angulo et al., 2004)¹⁴. Saskaņā ar 35. pantu veiktajā pārvērtēšanā par ūdenī šķīstošiem pulveriem un orāli lietojamiem doksiciklīna hīklātu saturošiem šķīdumiem tika konstatēts, ka cāļiem izdalītās baktērijas *E. coli* bija ļoti izturīgas pret tetraciklīniem (De Jong et al, 2009)¹⁵. Arī cūku elpceļu patogēniem ir dokumentēta laba izturība pret tetraciklīniem (pētījums ARBAO-II, 2008)⁷. Lai nodrošinātu efektīvu un drošu zāļu lietošanu, ir nepieciešama piemērota indikāciju definīcija, sniedzot zāļu lietotājiem skaidru informāciju par gaidāmo efektivitāti, kopā ar indikācijām piemērotu dozēšanu.

Tā kā klīnisko datu pamatojumam dokumentācijā sniegtie dati par teļiem attiecas tikai uz jaundzimušiem teļiem, bet dažiem dokumentācijā sniegtajiem pētījumiem nav skaidras informācijas par teļu kļūšanu par atgremotājdzīvniekiem, un ņemot vērā galveno farmakokinētisko

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

parametru izmaiņas pēc i.v. lietošanas jaundzimušiem teļiem (kas vēl nav atgremotājdzīvnieki) un teļiem — atgremotājdzīvniekiem, kā arī faktu, ka nav skaidras drošības robežas, kas ļautu pārskatīt ikdienas devu teļiem, kā mērķa sugas ir skaidri jānorāda jaundzimuši teļi.

Cāļiem, cūkām un teļiem nav ierosinātas devu režīma izmaiņas, līdz ar to nepalielinās apjoms, kādā vide ir pakļauta doksiciklīna iedarbībai. Lietojot zāles paredzētajā veidā, nevajadzētu rasties apkārtējās vides riskam.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

ZA 4.5. iedaļā ir iekļauti *CVMP* ieteiktie rezistences veidošanās ierobežošanai paredzētie piesardzības pasākumi, kas noteikti pēc pārvērtēšanas saskaņā ar 35. pantu. Šie brīdinājumi ir paplašināti, lai ņemtu vērā cūkās un teļos izdalīto baktēriju rezistenci pret tetraciklīniem. ZA ir iekļauta vispārēja papildinformācija par mehānismiem, kā darbojas rezistence pret tetraciklīniem.

Lai palīdzētu nodrošināt lietotājiem optimālu biopieejamību, ZA 4.8. iedaļā ir iekļauts brīdinājums par doksiciklīna potenciālu veidot katjonu helātus.

Ja cāļiem 5 dienas tiek lietota deva 25 mg doksiciklīna hiklāta/kg dzīvsv. dienā; cūkām 5 dienas tiek lietota deva 10 mg doksiciklīna hiklāta/kg dzīvsv. dienā; un teļiem 5 dienas tiek lietota deva 5 mg doksiciklīna hiklāta/kg dzīvsv. divreiz dienā; attiecīgi 5, 8 un 7 dienu gaļas izdalīšanās periodi patērētājiem nodrošina nekaitīgumu.

Lai nodrošinātu, ka zāles tiek izmantotas tikai jauniem teļiem pirms tam, kad teļi kļūst par atgremotājdzīvniekiem, ir atjauninātas mērķa sugas, to klāstā ietverot tikai „jaundzimušus teļus”.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums

Ir skaidrs, ka pieejami tikai ierobežoti zinātniskie dati, kas pamatotu daudzas zāļu lietošanai ierosinātās indikācijas, tomēr to varētu uzskatīt par „vispārpieņemtu lietojumu”.

Turklāt nav farmakoloģiskās uzraudzības sniegtu pierādījumu par nopietna riska draudiem saistībā ar pašreizējiem dozēšanas režīmiem cāļiem, cūkām vai jaundzimušiem teļiem, tāpēc tos var saglabāt nemainītus.

