

Dodatek I

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila,
živalskih vrst, poti uporabe zdravila in imetnikov
dovoljenja za promet/predlagateljev**

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet	Izmišljeno ime	INN Jakost	Farmaceutska oblika	Živalska vrsta
	Ime & naslov				
Belgija	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxycycline 50% Dopharma	doksiciklinijev hiklat 500 mg/g	Vodotopni prašek	Teleta pred nastopom prežvekovanja, prašiči, kokoši nensesnice
Bolgariji	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxycycline 50% WSP	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Vodotopni prašek	Teleta, prašiči, perutnina
Danska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxylin Vet.	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Vodotopni prašek	Prašiči
Grčija	Dopharma B.V Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxycycline 50% Dopharma	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Vodotopni prašek	Piščanci(brojlerji), teleta, prašiči
Madžarska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxycycline 50% WSP	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Teleta, prašiči, piščanci
Litva	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxycycline 50%	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Prašek za peroralno raztopino	Teleta, prašiči, perutnina

Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxycycline 50% WSP	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Prašek za dajanje v pitno vodo	Kokoši nenesnice
Poljska	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxymed 50	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Vodotopni prašek	Teleta, piščanci, prašiči
Portugalska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Vetadoxi 50	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Vodotopni prašek	Govedo (teleta), prašiči, ptic
Romunija	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIZOZEMSKA	Doxycycline 50% WSP	doksiciklinijev hiklat500 mg/g	Vodotopni prašek	Perutnina (ni dovoljeno za uporabo pri pticah nesnicah jajc za prehrano ljudi), teleta, prašiči

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka
glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za
uporabo**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Doxycycline 50% WSP in povezanih imen (*glejte Prilogo I*)

1. Uvod

Zdravilo Doxycycline 50% WSP in povezana imena je prašek za uporabo v pitni vodi, ki vsebuje zdravilno učinkovino doksiciklinjev hiklat 500 mg/g. Doksiciklin je polsintetični tetraciklinski antibiotik. Tetraciklini imajo širok spekter delovanja ter zavirajo grampozitivne in gramnegativne bakterije, mikoplazme, klamidije, rikecije in nekatere protozoje.

Zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic glede odobritve zdravila Doxycycline 50% WSP in povezanih imen je bila zadeva napotena na CVMP v skladu s členom 34(1) Direktive 2001/82/ES, da bi se odpravile razlike med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila v Evropski uniji.

Največja neskladja med obstoječimi povzetki glavnih značilnosti zdravila so bila pri:

- ciljnih živalskih vrstah;
- indikacijah;
- odmerjanju;
- karenci.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Perutnina

Predloženi niso bili nobeni podatki glede minimalne inhibitorne koncentracije (MIC), ki bi bili posebej pomembni za izolate iz ciljnih patogenov pri piščancih. Farmakokinetična študija je pokazala, da kadar brojlerji 5 dni s pitno vodo prejemajo zdravilo Doxycycline 50% WSP z odmerkom doksiciklinjevega hiklata 25 mg na kg telesne mase na dan, je po šestih urah dosežena stabilna plazemska koncentracija doksiciklina 2 µg/ml. Podatki avtorja Gorena¹, 1983, o občutljivosti *in vitro* patogenov, izoliranih iz piščancev med letoma 1978 in 1981, so pokazali, da je bila občutljivost *P. multocida* > 70 %, občutljivost *E. coli* pa je v preučevanem obdobju nihala med 4 in 34 %. S študijo so preučevali varnost zdravila Doxycycline 50% WSP pri petdnevni uporabi odmerkov 0,25 in 75 mg doksiciklinjevega hiklata na kg telesne mase na dan. Odkrili niso nobenih zdravstvenih nepravilnosti.

V dveh referencah v literaturi so poročali, da je bil doksiciklin v odmerku 50 mg na liter pitne vode 3 do 5 dni učinkovit pri zdravljenju izzvanih okužb z *E. coli* (George, 1977²) ter *E. coli* in *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). V študiji Gorena, 1988⁴, pri kateri so uporabljali izzvano okužbo s sevom *E. coli* z vrednostjo MIC 1 µg/ml, je bil dokazan z odmerkom povezan terapevtski učinek in so bili ugotovljeni zmerni do dobri učinki pri skupinah, ki so prejemale odmerek doksiciklina od 96 do 196 mg na kg telesne mase na dan, kar je zagotovilo plazemsko koncentracijo od 1,7 do

