

Príloha I

Názov, lieková forma, sila lieku, druhy zvierat, spôsob podávania a žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh

| Členský štát EÚ/EHP | Držiteľ povolenia na uviedenie na trh | Vymyslený názov lieku | INN Sila | Lieková forma | Druh zvieratá |
|------------------------|---|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--|
| | Meno & adresa | | | | |
| Belgicko | Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Doxycycline 50% Dopharma | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Vodou rozpustný prášok | Teľce (ciciaky), ošípané Non-vajcia, ktorým sa hydiny |
| Bulharsko | Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Doxycycline 50% WSP | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Vodou rozpustný prášok | Teľatá, ošípané, hydinu |
| Dánsko | Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Doxylin Vet. | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Vodou rozpustný prášok | Ošípané |
| Grécko | Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Doxycycline 50% Dopharma | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Vodou rozpustný prášok | Kurčiat (brojlerov), teľatá, ošípané |
| Maďarsko | Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Doxycycline 50% WSP | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Prášok na perorálny roztok | Teľatá, ošípané, kurčiat |
| Litva | Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Doxycycline 50% | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Prášok na perorálny roztok | Teľatá, ošípané, hydinu |

| | | | | | |
|-------------|---|---------------------|---------------------------------|------------------------------------|---|
| Holandsko | Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Doxycycline 50% WSP | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Prášok na podanie v pitnej vode | Non-vajcia, ktorým sa kurčatá |
| Poľsko | Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | DoxyMed 50 | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Vodou rozpustný prášok | Teľatá, kurčiat, ošípané |
| Portugalsko | Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Vetadoxi 50 | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Vodou rozpustný prášok | Hovädzí dobytok (teľatá), ošípané, vtákov |
| Rumunsko | Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLANDSKO | Doxycycline 50% WSP | Doxycycline hyclate 500 mg/g | Vodou rozpustný prášok | Hydinu (nie je povolené používať liek u nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu), teľatá, ošípané |

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomnej informácii pre používateľov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Doxycycline 50 % WSP a súvisiace názvy (*pozri prílohu I*)

1. Úvod

Doxycycline 50 % WSP a súvisiace názvy je prášok na použitie v pitnej vode obsahujúci účinnú látku doxycyklín hyklát v dávke 500 mg/g. Doxycyklín je polosyntetické tetracyklínové antibiotikum. Tetracyklíny majú širokospektrálny účinok a inhibujú grampozitívne a gramnegatívne baktérie, *mykoplazmy*, *chlamýdie*, *riketsie* a niektoré *prvoky*.

V dôsledku rozdielnych vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov v súvislosti s povolením lieku Doxycycline 50 % WSP a súvisiace názvy bola táto otázka predložená výboru CVMP v súlade s článkom 34 ods. 1 smernice 2001/82/ES, aby sa vyriešili nezhody medzi vnútroštátne povolenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku v celej Európskej únii.

Hlavnú časť nezhôd v existujúcich súhrnoch charakteristických vlastností lieku tvoria:

- cieľové druhy,
- indikácie,
- podávané množstvá,
- ochranné lehoty.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Hydina

Neboli predložené žiadne údaje o minimálnej inhibičnej koncentrácii (MIC), ktoré sa týkajú najmä izolátov z cieľových patogénov kurčiat. V jednej farmakokinetickej štúdii sa preukázalo, že keď sa liek Doxycycline 50 % WSP podával v pitnej vode brojlerom v dávke 25 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní, po 6 hodinách sa dosiahla plazmatická koncentrácia doxycyklínu v rovnovážnom stave 2 µg/ml. Z údajov Gorena (1983)¹ o citlivosti patogénov *in vitro* izolovaných z hydiny v rokoch 1978 až 1981 vyplýva, že citlivosť mikroorganizmu *P. multocida* je > 70 %, ale citlivosť mikroorganizmu *E. coli* v skúmanom období bola od 4 do 34 %. Jedna štúdia skúmala bezpečnosť lieku Doxycycline 50 % WSP podávaného v dávkach 0, 25 a 75 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní. Nezistili sa žiadne zdravotné abnormality.

Dva odkazy na literatúru uvádzajú, že doxycyklín v dávke 50 mg na liter pitnej vody podávaný 3 – 5 dní bol účinný pri liečbe závažných infekcií zapríčinených mikroorganizmami *E. coli* (George, 1977²) a *E. coli* a *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). V štúdii Gorena (1988)⁴, v ktorej sa liečila závažná infekcia zapríčinená kmeňom *E. coli* s minimálnou inhibičnou koncentráciou 1 µg/ml, sa dokázal terapeutický účinok v závislosti od dávky, a v skupinách užívajúcich doxycyklín v dávke 96 až 196 mg/kg telesnej hmotnosti/deň sa pozoroval stredný až dobrý účinok a dosiahla sa plazmatická koncentrácia 1,7 až 3,6 µg/ml. Bola predložená terénna štúdia skúmajúca normy

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

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

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

⁴ Goren a kol.: Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers. The Vet Quarterly, 10, s. 48 – 52 (1988).

správnej klinickej praxe, v ktorej sa skúmala účinnosť lieku Doxycycline 50 % WSP pri liečbe prirodzene sa vyskytujúcej kolibacilózy na 5 farmách v Holandsku v roku 1998. Bola to nekontrolovaná štúdia a hydinárske farmy, na ktorých sa zistili kmene *E. Coli* necitlivé na doxycyklín pri testovaní *in vitro*, boli vylúčené. Dávka doxycyklín hyklátu 25 mg/kg telesnej hmotnosti/deň v pitnej vode podávaná počas 3 dní viedla na konci liečby k zníženej mortalite a k ústupu klinických príznakov na všetkých farmách okrem jednej. Táto štúdia zdôraznila význam testovania citlivosti pred začiatkom doxycyklínovej liečby.