Ņemot vērā esošo datu nepilnības, ir noteiktas precīzākas indikācijas un pastiprināti ZA brīdinājumi un padomi saistībā ar antibakteriālo rezistenci.

Galīgais secinājums par zāļu lietošanas ieguvumu un riska attiecību joprojām ir pozitīvs.

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas izmaiņām

Ņemot vērā to, ka:

- *CVMP* ņēma vērā, ka pārvērtēšanas procedūras mērķis bija zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņošana;
- *CVMP* pārskatīja reģistrācijas īpašnieka ierosināto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju un ņēma vērā vispārējos iesniegtos datus;

CVMP ir ieteikusi veikt izmaiņas *Doxycycline 50% WSP* un sinonīmisko nosaukumu (skat. *I pielikumu*) zāļu reģistrācijas apliecībās attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju.

III pielikums

Zāļu apraksts un tiešais iesaiņojums

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā gramā:

Aktīvā viela:

Doksiciklīna hīklāts: 500 mg
(ekvivalents 433 mg doksiciklīna)

Palīgviela:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris perorāla šķīduma pagatavošanai.

Viegli iedzeltens pulveris.

4. KLĪNISKIE DATI

4.1 Mērķsugas

Teļi, sivēni, cāļi.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Pret doksiciklīnu jutīgu mikroorganismu izraisītu elpošanas trakta un gremošanas trakta infekciju ārstēšana.

Teļi:

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* un *Mycoplasma spp.* izraisīta bronhopneimonija un pleiopneimonija

Sivēni:

- *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica* izraisīts atopisks rinīts;
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* un *Mycoplasma hyorhinis* izraisīta bronhopneimonija;
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisīta pleiopneimonija.

Cāļi:

- *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* un *Bordetella avium* izraisītas elpošanas trakta infekcijas;
- *Clostridium perfringens* un *Clostridium colinum* izraisīts enterīts.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot, ja konstatēta hipersensitivitāte pret tetraciklīniem vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot dzīvniekiem ar smagu aknu vai nieru mazspēju.

4.4 Īpaši brīdinājumi

Nav.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Sakarā ar baktēriju jutības pret doksiciklīnu mainīgumu (laika, ģeogrāfisko) no slimajiem dzīvniekiem ļoti ieteicams paņemt bakterioloģiskos paraugus un pārbaudīt mikroorganismu jutīgumu.

Ir dokumentēta no cāļiem izolētas *E.coli* augsta rezistence pret tetraciklīniem. Tādēļ *E.coli* izraisītu infekciju ārstēšanai šīs zāles drīkst lietot tikai pēc jutīguma testu veikšanas. Tāpat arī ziņots par cūku patogēno organismu (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) teļu patogēno organismu (*Pasteurella spp*) rezistenci pret tetraciklīniem dažās ES valstīs.

Tā kā nav iespējams izskaust mērķa patogēnos organismus, medikamentu lietošana jāpavieno ar labu ārstēšanas praksi, piemēram, labu higiēnu, pareizu vēdināšanu un nepārbarošanu.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai
Strādājot ar šīs zāles, jāizvairās no to saskares ar ādu un ieelpošanas, ņemot vērā sensibilizācijas un kontaktdermatīta risku. Tādēļ jālieto cimdi un putekļu maska.

4.6 Nevēlamās reakcijas (biežums un bīstamība)

Nav zināmas.

4.7 Lietošana grūsnības un laktācijas laikā

Grūsnība un laktācija:

Sakarā ar doksiciklīna izgulsnēšanos jaunos kaulaudos šo zāļu lietošanu grūsnības un laktācijas laikā jāierobežo.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nelietot kopā ar baktericīdām antibiotikām, piemēram, penicilīniem un cefalosporīniem. Tetraciklīni var helāta gredzenam piesaistīt katjonus (piem., Mg, Mn, Fe un Al), kā rezultātā var samazināties to biopieejamība.