¹ Goren E.: *Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry*. (Zdravljenje nalezljivih bolezni, ki jih povzročajo bakterije pri komercialni perutnini.) 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*. (Primerjava terapevtske učinkovitosti doksiciklina, klortetraciklina in linkomicin-spektinomicina pri okužbah z *E. coli* pri mladih piščancih.) 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*. (Učinkovitost doksiciklina pri brojlerjih pri poskusni zapleteni kronični dihalni bolezni v primerjavi s komercialno razpoložljivimi vodotopnimi zdravili.) Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

⁴ Goren et al.: *Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental Escherichia coli infection in broilers*. (Terapevtska učinkovitost doksiciklinjevega hiklata pri poskusni okužbi brojlerjev z *Escherichia coli*.) The Vet Quarterly, 10, 48-52 (1988)

3,6 µg/ml. Predložena je bila tudi terenska študija, ki so jo opravili v skladu s standardi dobre klinične prakse in s katero so preučevali učinkovitost zdravila Doxycycline 50% WSP za zdravljenje naravnih izbruhov kolibaciloze na petih farmah na Nizozemskem leta 1998. To je bila nenadzorovana študija in perutninski hlevi, v katerih so bili odkriti sevi *E. coli*, neobčutljivi na doksiciklin pri testiranju *in vitro*, so bili izključeni. Odmerek doksiciklinijevega hklata 25 mg na kg telesne mase na dan v pitni vodi 3 dni je do konca zdravljenja zmanjšal pogin in izboljšal klinične znake na vseh farmah razen na eni. S študijo so poudarili pomen testiranja občutljivosti pred zdravljenjem z doksiciklinom.

V zvezi z okužbami s *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* in *Clostridia spp* niso bili predloženi nobeni podatki.

Farmakovigilančni podatki (povzetek z zadnjimi podatki dopoljenih rednih poročil o varnosti zdravila) o uporabi zdravila pri piščancih, ki zajemajo zadnjih pet let, so bili pregledani v skladu z nedavno napotitvijo iz člena 35 za vse jakosti v vodi topnih praškov in peroralnih raztopin, ki vsebujejo doksiciklinijev hklat ter so indicirani za dajanje perutnini s pitno vodo (EMA/V/A/047). V tem obdobju pri piščancih ni bilo nobenih poročil o neželenih učinkih, vključno z domnevno manjšo učinkovitostjo od pričakovane.

Podatki o izločanju ostankov v piščančjem mesu podpirajo karenco za meso 5 dni, kadar piščanci 5 dni prejemajo 25 mg doksiciklinijevega hklata na kg telesne mase na dan.

V zvezi z drugo perutnino (poleg piščancev) niso bili predloženi nobeni podatki.

Prašiči

Predloženi so bili podatki o vrednostih MIC iz literature v zvezi s patogeni iz prašičjih dihal, izoliranimi v kliničnih primerih na Nizozemskem (Pijpers, 1990⁵). Vrednosti MIC90s so se gibale med 0,03 µg/ml pri *Mycoplasma hyopneumoniae* in 0,5 µg/ml pri *P. multocida*. V študiji za določanje odmerka avtorja Pijpersa, 1990b⁶, so primerjali profilaktični učinek doksiciklina v krmi z izzivom z *Actinobacillus pleuropneumoniae*. V tej študiji se je pokazalo, da so bili odmerki doksiciklina, ki so enakovredni 16, 7,5 oz. 3,6 mg na kg telesne mase na dan, učinkoviti pri preprečevanju bolezni pri 6/6, 5/6 oz. 1/6 prašičev. V skupini, ki so jo zdravili z doksiciklinom z odmerkom 16 mg na kg telesne mase na dan, so bile plazemske ravni med 1,28 in 1,83 µg/ml in so presegale vrednost MIC izzivalnega seva (1 µg/ml). Farmakokinetična študija in študija ostankov sta pokazali, da je bila z dnevnim odmerkom 10 mg doksiciklinijevega hidroklorida na kg telesne mase v roku treh dni dosežena koncentracija doksiciklina v stanju dinamičnega ravnovesja 0,4 µg/ml. Pijpers, 1990, je koncentracijo doksiciklina v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralni uporabi s krmo z odmerki 7, 13 in 26 mg na kg telesne mase določal dvakrat na dan. Plazemska koncentracija doksiciklina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila med 0,37 in 0,89 µg/ml (pri odmerku 7 mg na kg telesne mase), med 0,7 in 1,14 µg/ml (pri odmerku 13 mg na kg telesne mase) ter med 1,62 in 3,18 µg/ml (pri odmerku 26 mg na kg telesne mase). Čeprav jih ni predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so podatki iz projekta ARBAO-II⁷ glede pojavljanja protimikrobne odpornosti pri bakterijah, ki povzročajo okužbe pri prašičih v Evropski uniji, med letoma 2002 in 2004 pri *Actinobacillus pleuropneumoniae* pokazali stopnjo odpornosti na