Pokiaľ ide o infekcie zapríčinené mikroorganizmami *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* a druhom *Clostridia*, neboli predložené žiadne údaje.

Pri nedávnom predložení podnetu podľa článku 35 pre všetky sily práškov rozpustných vo vode a perorálne roztoky obsahujúce doxycyklín hyklát indikovaný na použitie v prípade hydiny a určený na podávanie v pitnej vode sa skúmali údaje dohľadu nad liekmi (súhrn správ o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR)) o použití lieku v prípade kurčiat za posledných 5 rokov (EMA/V/A/047). Počas tohto obdobia sa v prípade kurčiat nepozorovali žiadne nežiaduce udalosti vrátane hlásení o podozrení na nedostatočnú predpokladanú účinnosť.

Dostupné údaje o vyčerpaní rezíduí v kuracom mäse podporujú ochrannú lehotu pre mäso 5 dní, keď sa kurčatám podáva dávka 25 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní.

V súvislosti s inými druhmi hydiny ako sú kurčatá neboli predložené žiadne údaje.

Ošípané

Boli predložené údaje z literatúry o minimálnej inhibičnej koncentrácii pre patogény v dýchacích cestách ošípaných izolovaných z klinických prípadov v Holandsku (Pijpers, 1990⁵). Hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie pre 90 % testovaných kmeňov boli od 0,03 µg/ml pre mikroorganizmus *Mycoplasma hyopneumoniae* do 0,5 µg/ml pre mikroorganizmus *P. multocida*. Jedna štúdia skúmajúca dávkovanie, ktorú uskutočnil Pijpers (1990)⁶, skúmala preventívny účinok doxycyklínu, podávaného v krmive, proti závažnej infekcii v dôsledku mikroorganizmu *Actinobacillus pleuropneumoniae*. V tejto štúdii boli pri prevencii ochorenia účinné dávky doxycyklínu zodpovedajúce dávke 16 mg/kg telesnej hmotnosti/deň v prípade 6 zo 6 ošípaných, 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň v prípade 5 zo 6 ošípaných a 3,6 mg/kg telesnej hmotnosti/deň v prípade 1 zo 6 ošípaných. V skupine liečenej doxycyklínom v dávke 16 mg/kg telesnej hmotnosti/deň bola plazmatická hladina od 1,28 do 1,83 µg/ml, pričom sa prekročila minimálna inhibičná koncentrácia zapríčiňujúceho kmeňa (1 µg/ml). V jednej štúdii farmakokinetiky a rezídua sa preukázalo, že pri dennej dávke 10 mg doxycyklín hydrochloridu/kg telesnej hmotnosti doxycyklín dosiahol do 3 dní koncentráciu v rovnovážnom stave 0,4 µg/ml. Pijpers (1990) stanovil koncentráciu doxycyklínu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní v krmive v dávkach 7, 13 a 26 mg/kg/telesnej hmotnosti dvakrát denne. Plazmatická hladina doxycyklínu v rovnovážnom stave bola od 0,37 do 0,89 µg/ml (pri dávke 7 mg/kg telesnej hmotnosti), od 0,7 do 1,14 µg/ml (pri dávke 13 mg/kg telesnej hmotnosti) a od 1,62 do 3,18 µg/ml (pri dávke 26 mg/kg telesnej hmotnosti). Informácie z projektu ARBAO-II⁷ uvádzajúceho výskyt antimikrobiálnej rezistencie baktérií, ktoré zapríčinili infekcie ošípaných v Európskej únii v rokoch 2002 – 2004, hoci ich

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

⁶ Pijpers, A.: Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs. Feed Medication with Tetracyclines in Pigs. s. 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).

nepredložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, dokázali úroveň rezistencie voči tetracyklínom v prípade mikroorganizmu *Actinobacillus pleuropneumoniae* 0 až 46,0 % a v prípade mikroorganizmu *Strep. suis* 48,0 až 92,0 %. Dosiahla sa zhoda, že táto úroveň rezistencie sa nemôže priamo extrapolovať na doxycyklín. Jedna štúdia skúmala bezpečnosť lieku Doxycycline 50 % WSP podávaného v dávkach 0, 10, 50 a 150 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 10 dní. Podávanie až päťnásobnej dávky lieku, ako je odporúčaná liečebná dávka, bolo dobre tolerované.

Na podporu používania lieku Doxycycline 50 % WSP pri liečbe atrofickej rinitídy alebo bronchopneumónie neboli predložené žiadne klinické údaje.

Na podporu používania lieku v prípade ošipaných neboli predložené žiadne údaje z terénnych skúšaní.

Boli predložené údaje z dohľadu nad liekmi (súhrn správ PSUR) o použití lieku v prípade ošipaných za posledných 5 rokov. Počas tohto obdobia sa v prípade ošipaných nepozorovali žiadne nežiaduce udalosti vrátane hlásení o podozrení na nedostatočnú predpokladanú účinnosť.

Dostupné údaje o vyčerpaní rezíduí v mäse ošipaných podporujú ochrannú lehotu pre mäso 8 dní, keď sa ošipaným podáva dávka 10 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní.