4.9 Devas un lietošanas veids

Lietošanai perorāli piena aizvietotājā un/vai dzeramajā ūdenī.

Teļi:	10 mg doksiciklīna hīklāta / ķermeņa masas kg / dienā, kas atbilst 20 mg zāļu uz ķermeņa masas kg, 3-5 dienas pēc kārtas, sadalot divās lietošanas reizēs.
Sivēni:	10 mg doksiciklīna hīklāta / ķermeņa masas kg / dienā, kas atbilst 20 mg zāļu uz ķermeņa masas kg, 3-5 dienas pēc kārtas.
Cāļi:	25 mg doksiciklīna hīklāta / ķermeņa masas kg / dienā, kas atbilst 50 mg zāļu uz ķermeņa masas kg, 3-5 dienas pēc kārtas.

Lietojot dzeramajā ūdenī, zāļu reālo dienas devu jāparēķina, baltoties uz ieteicamo devu un ārstējamo dzīvnieku skaita un masas saskaņā ar šādu formulu:

$$\frac{\text{mg zāļu} / \text{ķermeņa masas kg} / \text{dienā}}{\text{Vidējais ūdens patēriņš (litros) uz dzīvnieku}} \times \frac{\text{Ārstējamo dzīvnieku vidējā ķermeņa masa (kg)}}{\text{dzeramā ūdens}} = \dots \text{ mg zāļu uz litru dzeramā ūdens}$$

Lai aprēķinātu pareizo devu, ķermeņa masa jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Ārstnieciskā ūdens izdzertais daudzums ir atkarīgs no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Lai iegūtu pareizu devu, var būt nepieciešams pielāgot dzeramā ūdens koncentrāciju.

Lietojot daļu iepakojuma, ieteicams izmantot atbilstoši kalibrētu svēršanas aprīkojumu. Ikdienas devu jāpievieno tādām dzeramā ūdens daudzuma, lai viss zāļu daudzums tiktu izdzerts 24 stundu laikā.

Ārstniecisko dzeramo ūdeni no jauna jāpagatavo ik pēc 24 stundām. Ieteicams pagatavot koncentrētu sagataves šķīdumu – apmēram 100 gramus zāļu uz litru dzeramā ūdens – un pēc nepieciešamības to atšķaidīt līdz terapeitiskai koncentrācijai. Koncentrēto šķīdumu alternatīvi var izmantot proporcionālā ārstnieciskā ūdens daudzumā.

Ārstniecisko piena aizvietošanu jālieto uzreiz pēc sagatavošanas.

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Teļiem pēc vienas vai vairāku devu lietošanas var attīstīties akūta, reizēm letāla miokarda deģenerācija. Tā kā vairākumā gadījumu tā radās no pārdozēšanas, ir svarīgi pareizi izmērīt devu.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Gaļai un subproduktiem:

Teļiem: 7 dienas

Sivēniem: 8 dienas

Cāļiem: 5 dienas

Aizliegts lietot dējējputniem, no kuriem iegūst olas cilvēku uzturam.

Aizliegts lietot laktējošiem dzīvniekiem, kuru pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretmikrobu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tetraciklīni

ATĶ vet kods: QJ01AA02

5.1 Framakodinamiskās īpašības

Doksiciklīns ir plaša spektra antibiotika. Tā nomāc baktēriju olbaltumvielas sintēzi šūnā, piesaistoties 60-S ribosomas apakšvienībām. Tas traucē aminoacil-tRNS piesaistīties mRNS ribosomas kompleksa piesaistes vietai un novērš aminoskābju pievienošanu, kas nepieciešama peptīda ķēžu pagarināšanai.

Doksiciklīns nomāc baktērijas, mikoplazmas, hlamīdijas, riketsijas un noteiktus protozojus.