⁵ Pijpers A., *Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs.* (Plazemska koncentracija oksitetraciklina, doksiciklina in minociklina pri prašičih po peroralni uporabi s krmo, Krmna zdravila s tetraciklini pri prašičih.) 85–103 (1990)

⁶ Pijpers A., *Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs.* (Profilaksa plevropnevmonije s krmnimi zdravili z doksiciklinom pri prašičih, Krmna zdravila s tetraciklini pri prašičih.) 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.* (Študija ARBAO II, Pojav protimikrobne odpornosti pri bakterijskih patogenih in indikatorskih bakterijah pri prašičih v različnih evropskih državah med leti 2002 in 2004.) Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

tetracikline med 0 in 46,0 %, pri *Strep. suis* pa med 48,0 in 92,0 %. Sprejeto je bilo, da se ta raven odpornosti ne more neposredno ekstrapolirati na doksiciklin. S študijo so preučevali varnost zdravila Doxycycline 50% WSP pri desetdnevni uporabi odmerkov 0, 10, 50 in 150 mg doksiciklinijevega hklata na kg telesne mase na dan. Živali so dobro prenašale tudi petkratni priporočeni odmerek za zdravljenje.

Predloženi niso bili nobeni podatki v podporo uporabi zdravila Doxycycline 50% WSP pri zdravljenju atrofičnega rinitisa ali bronhopnevmonije.

Predloženi niso bili nobeni podatki iz terenskih preskušanj, ki bi podprli uporabo zdravila pri prašičih.

Predloženi so bili farmakovigilančni podatki (povzetek z zadnjimi podatki dopoljenih poročil o varnosti zdravila) o uporabi zdravila pri prašičih za zadnjih pet let. V tem obdobju pri prašičih ni bilo nobenih poročil o neželenih učinkih, vključno z domnevno manjšo učinkovitostjo od pričakovane.

Podatki o izločanju ostankov v prašičjem mesu podpirajo karenco za meso 8 dni, kadar prašiči 5 dni prejemajo 10 mg doksiciklinijevega hklata na kg telesne mase na dan.

Teleta

Predloženi niso bili nobeni podatki glede vrednosti MIC, ki bi bili posebej pomembni za izolate iz ciljnih patogenov pri teletih. Farmakokinetična študija in študija ostankov sta pokazali, da se je z dnevnim odmerkom 10 mg doksiciklinijevega hidroklorida na kg telesne mase, ki se je dajal 5 dni enkrat na dan z mlečnim nadomestkom, v dveh do treh dneh dosegla povprečna vrednost C_{max} 2,2 do 2,5 µg/ml. V študiji Meijerja, 1993⁸, je po uporabi doksiciklinijevega hklata z odmerkom 5 mg na kg telesne mase, ki se je dajal mladim teletom 5 dni dvakrat na dan z mlečnim nadomestkom, plazemska koncentracija nihala med 1,0 in 2,3 µg/ml Kremer, 1988⁹, in Hartman, 1993¹⁰ in 1994¹¹, sta pokazala visoko stopnjo odpornosti pri *Pasteurella spp.*, izolirani iz klavnih telet na Nizozemskem. Študija je pokazala, da so živali dobro prenašale zdravilo Doxycycline hyclate 50%, kadar so ga dajali s priporočenim odmerkom 5 mg doksiciklinijevega hklata na kg telesne mase dvakrat na dan in v dvakratnem priporočenem trajanju (10 dni). Pet- in desetkratnega priporočenega odmerka za zdravljenje pa niso dobro prenašale živali, ki so kazale znake anoreksije, driske in odpovedovanja ledvic, zaradi česar je bila potrebna evtanazija.

Povzetek podatkov iz terenskega preskušanja (Van Gool, 1986¹²) je ponudil dokaze o učinkovitosti zdravila Ronaxan P.S. 5% (doksiciklinijev hklata), ki se je dajal z mlečnim nadomestkom za zdravljenje telet s pljučnico, ki jo povzročata *Mycoplasma* in *Past. Haemolytica*, in sicer 4–6 dni z odmerkom 10 mg na kg telesne mase na dan. Zdravljenje je štelo za učinkovito pri 98 % telet, zdravljenih z zdravilom Ronaxan (n=361), v primerjavi s 85 % telet, ki so jih zdravili z

⁸ Meijer et al, *Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves.* (Farmakokinetika in biološka razpoložljivost doksiciklinijevega hklata po peroralni uporabi pri teletih.) *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)

referenčnimi protimikrobnimi zdravili (n=174). Študija Kuttlerja, 1978¹³, je pokazala, da je bil doksiciklin učinkovit pri uravnavanju anaplazmoze pri splenektomiranih teletih, okuženih z *Anaplasma marginale*.