Teľatá

Neboli predložené žiadne údaje o minimálnej inhibičnej koncentrácii, ktoré sa týkajú najmä izolátov z cieľových patogénov teľiat. Jedna štúdia farmakokinetiky a rezídua preukázala, že pri dennej dávke 10 mg doxycyklín hydrochloridu/kg telesnej hmotnosti podávanej raz denne v náhradke mlieka počas 5 dní koncentrácia C_{max} dosiahla do 2 – 3 dní priemernú hodnotu 2,2 až 2,5 µg/ml. V štúdiu Meijera (1993)⁸ sa plazmatická koncentrácia po podaní doxycyklín hyklátu v dávke 5 mg/kg telesnej hmotnosti/dvakrát denne v náhradke mlieka počas 5 dní mladým teľatám pohybovala od 1,0 do 2,3 µg/ml. Kremer (1988⁹) a Hartman (1993¹⁰ a 1994¹¹) dokázali vysokú úroveň rezistencie v prípade druhu *Pasteurella* izolovaného z mladých teľiat v Holandsku. V jednej štúdiu sa preukázalo, že liek Doxycycline hyclaat 50 % je dobre tolerovaný, keď sa podáva v odporúčanej dávke 5 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/dvakrát denne počas dvojnásobne dlhého obdobia, ako je odporúčané obdobie (10 dní). Podávanie päťnásobnej a desaťnásobnej dávky, ako je odporúčaná liečebná dávka, však nebolo dobre tolerované a zvieratá trpeli anorexiou, hnačkou a dokázalo sa zlyhávanie obličiek vyžadujúce usmrtenie zvierat.

Súhrn údajov jednej terénnej štúdie (Van Gool, 1986¹²) poskytol dôkaz o účinnosti lieku Ronaxan P.S. 5 % (doxycyklín hyklát) podávaného v náhradke mlieka v dávke 10 mg/kg telesnej

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

⁹ Kremer a kol.: *Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën*. Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), s. 1298 – 1302 (1988).

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

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

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

hmotnosti/deň počas 4 – 6 dní pri liečbe teliat trpiacich pneumóniou zapríčinenou mikroorganizmami *Mycoplasma* a *Past. haemolytica*. Liečba sa považovala za účinnú v prípade 98 % teliat liečených liekom Ronaxan (n=361) v porovnaní s 85 % teliat liečených referenčnými antimikrobiálnymi liekmi (n=174). Štúdia Kuttlera (1978)¹³ preukázala, že doxycyklín je účinný pri zmierňovaní anaplazmózy v prípade teliat s odstránenou slezinou infikovaných mikroorganizmom *Anaplasma marginale*.

Na podporu používania lieku pri liečbe pleuropneumónie (*Histophilus somni*) alebo bronchopneumónie v dôsledku mikroorganizmov *H. somni*, *P. multocida*, mikroorganizmov druhu *Streptococcus* alebo *Arcanobacterium pyogenes* neboli predložené žiadne klinické ani terénne údaje.

Dostupné údaje o vyčerpaní rezíduí v mäse teliat podporujú ochrannú lehotu pre mäso 7 dní, keď sa telatám podáva dávka 5 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne počas 5 dní.

Boli predložené údaje z dohľadu nad liekmi (súhrn správ PSUR) o použití lieku v prípade teliat za posledných 5 rokov. Počas tohto obdobia sa v prípade teliat nepozorovali žiadne nežiaduce udalosti vrátane hlásení o podozrení na nedostatočnú predpokladanú účinnosť.

3. Hodnotenie prínosu a rizika

Hodnotenie prínosu

Kurčatá

Keďže pre iné druhy hydiny ako sú kurčatá neboli predložené žiadne údaje, dosiahla sa zhoda, aby bol cieľový druh obmedzený na kurčatá vo všetkých členských štátoch, v ktorých je liek povolený alebo v ktorých sa povoľuje. V súlade s nedávnym predložením podnetu podľa článku 35 pre všetky sily práškov rozpustných vo vode a perorálne roztoky obsahujúce doxycyklín hyklát indikovaný na použitie v prípade hydiny a určený na podávanie v pitnej vode (EMA/V/A/047) sa môžu schváliť tieto indikácie:

- Infekcie dýchacích ciest zapríčinené mikroorganizmami druhu *Mycoplasma*, mikroorganizmami *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* a *Bordetella avium*.
- Enteritída zapríčinená mikroorganizmami *Clostridium perfringens* a *Clostridium colinum*.

Údaje pre niektoré indikácie neboli predložené, ale v čase predloženia podnetu podľa článku 35 neboli dostupné žiadne dokumentované dôkazy týkajúce sa podozrenia na nedostatočnú predpokladanú účinnosť doxycyklínových liekov v prípade kurčiat. Keďže neboli predložené údaje podporujúce dávkovací režim pre iné infekcie, ako je kolibacilóza, môže sa akceptovať harmonizovaný dávkovací režim 25 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti počas 3 až 5 dní pre všetky indikácie, pretože ide o hornú hranicu dávkového rozsahu, ktorý sa používal v minulosti a ktorý nepredstavuje žiadne riziko pre bezpečnosť.

Údaje o vyčerpaní rezíduí v prípade kurčiat podporujú ochrannú lehotu pre mäso 5 dní, keď sa kurčatám podáva dávka 25 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní.