Kopumā ziņots par četriem mikroorganismu iegūtiem rezistences mehānismiem pret tetraciklīniem. Samazināta tetraciklīnu uzkrāšanās (samazināta baktēriju šūnas sienas caurlaidība un aktīva izplūšana), baktēriju ribosomas olbaltumvielu aizsardzība, antibiotikas enzimatiska inaktivācija un rRNS mutācijas (kas traucē tetraciklīna piesaisti ribosomai). Rezistence pret tetraciklīniem parasti tiek iegūta ar plazmīdu vai citu mobilu elementu (piem., radniecisko transposonu) palīdzību. Ir aprakstīta arī krusteniskā rezistence starp tetraciklīniem. Pateicoties lielākai šķīdībai lipīdos un spējai šķērsot šūnu membrānas (salīdzinot ar tetraciklīnu), doksiciklīns saglabā noteiktu efektivitātes pakāpi cīņā pret mikroorganismiem ar iegūtu rezistenci pret tetraciklīniem.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Doksiciklīns ātri un gandrīz pilnībā absorbējas no zarnām. Reālo doksiciklīna uzsūkšanos neietekmē barības esamība zarnās. Doksiciklīna sadalījums un iekļūšana lielākā daļā ķermeņa audu ir laba. Pēc uzsūkšanās tetraciklīni tiek ar grūtībām pārstrādāti. Pretēji citiem tetraciklīniem doksiciklīns galvenokārt izdalās ar fēcēm.

Teļi

Konstatēts, ka pēc 10 mg/kg/dienā uzņemšanas 5 dienu laikā eliminācijas pusperiods ir robežās no 15 līdz 28 stundām. Doksiciklīna līmenis plazmā sasniedz vidēji 2,2 līdz 2,5 µg/ml.

Sivēni

Zāles lietojot dzeramajā ūdenī, cūkām netika konstatēta doksiciklīna uzkrāšanās plazmā. Tika konstatēts, ka vidējā koncentrācija plazmā, 3 dienas lietojot vidēji 10 mg/kg, ir $0,44 \pm 0,12$ µg/ml.

Mājputni

Lietojojot 25 mg/kg 5 dienas, stabila koncentrācija plazmā $2,05 \pm 0,47$ µg/ml tika sasniegta 6 stundu laikā pēc zaļu uzņemšanas, un tā bija robežās no 1,28 līdz 2,18 µg/ml.

6. FARMACEITISKIE DATI

6.1 Palīgvielu saraksts

Citronskābe
Laktoze

6.2 Nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst maisīt kopā ar citām veterinārajām zālēm.

6.3 Derīgums

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 36 mēneši.
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.
Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar dzeramo ūdeni: 24 stundas.
Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar piena aizvietošanu: jāizlieto nekavējoties.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Neatdzēsēt vai nesasaldēt.
Sargāt no sasaldēšanas.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Balta 1000 g polipropilēna tvertne ar zema blīvuma polietilēna vāku.

6.6 Īpaši norādījumi rīcībai ar neizlietotām veterinārām zālēm vai to atkritumiem, kas paliek pēc to lietošanas

Jebkuras neizlietotās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālo normatīvo aktu prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij

TIRDZNICĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Nav noteikti.

MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PP tvertne

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij

2. AKTĪVO UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Doksiciklīna hīklāts 500 mg/g
(ekvivalents doksiciklīnam 433 mg/g)

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris perorāla šķīduma pagatavošanai.

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

1 kg.

5. MĒRĶSUGAS

Teļi, sivēni, cāļi

6. INDIKĀCIJA(S)

Pret doksiciklīnu jutīgu mikroorganismu izraisītu elpošanas trakta un gremošanas trakta infekciju ārstēšana.

Teļi:

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* un *Mycoplasma spp.* izraisīta bronhopneimonija un pleiopneimonija

Sivēni:

- *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica* izraisīts atopisks rinīts;

- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* un *Mycoplasma hyorhinis* izraisīta bronhopneimonija;

- *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisīta pleiopneimonija.