Predstavljeni niso bili nobeni klinični podatki ali podatki s terena v podporo uporabi zdravila pri zdravljenju plevropnevmonije (*Histophilus somni*) ali bronhopnevmonije, ki jo povzroča *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* ali *Arcanobacterium pyogenes*.

Podatki o izločanju ostankov v telečjem mesu podpirajo karencu za meso 7 dni, kadar teleta 5 dni dvakrat na dan prejemajo 5 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase.

Predloženi so bili farmakovigilančni podatki (povzetek z zadnjimi podatki dopoljenih poročil o varnosti zdravila) o uporabi zdravila pri teletih za zadnjih pet let. V tem obdobju pri teletih ni bilo nobenih poročil o neželenih učinkih, vključno z domnevno manjšo učinkovitostjo od pričakovane.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Ocena koristi

Piščanci

Ker razen za piščance niso bili predloženi nobeni podatki za drugo perutnino, je bilo dogovorjeno, da je treba ciljne živalske vrste omejiti na „piščance“ v vseh državah članicah, v katerih je zdravilo odobreno ali čaka na odobritev. V skladu z nedavno napotitvijo iz člena 35 za vse jakosti v vodi topnih praškov in peroralnih raztopin, ki vsebujejo doksiciklinijev hikat in so indicirani za dajanje perutnini s pitno vodo (EMA/V/A/047), se lahko potrdijo naslednje indikacije:

- Okužbe dihal, ki jih povzročajo *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* in *Bordetella avium*.
- Enteritis, ki ga povzročata *Clostridium perfringens* in *Clostridium colinum*.

Podatkov za nekatere indikacije ni bilo, vendar pa v času napotitve v skladu s členom 35 ni bilo nobenih dokumentiranih dokazov glede domnevno manjše učinkovitosti zdravil z doksiciklinom od pričakovane pri piščancih. Ker razen za kolibacilozo ni podatkov v podporo režimu odmerjanja za okužbe, se lahko za vse indikacije potrdi usklajeni režim odmerjanja z 25 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase 3 do 5 dni, saj je tak odmerek na zgornji meji razpona odmerjanja, ki pa se je uporabljal v preteklosti in ne predstavlja nobenega varnostnega tveganja.

Podatki o izločanju ostankov pri piščancih podpirajo karencu za meso 5 dni, kadar piščanci 5 dni prejemajo 25 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase na dan.

Prašiči

Ker so prašiči ciljna živalska vrsta v vseh trenutno veljavnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila (razen za zdravilo na Nizozemskem), je bilo dogovorjeno, da se ciljna živalska vrsta „prašiči“ lahko potrdi v usklajenih informacijah o zdravilu. Pri naslednjih indikacijah med državami članicami ni bilo večjih neskladij:

- Atrofični rinitis, ki ga povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*.
- Bronhopnevmonija, ki jo povzročajo *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* in *Mycoplasma hyorhinis*

¹³ Kuttler et al, *Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves*. (Relativna učinkovitost dveh formulacij oksitetraciklina in doksiciklina pri zdravljenju akutne anaplazmoze pri splenektomiranih teletih.) Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

- Plevropnevmonija, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Predloženi so bili omejeni klinični podatki v podporo uporabi zdravila pri zdravljenju plevropnevmonije, ki jo povzroča *A. pleuropneumoniae*, v podporo uporabi doksiciklina pri zdravljenju atrofičnega rinitisa in bronhopnevmonije pri prašičih pa niso bili predloženi nobeni klinični ali terenski podatki. Pri režimih odmerjanja z odmerkom 10 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase 3 do 5 dni med državami članicami ni bilo očitnih neskladij. Čeprav predloženi podatki kažejo, da ta odmerek morda ni optimalen, in v nedavno objavljene literaturi obstajajo dokazi za razvoj odpornosti na tetracikline pri patogenih iz prašičjih dihal, pa ni bilo nobenih jasnih dokazov, na podlagi katerih bi bilo mogoče zahtevati ponoven pregled odmerka/indikacij. Povzetek z zadnjimi podatki dopoljenih poročil o varnosti zdravila v zvezi s to indikacijo ali trajanjem odmerka ni nakazoval nobenih varnostnih zadržkov ali domnevno manjše učinkovitosti od pričakovane.