Ošípané

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

Kedže ošípané sú cieľovým druhom vo všetkých súčasných súhrnoch charakteristických vlastností lieku (okrem lieku povoleného v Holandsku), schválilo sa, že v harmonizovanej informácii o lieku sa môže akceptovať cieľový druh ošípané. V členských štátoch sa nezistili závažné rozdiely v týchto indikáciách:

- Atrofická rinitída zapríčinená mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*
- Bronchopneumónia zapríčinená mikroorganizmami *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* a *Mycoplasma hyorhinis*
- Pleuropneumónia zapríčinená mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Na podporu používania lieku na liečbu pleuropneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *A. pleuropneumoniae* boli predložené obmedzené klinické údaje a na podporu použitia doxycyklínu pri liečbe atrofickej rinitídy alebo bronchopneumónie v prípade ošípaných neboli predložené žiadne klinické ani terénne údaje. Medzi členskými štátmi nebola zjavná nezhoda v dávkovacom režime 10 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti počas 3 až 5 dní. Hoci z predložených údajov vyplýva, že táto dávka nemusí byť optimálna, a súčasná odborná literatúra dokazuje vznik rezistencie respiračných patogénov ošípaných voči tetracyklínom, nebol predložený jasný dôkaz, na základe ktorého by sa mala zmeniť dávka/indikácie. Zo súhrnu údajov zo správ PSUR nevyplývajú žiadne výhrady týkajúce sa bezpečnosti ani podozrenie na nedostatočnú predpokladanú účinnosť vo vzťahu k tejto indikácii alebo k trvaniu liečby.

Údaje o vyčerpaní rezíduí v prípade ošípaných podporujú ochrannú lehotu pre mäso 8 dní, keď sa ošípaným podáva dávka 10 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní.

Tel'atá

Tel'atá sú cieľovým druhom vo všetkých súčasných súhrnoch charakteristických vlastností lieku (okrem lieku povoleného v Holandsku). Schválilo sa, že cieľový druh sa má v harmonizovanej informácii o lieku uvádzať ako „preruminantné tel'atá“. V členských štátoch sa nezistili rozdiely v týchto indikáciách:

- Bronchopneumónia a pleuropneumónia zapríčinené mikroorganizmami druhov *Pasteurella* a *Streptococcus*, mikroorganizmami *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* a mikroorganizmami druhu *Mycoplasma*.

Na podporu používania lieku pri liečbe pneumónie zapríčinennej mikroorganizmami *Mycoplasma* a *P. haemolytica* v prípade teliat bolo predložených niekoľko terénnych údajov, ale na podporu používania lieku pri liečbe pleuropneumónie (*H. somni*) alebo bronchopneumónie v dôsledku mikroorganizmov *H. somni*, *P. multocida*, mikroorganizmov druhu *Streptococcus* alebo *A. Pyogenes* neboli predložené žiadne klinické ani terénne údaje. Zo súhrnu údajov zo správ PSUR nevyplývajú žiadne výhrady týkajúce sa bezpečnosti ani podozrenie na nedostatočnú predpokladanú účinnosť vo vzťahu k tejto indikácii alebo k trvaniu liečby. Pri posudzovaní všetkých faktorov sa nezistili dostatočné dôkazy na odôvodnenie zmeny v dávke alebo v dávkovacom režime.

Údaje o vyčerpaní rezíduí v prípade teliat podporujú ochrannú lehotu pre mäso 7 dní, keď sa teliatám podáva dávka 5 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne počas 5 dní.

Hodnotenie rizika

Doxycyklín sa podľa kritérií WHO z roku 2007 označuje za „veľmi dôležitý antimikrobiálny liek“ na humánne použitie a „mimoriadne dôležitý“ na veterinárne použitie. V humánnej medicíne sa doxycyklín používa pri liečbe akútnej tracheobronchitídy, akútnej bronchitídy a akútnej

bronchiolitídy zapríčinených primárnymi bakteriálnymi infekciami (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) a bakteriálnymi superinfekciami (*pneumokoky*, mikroorganizmy druhu *Haemophilus*). Prenos rezistentných mikroorganizmov (rezistentné determinanty) potravinami, priamo alebo cez prostredie, sa musí považovať za riziko spojené s používaním lieku napriek skutočnosti, že kvantifikácia prenosu zoonotických činiteľov a horizontálneho prenosu génov rezistencie medzi baktériami zvierat a ľudí je *in vivo* mimoriadne náročná (F. J. Angulo a kol., 2004)¹⁴. V čase predloženia podnetu podľa článku 35 pre prášky rozpustné vo vode a perorálne roztoky obsahujúce doxycyklín hyklát sa zistilo, že v prípade mikroorganizmu *E. coli* izolovaného z kurčiat je vysoká miera rezistencie voči tetracyklínom (De Jong a kol., 2009)¹⁵. Bola tiež dokumentovaná vysoká úroveň rezistencie v prípade respiračných patogénov ošípaných voči tetracyklínom (štúdia ARBAO-II, 2008)⁷. Na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku v teréne je potrebná náležitá definícia indikácií poskytujúca používateľom lieku jasnú informáciu o predpokladanej účinnosti spolu s príslušným dávkovaním pre tieto indikácie.

Keďže údaje o teľatách predložené v dokumentácii na podporu klinických údajov sa týkajú preruminantných teľiat a z niektorých štúdií prezentovaných v dokumentácii nie je jasný stav ruminancie teľiat, vzhľadom na zmeny v kľúčových farmakokinetických parametroch po vnútrožilovom podaní neruminantným teľatám v porovnaní s ruminantnými teľatami a vzhľadom na skutočnosť, že nie je jasná hranica bezpečnosti, ktorá by umožnila prehodnotenie dennej dávky v prípade teľiat, cieľový druh má byť jasne uvedený ako „preruminantné teľatá“.