Cāļi:

- *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* un *Bordetella avium* izraisītas elpošanas trakta infekcijas;

- *Clostridium perfringens* un *Clostridium colinum* izraisīts enterīts.

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorāla lietošana, pēc atšķaidīšanas dzeramajā ūdenī/piena aizvietotājā.

Pirms lietošanas skatīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Gaļai un subproduktiem:

Teļiem: 7 dienas

Sivēniem: 8 dienas

Cāļiem: 5 dienas

Aizliegts lietot dējējputniem, no kuriem iegūst olas cilvēku uzturam.

Aizliegts lietot laktējošiem dzīvniekiem, kuru pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas skatīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz <<exp: mēnesis/gads>>

Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar dzeramo ūdeni: 24 stundas.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar piena aizvietošanu: jāizlieto nekavējoties.

Pēc atvēršanas, izlietot līdz:

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neatdzēsēt vai nesasaldēt.

Sargāt no sasaldēšanas.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, JA TĀDI IR

Jebkuras neizlietotās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālo normatīvo aktu prasībām.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, ja piemērojami

Lietošanai dzīvniekiem - recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Dopharma Research B.V.

Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nīderlande

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija <<partijnummer>>

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības turētājs:

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

Zāļu sērijas ražotājs:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nīderlande

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij

3. ZIŅOJUMS PAR AKTĪVO(-AJĀM) VIELU(-ĀM) UN CITĀM SASTĀVDAĻĀM

Aktīvā viela:

Doksiciklīna hiklāts 500 mg/g
(ekvivalents doksiciklīnam 433 mg/g)

Viegli iedzeltens pulveris.

4. INDIKĀCIJA

Pret doksiciklīnu jutīgu mikroorganismu izraisītu elpošanas trakta un gremošanas trakta infekciju ārstēšana.

Teļi:

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* un *Mycoplasma spp.* izraisīta bronhopneimonija un pleiopneimonija

Sivēni:

- *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica* izraisīts atopisks rinīts;
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* un *Mycoplasma hyorhinis* izraisīta bronhopneimonija;
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisīta pleiopneimonija.

Cāļi:

- *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* un *Bordetella avium* izraisītas elpošanas trakta infekcijas;
- *Clostridium perfringens* un *Clostridium colinum* izraisīts enterīts.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot, ja konstatēta hipersensitivitāte pret tetraciklīniem vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot dzīvniekiem ar smagu aknu vai nieru mazspēju.

6. NEVĒLAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Nav zināmas.

Ja rodas nopietnas blakusparādības vai citas parādības, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu informēties par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶSUGAS

Teļi, sivēni, cāļi

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN PAŅĒMIENA

Teļi:	10 mg doksiciklīna hīklāta / ķermeņa masas kg / dienā, kas atbilst 20 mg zāļu uz ķermeņa masas kg, 3-5 dienas pēc kārtas, sadalot divās lietošanas reizēs.
Sivēni:	10 mg doksiciklīna hīklāta / ķermeņa masas kg / dienā, kas atbilst 20 mg zāļu uz ķermeņa masas kg, 3-5 dienas pēc kārtas.
Cāļi:	25 mg doksiciklīna hīklāta / ķermeņa masas kg / dienā, kas atbilst 50 mg zāļu uz ķermeņa masas kg, 3-5 dienas pēc kārtas.

Lietošanai perorāli piena aizvietotājā un/vai dzeramajā ūdenī.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Lietojot dzeramajā ūdenī, zāļu reālo dienas devu jāparēķina, baltoties uz ieteicamo devu un ārstējamo dzīvnieku skaita un masas saskaņā ar šādu formulu:

$$\frac{\text{mg zāļu / ķermeņa masas kg / dienā}}{\text{Vidējais ūdens patēriņš (litros) uz dzīvnieku}} \times \frac{\text{Ārstējamo dzīvnieku vidējā ķermeņa masa (kg)}}{\text{dzeramā ūdens}} = \dots \text{ mg zāļu uz litru dzeramā ūdens}$$

Lai aprēķinātu pareizo devu, ķermeņa masa jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Ārstnieciskā ūdens izdzertais daudzums ir atkarīgs no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Lai iegūtu pareizu devu, var būt nepieciešams pielāgot dzeramā ūdens koncentrāciju.