Podatki o izločanju ostankov pri prašičih podpirajo karenco za meso 8 dni, kadar prašiči 5 dni prejemajo 10 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase na dan.

Teleta

Teleta so ciljna živalska vrsta v vseh trenutno veljavnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila (razen za zdravilo na Nizozemskem). Dogovorjeno je bilo, da je treba ciljne živalske vrste pojasniti in v usklajenih informacijah o zdravilu navesti „teleta neprežvekovalci“. Pri naslednjih indikacijah med državami članicami ni bilo neskladij:

- Bronhopnevmonija in plevropnevmonija, ki ju povzročajo *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma spp.*

Predloženo je bilo nekaj terenskih podatkov v podporo uporabi zdravila pri zdravljenju pljučnice, ki jo pri teletih povzročata *Mycoplasma* in *P. haemolytica*, ni pa bilo nobenih kliničnih ali terenskih podatkov, ki bi podprli uporabo zdravila pri zdravljenju plevropnevmonije (*H. somni*) ali bronhopnevmonije zaradi *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* ali *A. pyogenes*. Podatki v povzetku z zadnjimi podatki posodobljenih poročil o varnosti zdravila v zvezi s to indikacijo ali trajanjem odmerka niso pokazali nobenih varnostnih zadržkov ali domnevno manjše učinkovitosti od pričakovane. Ob upoštevanju vseh dejavnikov ni bilo dovolj dokazov, ki bi upravičili spremembo odmerka ali režima odmerjanja.

Podatki o izločanju ostankov pri teletih podpirajo karenco za meso 7 dni, kadar teleta 5 dni dvakrat na dan prejemajo 5 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase.

Ocena tveganja

Doksiciklin je po merilih SZO iz leta 2007 naveden kot „zelo pomembno protimikrobno sredstvo“ za uporabo pri ljudeh in „kritično pomemben“ za veterinarsko uporabo. V humani medicini je doksiciklin zdravilo izbire za zdravljenje akutnega traheobronhitisa, akutnega bronhitisa in akutnega bronhiolitisa, ki ga povzročajo primarne bakterijske okužbe (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) in sekundarne bakterijske okužbe (*pnevmokoki*, *Haemophilus spp*). Prenos s hrano ter neposredni in okoljski prenos odpornih mikroorganizmov (odporne determinante) se morajo upoštevati kot tveganje, povezano z uporabo zdravila, ne glede na to, da je kvantifikacija *in vivo* prenosa povzročiteljev zoonoze ter horizontalnega prenosa genov odpornosti med živalskimi in človeškimi bakterijami zelo težavna (F. J. Angulo et al., 2004)¹⁴. V času napotitve v skladu s

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* (Dokazi o povezavi med uporabo protimikrobnih sredstev pri živalih za proizvodnjo živil in odpornostjo proti protimikrobnim sredstvom pri bakterijah, izoliranih iz ljudi, ter posledice takšne odpornosti za zdravje ljudi.) *J. Vet. Med.* 51: 374-379

členom 35 za v vodi topne praške in peroralne raztopine, ki vsebujejo doksiciklinijev hiklat, je bilo ugotovljeno, da je obstajala visoka stopnja odpornosti na tetracikline pri bakteriji *E.coli*, izolirani iz piščancev (De Jong et al., 2009)¹⁵. Dokumentirane so bile visoke stopnje odpornosti na tetracikline pri prašičjih respiratornih patogenih (študija ARBAO–II, 2008). Za zagotovitev učinkovite in varne uporabe zdravila na terenu sta potrebna ustrezna opredelitev indikacij, ki daje uporabnikom zdravila jasne informacije o pričakovani učinkovitosti, ter pravilno odmerjanje pri indikacijah.

Ker podatki v podporo kliničnim podatkom, predstavljeni v dokumentaciji, zadevajo teleta neprežvekovalce, in ker pri nekaterih študijah, predstavljenih v dokumentaciji, ni jasno razvidna stopnja zrelosti vampa ter ob upoštevanju sprememb pri ključnih farmakokinetičnih parametrih po uporabi i.v. pri teletih neprežvekovalcih v primerjavi s teleti prežvekovalci in dejstva, da ni jasne stopnje varnosti, ki bi omogočala pregled dnevnega odmerka pri teletih, je treba kot ciljno živalsko vrsto jasno navesti teleta neprežvekovalce.