Nie sú žiadne návrhy na zmenu dávkovacieho režimu pre kurčatá, ošípané a teľatá, teda expozícia prostredia doxycyklínu sa nebude zvyšovať. Nepredpokladá sa, že navrhnuté použitie lieku bude predstavovať riziko pre prostredie.

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

V súhrne charakteristických vlastností lieku boli do časti 4.5 pridané opatrenia na obmedzenie vzniku rezistencie, ktoré odporučil výbor CVMP a ktoré vyplynuli z predloženia podnetu podľa článku 35. Tieto upozornenia sa rozšírili tak, že zohľadňujú rezistenciu voči tetracyklínom zistenú v izolátoch z ošípaných a teľiat. Do súhrnu charakteristických vlastností lieku boli pridané ďalšie informácie týkajúce sa celkových mechanizmov rezistencie voči tetracyklínom.

Na zabezpečenie optimálnej biologickej dostupnosti v teréne bolo v súhrne charakteristických vlastností lieku do časti 4.8 pridané upozornenie týkajúce sa potenciálu doxycyklínu chelátovať katióny.

Keď sa kurčatám podáva dávka 25 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní, bezpečnosť pre konzumentov zaisť ochranná lehota pre mäso 5 dní; keď sa ošípaným podáva dávka 10 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti/deň počas 5 dní, bezpečnosť pre konzumentov zaisť ochranná lehota pre mäso 8 dní; a keď sa teľatám podáva dávka 5 mg doxycyklín hyklátu/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne počas 5 dní, bezpečnosť pre konzumentov zaisť ochranná lehota pre mäso 7 dní.

Na zabezpečenie, aby sa liek používal len v prípade mladých teľiat pred rumináciou, sa cieľový druh aktualizoval na „preruminantné teľatá.“

¹⁴ Angulo, F. J. a kol.: 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, s. 374 – 379.

¹⁵ De Jong a kol.: 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, s. 733 – 744, 2009.

Hodnotenie pomeru prínosu a rizika

Je jasné, že na podporu mnohých navrhnutých indikácií na použitie lieku sú dostupné veľmi obmedzené vedecké údaje, ale použitie lieku sa môže považovať za dostatočne zavedené.

Podľa dohľadu nad liekmi sa tiež nepreukázalo závažné riziko spojené so súčasnými dávkovacími režimami pre kurčatá, ošípané alebo preruminantné teľatá, a tieto dávkovacie režimy sa preto môžu zachovať.

Vzhľadom na nedostatky v existujúcich údajoch boli indikácie uvedené presnejšie a upozornenia a odporúčanie v súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúce sa antimikrobiálnej rezistencie boli zdôraznené.

Konečný záver: pomer prínosu a rizika lieku ostáva pozitívny.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Keďže:

- výbor CVMP vzal do úvahy, že dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- výbor CVMP preskúmal súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, a vzal do úvahy všetky celkové predložené údaje,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre liek Doxycycline 50 % WSP a súvisiace názvy (*pozri prílohu I*) a na tomto základe vypracovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sa uvádzajú v prílohe III .

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku a priame balenie

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Má byť vyplnené národne

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Na gram:

Účinná látka:

Doxycyklín hyklát: 500 mg
(ekvivalent 433 mg doxycyklínu)

Pomocná látka:

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.

Slabo žltkastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľový druh

Teľce (ciciaky), ošípané, kurčatá.

4.2 Indikácie pre použitie so špecifikovaním cieľového druhu

Liečba infekcií dýchacieho traktu a tráviaceho traktu spôsobených mikroorganizmami citlivými na doxycyklín.

Teľce (ciciaky):

- Bronchopneumónia a pleuropneumónia spôsobené mikroorganizmami rodu *Pasteurella*, *Streptococcus* a mikroorganizmami *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* a mikroorganizmami rodu *Mycoplasma*.

Ošípané:

- Atrofická rinitída spôsobená mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumónia spôsobená mikroorganizmami *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* a *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumónia spôsobená mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kurčatá:

- Infekcie dýchacieho traktu spôsobené mikroorganizmami rodu *Mycoplasma*, mikroorganizmami *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* a *Bordetella avium*;
- Enteritída spôsobená mikroorganizmom *Clostridium perfringens* a *Clostridium colinum*.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípade známej hypersenzitivity na tetracyklíny alebo niektorú z pomocných látok.
Nepoužívať u zvierat s ťažkou pečeneňovou alebo obličkovou nedostatočnosťou.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Žiadne.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Vzhľadom na variabilitu (časovú, zemepisnú) citlivosti baktérií na doxycyklín, dôrazne sa odporúča odber bakteriologických vzoriek a testovanie citlivosti mikroorganizmov chorých zvierat na farme.

Bola dokumentovaná vysoká miera rezistencie *E. coli*, izolovanej z kurčiat, proti tetracyklínom. Liek sa má preto použiť na liečbu infekcií spôsobených *E. coli* len po vykonaní testovania citlivosti. V niektorých krajinách EÚ bola hlásená rezistencia proti tetracyklínom aj pri patogénoch dýchacích ciest ošipaných *A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) a teľacích patogénoch (*Pasteurella spp*).