Lietojot daļu iepakojuma, ieteicams izmantot atbilstoši kalibrētu svēršanas aprīkojumu. Ikdienas devu jāpievieno tādām dzeramā ūdens daudzuma, lai viss zāļu daudzums tiktu izdzerts 24 stundu laikā.

Ārstniecisko dzeramo ūdeni no jauna jāpagatavo ik pēc 24 stundām. Ieteicams pagatavot koncentrētu sagataves šķīdumu – apmēram 100 gramus zāļu uz litru dzeramā ūdens – un pēc nepieciešamības to atšķaidīt līdz terapeitiskai koncentrācijai. Koncentrēto šķīdumu alternatīvi var izmantot proporcionālā ārstnieciskā ūdens daudzumā.

Ārstniecisko piena aizvietotāju jālieto uzreiz pēc sagatavošanas.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Gaļai un subproduktiem:

Teļiem: 7 dienas

Sivēniem: 8 dienas

Cāļiem: 5 dienas

Aizliegts lietot dējējputniem, no kuriem iegūst olas cilvēku uzturam.

Aizliegts lietot laktējošiem dzīvniekiem, kuru pienu paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā!

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Sargāt no sasalšanas.

Nelietot, ja beidzies derīguma termiņš, kurš norādīts marķējumā pēc exp.

Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar dzeramo ūdeni: 24 stundas.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar piena aizvietotāju: jāizlieto nekavējoties.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Sakarā ar baktēriju jutības pret doksiciklīnu mainīgumu (laika, ģeogrāfisko) no slimajiem dzīvniekiem ļoti ieteicams paņemt bakterioloģiskos paraugus un pārbaudīt mikroorganismu jutīgumu.

Ir dokumentēta no cāļiem izolētas *E.coli* augsta rezistence pret tetraciklīniem. Tādēļ *E.coli* izraisītu infekciju ārstēšanai šīs zāles drīkst lietot tikai pēc jutīguma testu veikšanas. Tāpat arī ziņots par cūku patogēno organismu (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) teļu patogēno organismu (*Pasteurella spp*) rezistenci pret tetraciklīniem dažās ES valstīs.

Tā kā nav iespējams izskaust mērķa patogēnos organismus, medikamentu lietošana jāpavieno ar labu ārstēšanas praksi, piemēram, labu higiēnu, pareizu vēdināšanu un nepārbarošanu.

Brīdinājumi lietotājam

Strādājot ar šīs zāles, jāizvairās no to saskares ar ādu un ieelpošanas, ņemot vērā sensibilizācijas un kontaktdermatīta risku. Tādēļ jālieto cimdi un putekļu maska.

Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Sakarā ar doksiciklīna izgulsnēšanos jaunos kaulaudos šo zāļu lietošanu grūsnības un laktācijas laikā jāierobežo.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nelietot kopā ar baktericīdām antibiotikām, piemēram, penicilīniem un cefalosporīniem.

Tetraciklīni var helāta gredzenam piesaistīt katjonus (piem., Mg, Mn, Fe un Al), kā rezultātā var samazināties to biopieejamība.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Teļiem pēc vienas vai vairāku devu lietošanas var attīstīties akūta, reizēm letāla miokarda deģenerācija. Tā kā vairākumā gadījumu tā radās no pārdozēšanas, ir svarīgi pareizi izmērīt devu.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, JA TĀDI IR

Jebkuras neizlietotās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālo normatīvo aktu prasībām.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS PAMĀCĪBA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij

15. CITA INFORMĀCIJA

Jāaizpilda atbilstoši konkrētai valstij