Za režim odmerjanja pri piščancih, prašičih in teletih ni predlogov za spremembe, zato se ne bo povečala niti izpostavljenost okolja doksiciklinu. Predlagana uporaba zdravila naj ne bi predstavljala tveganja za okolje.

Obvladovanje tveganja ali ukrepi za zmanjševanje tveganja

Previdnostni ukrepi za zmanjševanje razvoja odpornosti, ki jih je priporočil CVMP med napotitvijo v skladu s členom 35, so bili vključeni v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Ta opozorila so nekoliko razširili, tako da vključujejo tudi odpornost na tetracikline, ki so jo odkrili v izolatih iz prašičev in telet. V povzeteke glavnih značilnosti so bile dodane informacije glede splošnih mehanizmov odpornosti na tetracikline.

Da bi pomagali zagotoviti optimalno biološko razpoložljivost na terenu, je bilo v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključeno opozorilo glede potenciala doksiciklina za keliranje kationov.

Kadar piščanci 5 dni prejemajo odmerek 25 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase na dan; prašiči 5 dni prejemajo 10 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase na dan in teleta 5 dni prejemajo 5 mg doksiciklinijevega hiklata na kg telesne mase dvakrat na dan, karenci za meso posamezne živalske vrste 5, 8 oz. 7 dni zagotavlja varnost potrošnikov.

Da bi zagotovili, da se zdravilo uporablja samo pri mladih teletih pred nastopom prežvekovanja, so bile ciljne živalske vrste posodobljene tako, da je zdaj navedeno „teleta neprežvekovalci“.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Jasno je, da so razpoložljivi znanstveni podatki v podporo več predlaganim indikacijam za uporabo tega zdravila zelo omejeni, vendar pa lahko velja, da ima zdravilo „dobro uveljavljeno uporabo“.

Prav tako ni nobenih farmakovigilančnih dokazov, ki bi kazali na resno tveganje, povezano s trenutnim režimom odmerjanja za piščance, prašiče ali teleta neprežvekovalce, kar pomeni, da se tak način odmerjanja lahko ohrani.

Zaradi šibkih točk pri obstoječih podatkih so bile indikacije natančneje določene, v povzetku glavnih značilnosti zdravila pa so bila tudi okrepljena opozorila in nasveti v zvezi s protimikrobno odpornostjo.

Končna ocena razmerja med tveganji in koristmi za uporabo tega zdravila ostaja pozitivna.

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.* (Vseevropska raziskava občutljivosti na protimikrobna zdravila za humano uporabo pri zoonotskih in komezalnih bakterijah, izoliranih iz zdravih živalih za proizvodnjo živil.) *J Antimicrob. Chemotherapy* 63, 733–744, 2009

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- CVMP je upošteval, da je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.
- CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ter upošteval vse predložene podatke.

CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom Doxycycline 50% WSP in povezanimi imeni (*glejte Prilogo I*), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Prilogi III.

Dodatek III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila in stična ovojnina

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Izpolni se na nacionalni ravni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Na gram:

Zdravilna učinkovina:

Doksiciklinjev hiklat: 500 mg
(enakovredno 433 mg doksiciklina)

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno raztopino.

Rahlo rumenkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Teleta pred nastopom prežvekovanja, prašiči, piščanci.

4.2 Indikacije za uporabo z opredelitvijo ciljnih živalskih vrst

Zdravljenje okužb dihal in prebavil, ki jih povzročajo mikroorganizmi, občutljivi na doksiciklin.

Teleta pred nastopom prežvekovanja:

- Bronhialna pljučnica in plevropnevmonija, ki ju povzročajo *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma spp.*

Prašiči:

- Atrofični rinitis, ki ga povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronhialna pljučnica, ki jo povzročajo *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* in *Mycoplasma hyorhinis*;
- Plevropnevmonija, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Piščanci:

- Okužbe dihal, ki jih povzročajo *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* in *Bordetella avium*;
- Enteritis, ki ga povzročata *Clostridium perfringens* in *Clostridium colinum*.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na tetracikline ali katero koli pomožno snov.

Ne dajajte živalim s hudo insuficienco jeter ali ledvic.

4.4 Posebna opozorila za posamezne ciljne živalske vrste

Jih ni.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Zaradi raznolikosti (časovna, geografska) v občutljivosti bakterij na doksiciklin, je močno priporočeno bakteriološko vzorčenje in testiranje občutljivosti mikroorganizmov iz obolelih živali na kmetiji.

Dokumentirali so visoko stopnjo odpornosti *E. coli*, izolirane iz piščancev, na tetraciklin. Zaradi tega se lahko zdravilo uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzroča bakterija *E. coli*, samo po izvedbi preskušanja občutljivosti na zdravilo. V nekaterih državah EU so poročali tudi o odpornosti na tetracikline pri prašičjih respiratornih patogenih (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) in telečjih patogenih (*Pasteurella spp*).