Keďže vyhubenie cieľových patogénov nemusí byť dosiahnuté, liek sa má kombinovať so správnou liečebnou praxou, napr. správnou hygienou, správnou ventiláciou, neprekračovaním povoleného počtu zvierat v chovných priestoroch.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ak vezmete do úvahy riziko senzibilizácie a kontaktnej dermatitídy, počas manipulácie s liekom sa treba vyhnúť styku s pokožkou a inhalácii. Z tohto dôvodu používajte rukavice a masku proti prachu.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Nie sú známe.

4.7 Použitie počas ťarchavosti, laktácie, znášky

Ťarchavosť a laktácia:

Kvôli usadzovaniu doxycyklínu v mladom kostnom tkanive sa použitie lieku má počas ťarchavosti a laktácie obmedziť.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Nepoužívať spolu s baktericídnymi antibiotikami, napr. penicilínmi a cefalosporínmi. Tetracyklíny môžu chelatovať katióny (napr. Mg, Mn, Fe a Al) a toto môže viesť ku zníženej biologickej dostupnosti.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Podávať perorálne pomocou náhrady mlieka a/alebo pitnej vody.

| | |
|------------------|--|
| Teľce (ciciaky): | 10 mg doxycyklín hyklátu/kg živej hmotnosti/deň, zodpovedá 20 mg lieku na kg živej hmotnosti, 3-5 dní po sebe, rozdelené na 2 podania. |
| Ošipané: | 10 mg doxycyklín hyklátu/kg živej hmotnosti/deň, zodpovedá 20 mg lieku na kg živej hmotnosti, 3-5 dní po sebe. |
| Kurčatá: | 25 mg doxycyklín hyklátu/kg živej hmotnosti/deň, zodpovedá 50 mg lieku na kg živej hmotnosti, 3-5 dní po sebe. |

Pri podávaní prostredníctvom pitnej vody sa má vypočítať presné denné množstvo lieku na základe odporúčanej dávky, počtu a hmotnosti liečených zvierat, a to podľa nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{mg lieku/kg živej hmotnosti/deň} \quad \times \quad \text{Priemerná živá hmotnosť (kg) liečených zvierat}}{\text{Priemerná denná spotreba vody (litre) na zviera}} = \dots \text{ mg lieku na liter pitnej vody}$$

Ak má byť dávkovanie správne, musí sa čo najpresnejšie určiť živá hmotnosť.

Príjem medikovanej vody závisí od klinického stavu zvierat. Ak má byť dávkovanie správne, možno sa bude musieť upraviť koncentrácia lieku v pitnej vode.

Pri použití čiastkových balení sa odporúča použiť vhodné kalibrované váhy. Denné množstvo sa má pridať do pitnej vody tak, aby sa všetok liek skonsumoval do 24 hodín. Medikovaná pitná voda sa má pripraviť čerstvá každých 24 hodín. Odporúča sa pripraviť koncentrovaný zásobný roztok - asi 100 gramov lieku na liter pitnej vody - a v prípade potreby tento ďalej riediť na terapeutické koncentrácie. Prípadne sa tento koncentrovaný roztok môže použiť v proporcionálnom vodnom medikátore. Medikovaná náhrada mlieka sa má použiť okamžite.

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá) ak sú potrebné

U teliec sa po jednom alebo viacerých dávkovaniach môže vyskytnúť fatálna degenerácia myokardu. Keďže toto je väčšinou spôsobené predávkovaním, je dôležité odmerať dávkovanie presne.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

Mäso a droby:

Teľce (ciciaky): 7 dní

Ošípané: 8 dní

Kurčatá: 5 dní

Nie je povolené používať liek u nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu.

Nie je povolené používať liek u dobytky produkujúceho mlieko na ľudskú spotrebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotikum na systémové použitie, tetracyklíny

ATCvet kód: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Doxycyklín je širokospektrálne antibiotikum. Inhibuje syntézu bakteriálnych proteínov vnútrobunkovo väzbou na podjednotkách 30-S ribozómov. Táto interferuje s väzbou aminoacetyl-tRNA na miesto akceptora na komplexe ribozómov mRNA a bráni viazaniu aminokyselín na predlžujúce peptidové reťazce.

Doxycyklín inhibuje baktérie, mykoplasmy, chlamýdie, rickettsie a určité prvoky.

Vo všeobecnosti boli hlásené štyri mechanizmy rezistencie získanej mikroorganizmami proti tetracyklínom: Znížená akumulácia tetracyklínov (znížená permeabilita steny bakteriálnej bunky a aktívny odtok), ochrana proteínov bakteriálneho ribozómu, enzymatická inaktivácia antibiotika a mutácie rRNA (brániace väzbe tetracyklínu na ribozóm). Rezistencia proti tetracyklínu sa obvykle získa pomocou plazmidov alebo iných mobilných prvkov (napr. konjugačných transpozónov). Bola tiež popísaná skrížená rezistencia medzi tetracyklínmi. Kvôli vyššej rozpustnosti v tukoch a vyššej schopnosti prejsť bunkovými membránami (v porovnaní s tetracyklínom), si doxycyklín zachováva určitý stupeň účinnosti proti mikroorganizmom so získanou rezistenciou proti tetracyklínom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Doxycyklín sa rýchlo a temer úplne absorbuje z čreva. Prítomnosť potravy v čreve nemá vplyv na skutočnú absorpciu doxycyklínu. Distribúcia doxycyklínu a prienik doxycyklínu väčšinou telesných tkanív je dobrá.

Po absorpcii sa tetracyklíny ťažko metabolizujú. Na rozdiel od iných tetracyklínov sa doxycyklín vylučuje hlavne exkrementmi.

Teľce

Po dávkovaní 10 mg/kg/deň počas 5 dní sa zistil eliminačný polčas pohybujúci sa medzi 15 a 28 hodinami. Hladina doxycyklínu v plazme dosahovala priemer 2,2 až 2,5 µg/ml.

Ošípané

U ošípaných sa po liečbe pomocou pitnej vody nezistila žiadna akumulácia doxycyklínu v plazme. Po 3 dňoch medikácie s priemernou dávkou 10 mg/kg boli zistené priemerne plazmatické hodnoty $0,44 \pm 0,12$ µg/ml.

Hydina

Plazmatické koncentrácie v ustálenom stave $2,05 \pm 0,47$ µg/ml boli dosiahnuté do 6 hodín po začiatku medikácie a s dávkovaním 25 mg/kg počas 5 dní sa pohybovali medzi 1,28 a 2,18 µg/ml.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina citrónová

Laktóza

6.2 Inkompatibility

Vzhľadom na absenciu štúdií kompatibility sa tento liek nemá miešať s inými veterinárnymi liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: 36 mesiacov.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 3 mesiace.

Čas použiteľnosti po nariadení v pitnej vode: 24 hodín.

Čas použiteľnosti po nariadení v náhrade mlieka: použiť okamžite.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia pre uchovávanie

Uchovávať pri teplote nižšej ako 25 °C.

Nechladiť ani nezmrazovať.

Chrániť pred mrazom.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Biela polypropylénová nádobka s obsahom 1000 g, zakrytá vekom z polyetylénu s nízkou hustotou.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia pre zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály pochádzajúce z tohoto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

7. DRŽITEĽ POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

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

8. ČÍSLO(-A) POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Má byť vyplnené národne

**9. DÁTUM PRVÉHO POVOLENIA ALEBO DÁTUM PREDĹŽENIA PLATNOSTI
POVOLENIA**

Má byť vyplnené národne

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Má byť vyplnené národne

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Nádobka z PP

1. NÁZOV LIEKU

Má byť vyplnené národne

2. ZLOŽENIE: ÚČINNÉ LÁTKY A POMOCNÉ LÁTKY

Doxycyklín hyklát 500 mg/g
(ekvivalent 433 mg/g doxycyklínu)

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.

4. VEĽKOSŤ BALENIA

1 kg.

5. CIEĽOVÝ DRUH

Teľce (ciciaky), ošípané a kurčatá

6. INDIKÁCIA

Liečba infekcií dýchacieho traktu a tráviaceho traktu spôsobených mikroorganizmami citlivými na doxycyklín.

Teľce (ciciaky):

- Bronchopneumónia a pleuropneumónia spôsobené mikroorganizmami rodu *Pasteurella*, *Streptococcus* a mikroorganizmami *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* a mikroorganizmami rodu *Mycoplasma*.

Ošípané:

- Atrofická rinitída spôsobená mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumónia spôsobená mikroorganizmami *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* a *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumónia spôsobená mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kurčatá:

- Infekcie dýchacieho traktu spôsobené mikroorganizmami rodu *Mycoplasma*, mikroorganizmami *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* a *Bordetella avium*;
- Enteritída spôsobená mikroorganizmom *Clostridium perfringens* a *Clostridium colinum*.

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Perorálna aplikácia po zriedení v pitnej vode/náhrade mlieka.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Mäso a droby:

Teľce (ciciaky): 7 dní

Ošípané: 8 dní

Kurčatá: 5 dní

Nie je povolené používať liek u nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu.

Nie je povolené používať liek u dobytka produkujúceho mlieko na ľudskú spotrebu.

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP <<EXP month/year>>

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 3 mesiace.

Čas použiteľnosti po nariadení v pitnej vode: 24 hodín.

Čas použiteľnosti po nariadení v náhrade mlieka: použiť okamžite.

Po otvorení použiť do:

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote nižšej ako 25 °C.

Nechladiť ani nezmrazovať.

Chrániť pred mrazom.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály pochádzajúce z tohoto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

Len pre zvieratá - vydáva sa len na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

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

16. ČÍSLO(-A) POVOLENIA(-Í) NA UVEDENIE NA TRH

Má byť vyplnené národne

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže {číslo} <<partijnummer>>

PÍ SOMNÁ INFORMÁC IA PRE POUŽ ÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh:

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

Výrobca pre uvoľnenie šarže:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Holandsko

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Má byť vyplnené národne

3. ZLOŽENIE: ÚČINNÁ(-É) LÁTKA(-Y) A INÉ ZLOŽKY

Účinná látka:

Doxycyklín hyklát 500 mg/g
(ekvivalent 433 mg/g doxycyklínu)

Slabo žltkastý prášok.

4. INDIKÁCIA(-E)

Liečba infekcií dýchacieho traktu a tráviaceho traktu spôsobených mikroorganizmami citlivými na doxycyklín.

Teľce (ciciaky):

- Bronchopneumónia a pleuropneumónia spôsobené mikroorganizmami rodu *Pasteurella*, *Streptococcus*, mikroorganizmami *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* a mikroorganizmami rodu *Mycoplasma*.