Ker popolnega uničenja ciljnega patogena morda ne bo mogoče doseči, je treba zdravilo kombinirati z dobro prakso upravljanja, npr. dobro higieno, ustreznim prezračevanjem, preprečevanjem prenapolnjenosti vzrejnega objekta.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Med uporabo zdravila se izogibajte stiku s kožo in vdihavanju, pri tem pa je potrebno upoštevati tveganje pojava preobčutljivosti in kontaktnega dermatitisa. Zaradi tega morate nositi rokavice in protiprašno masko.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Niso znani.

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost in laktacija:

Zaradi odlaganja doksiciklina v mladem kostnem tkivu je treba omejiti uporabo tega zdravila med brejestjo in laktacijo.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ne uporabljajte v povezavi z baktericidnimi antibiotiki, kot so penicilini in cefalosporini.

Tetraciklini lahko kelirajo katione (npr. Mg, Mn, Fe in Al), kar lahko vodi do zmanjšanja biološke razpoložljivosti

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Za peroralno dajanje v mlečnem nadomestku in/ali pitni vodi.

Teleta pred nastopom prežvekovanja: 10 mg doksiciklinijevega hklata/kg telesne mase/dan, ustreza 20 mg zdravila na kg telesne mase, 3-5 zaporednih dni, razdeljeno na 2 odmerka.

Prašiči: 10 mg doksiciklinijevega hklata /kg telesne mase/dan, ustreza 20 mg zdravila na kg telesne mase, 3-5 zaporednih dni.

Piščanci: 25 mg doksiciklinijevega hklata /kg telesne mase/dan, ustreza 50 mg zdravila na kg telesne mase, 3-5 zaporednih dni.

Za dajanje s pitno vodo je treba izračunati natančno dnevno količino zdravila glede na priporočeni odmerek, število in maso živali, ki jih boste zdravili, skladno s formulo:

$$\frac{\text{mg zdravila/kg telesne mase/dan} \quad \times \quad \text{Povprečna telesna masa (kg) živali, ki jih boste zdravili}}{\text{Povprečna dnevna poraba vode (v litrih) na žival}} = \dots \text{ mg zdravila na liter pitne vode}$$

Za zagotovitev ustreznega odmerjanja morate telesno maso določiti čim bolj natančno.

Pitje vode z zdravilom je odvisno od kliničnega stanja živali. Da zagotovite pravi odmerek, boste morda morali prilagoditi koncentracijo zdravila v pitni vodi.

Če porabite samo del vsebine pakiranja, je priporočena uporaba primerno umerjene opreme za tehtanje. Dnevno količino zdravila je treba dodati pitni vodi na tak način, da se vse zdravilo zaužije v 24 urah. Vodo z zdravilom morate pripraviti na novo vsakih 24 ur. Priporoča se, da pripravite koncentrirano predraztopino, ki vsebuje približno 100 gramov zdravila na liter pitne vode – nato pa to raztopino po potrebi razredčite na terapevtske koncentracije. Namesto tega lahko koncentrirano raztopino uporabite v pripomočku za dajanje proporcionalnega odmerka v vodo.

Mlečni nadomestek z zdravilom morate uporabiti nemudoma.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če so potrebni)

Pri teletih lahko pride po enem samem ali več odmerkih do akutne miokardialne degeneracije, včasih s smrtnim izidom. Ker gre v večini teh primerov za čezmerni odmerek, je pomembno, da odmerek pravilno izmerite.

4.11 Karenca(e)

Meso in organi:

Teleta pred nastopom prežvekovanja: 7 dni

Prašiči: 8 dni

Piščanci: 5 dni

Ni dovoljeno za uporabo pri pticah nesnicah jajc za prehrano ljudi.

Ni dovoljeno za uporabo pri govedu za proizvodnjo mleka za prehranjevanje ljudi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Protibakterijsko zdravilo za sistemsko uporabo, tetraciklini

Oznaka ATCvet: QJ01AA02

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Doksiciklin je antibiotik s širokim spektrom delovanja. Zavira znotrajcelično sintezo bakterijskih beljakovin, tako da se veže na ribosomske podenote 30-S. To moti vezanje aminoaceta-tRNA na sprejemno mesto na kompleksu ribosoma in mRNA in preprečuje spajanje aminokislin z nastajajočimi peptidnimi verigami.