Ošípané:

- Atrofická rinitída spôsobená mikroorganizmami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumónia spôsobená mikroorganizmami *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* a *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumónia spôsobená mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kurčatá:

- Infekcie dýchacieho traktu spôsobené mikroorganizmami rodu *Mycoplasma*, mikroorganizmami *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* a *Bordetella avium*;
- Enteritída spôsobená mikroorganizmom *Clostridium perfringens* a *Clostridium colinum*.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípade známej hypersenzitivity na tetracyklíny alebo niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať u zvierat s ťažkou pečeneňovou alebo obličkovou nedostatočnosťou.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Nie sú známe.

Ak zistíte akékoľvek vážne účinky alebo iné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Teľce (ciciaky), ošípané, kurčatá

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB(-Y) PODANIA LIEKU

Teľce (ciciaky): 10 mg doxycyklín hyklátu/kg živej hmotnosti/deň,

zodpovedá 20 mg lieku na kg živej hmotnosti,
3-5 dní po sebe, rozdelené na 2 podania.

Ošípané: 10 mg doxycyklín hyklátu/kg živej hmotnosti/deň,

zodpovedá 20 mg lieku na kg živej hmotnosti,
3-5 dní po sebe.

Kurčatá: 25 mg doxycyklín hyklátu/kg živej hmotnosti/deň,

zodpovedá 50 mg lieku na kg živej hmotnosti,
3-5 dní po sebe.

Podávať perorálne pomocou náhrady mlieka a/alebo pitnej vody.

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Pri podávaní prostredníctvom pitnej vody sa má vypočítať presné denné množstvo lieku na základe odporúčanej dávky, počtu a hmotnosti liečených zvierat, a to podľa nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{mg lieku/kg živej hmotnosti/deň} \quad \times \quad \text{Priemerná živá hmotnosť (kg) liečených zvierat}}{\text{Priemerná denná spotreba vody (litre) na zviera}} = \dots \text{ mg lieku na liter pitnej vody}$$

Ak má byť dávkovanie správne, musí sa čo najpresnejšie určiť živá hmotnosť.

Príjem medikovanej vody závisí od klinického stavu zvierat. Ak má byť dávkovanie správne, možno sa bude musieť upraviť koncentrácia lieku v pitnej vode.

Pri použití čiastkových balení sa odporúča použiť vhodné kalibrované váhy. Denné množstvo sa má pridať do pitnej vody tak, aby sa všetok liek skonsumoval do 24 hodín. Medikovaná pitná voda sa má pripraviť čerstvá každých 24 hodín. Odporúča sa pripraviť koncentrovaný zásobný roztok - asi 100 gramov lieku na liter pitnej vody - a v prípade potreby tento ďalej riediť na terapeutické koncentrácie. Prípadne sa tento koncentrovaný roztok môže použiť v proporcionálnom vodnom medikátore.

Medikovaná náhrada mlieka sa má použiť okamžite.

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Mäso a droby:

Teľce (ciciaky): 7 dní
Ošípané: 8 dní
Kurčatá: 5 dní

Nie je povolené používať liek u nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu.
Nie je povolené používať liek u dobytky produkujúceho mlieko na ľudskú spotrebu.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávať pri teplote nižšej ako 25 °C.
Nechladiť ani nezmrazovať.
Chrániť pred mrazom.

Nepoužívať po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení nádoby: 3 mesiace.
Čas použiteľnosti po nariadení v pitnej vode: 24 hodín.
Čas použiteľnosti po nariadení v náhrade mlieka: použiť okamžite.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Vzhľadom na variabilitu (časovú, zemepisnú) citlivosti baktérií na doxycyklín, dôrazne sa odporúča odber bakteriologických vzoriek a testovanie citlivosti mikroorganizmov chorých zvierat na farme. Bola dokumentovaná vysoká miera rezistencie *E. coli*, izolovanej z kurčiat, proti tetracyklínom. Liek sa má preto použiť na liečbu infekcií spôsobených *E. coli* len po vykonaní testovania citlivosti. V niektorých krajinách EÚ bola hlásená rezistencia proti tetracyklínom aj pri patogénoch dýchacích ciest ošípaných *A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) a teľacích patogénoch (*Pasteurella spp*).

Keďže vyhubenie cieľových patogénov nemusí byť dosiahnuté, liek sa má kombinovať so správnou liečebnou praxou, napr. správnou hygienou, správnou ventiláciou, neprekračovaním povoleného počtu zvierat v chovných priestoroch.

Pre osoby aplikujúce liek

Ak vezmete do úvahy riziko senzibilizácie a kontaktnej dermatitídy, počas manipulácie s liekom sa treba vyhnúť styku s pokožkou a inhalácii. Z tohto dôvodu používajte rukavice a masku proti prachu.

Použitie počas gravidity, laktácie alebo znášky

Kvôli usadzovaniu doxycyklínu v mladom kostnom tkanive sa použitie lieku má počas ťarchavosti a laktácie obmedziť.

Liekové interakcie a iné interakcie

Nepoužívať spolu s baktericídnymi antibiotikami, napr. penicilínmi a cefalosporínmi.
Tetracyklíny môžu chelatovať katióny (napr. Mg, Mn, Fe a Al) a toto môže viesť ku zníženej biologickej dostupnosti.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá)

U teliec sa po jednom alebo viacerých dávkovaniach môže vyskytnúť fatálna degenerácia myokardu. Keďže toto je väčšinou spôsobené predávkovaním, je dôležité odmerať dávkovanie presne.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály pochádzajúce z tohoto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Má byť vyplnené národne

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Má byť vyplnené národne