Doksiciklin zavira bakterije, mikoplazme, klamidijo, rikecijo in nekatere protozoe.

Poročali so o štirih mehanizmih odpornosti, ki so jih mikroorganizmi na splošno razvili proti tetraciklinom: Zmanjšano nabiranje tetraciklinov (zmanjšana prehodnost bakterijske celične stene in aktiven iztok), zaščita beljakovin bakterijskega ribosoma, encimska inkativacija antibiotika in mutacij rRNA (preprečevanje vezanja tetraciklinov na ribosome). Odpornost na tetraciklin se ponavadi pridobi s pomočjo plazmidov ali drugih mobilnih elementov (npr. konjugativni transpozoni). Opisali so tudi navzkrižno odpornost proti tetraciklinom. Zaradi večje topnosti v maščobah in večje zmožnosti prehajanja skozi celične membrane (v primerjavi s tetraciklinom) ohrani doksiciklin določeno stopnjo učinkovitosti proti mikroorganizmov, ki so razvili odpornosti na tetracikline.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Doksiciklin se hitro in skoraj v popolnosti absorbira iz črevesja. Prisotnost hrane v črevesju nima vpliva na dejansko absorpcijo doksiciklina. Porazdelitev doksiciklina in prodiranje doksiciklina v večino tkiv sta dobra.

Po absorpciji se tetraciklini presnavljajo s težavo. Za razliko od drugih tetraciklinov se doksiciklin v glavnem izloča preko fecesa.

Teleta

Po odmerjanju 10 mg/kg/dan, ki traja 5 dni, so ugotovili razpolovni čas izločanja, ki je znašal med 15 in 28 urami. Koncentracija doksiciklina v plazmi je dosegla povprečno vrednost 2,2 do 2,5 µg/ml.

Prašiči

Pri prašičih niso ugotovili zbiranja doksiciklina v plazmi po zdravljenju z dajanjem zdravila preko pitne vode. Po 3 dneh zdravljenja s povprečnim odmerkom 10 mg/kg so ugotovili povprečne vrednosti v plazmi, ki so $0,44 \pm 0,12$ µg/ml.

Perutnina

Ustaljene plazemske koncentracije, $2,05 \pm 0,47$ µg/ml, so dosegli v 6 urah po začetku zdravljenja, nihale pa so se med 1,28 in 2,18 µg/ml ob odmerku 25 mg/kg v času 5 dni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Citronska kislina

Laktoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi odsotnosti študij kompatibilnosti se tega zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila za uporabo v veterini v ovojnini za prodajo: 36 mesece.

Rok uporabnosti zdravila po prvemu odprtju stične ovojnine: 3 mesece.

Rok uporabnosti po rekonstituciji v pitni vodi: 24 ur.

Rok uporabnosti po rekonstituciji v mlečnem nadomestku: uporabite takoj.

6,4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi pod 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Zaščitite pred zamrzovanjem.

6.5 Vrsta in vsebina stične oz. primarne ovojnine

Bel polipropilenski vsebnik po 1000 g, prekrit s pokrovčkom iz polietilena nizke gostote.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, če obstajajo

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z nacionalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni se na nacionalni ravni

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni se na nacionalni ravni

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolni se na nacionalni ravni

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Navedba ni smiselna.

OZNAČEVANJE

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

Vsebnik iz polipropilena

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Izpolni se na nacionalni ravni

2. NAVEDBA ZDRAVILNE UČINKOVINE IN DRUGIH SNOVI

Doksiciklinijev hiklat 500 mg/g
(enakovredno 433 mg/g doksiciklina)

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno raztopino.

4. VELIKOST PAKIRANJA

1 kg.

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Teleta pred nastopom prežvekovanja, prašiči in piščanci

6. INDIKACIJA

Zdravljenje okužb dihal in prebavil, ki jih povzročajo mikroorganizmi, občutljivi na doksiciklin.
Teleta pred nastopom prežvekovanja:

- Bronhialna pljučnica in plevropnevmonija, ki ju povzročajo *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*,
Arcanobacterium pyogenes, *Histophilus somni* in *Mycoplasma spp.*

Prašiči:

- Atrofični rinitis, ki ga povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*;

- Bronhialna pljučnica, ki jo povzročajo *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* in *Mycoplasma hyorhinis*;

- Plevropnevmonija, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Piščanci:

- Okužbe dihal, ki jih povzročajo *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* in
Bordetella avium;

- Enteritis, ki ga povzročata *Clostridium perfringens* in *Clostridium colinum*.

7. NAČIN IN POT UPORABE

Peroralna uporaba po raztapljanju v pitni vodi/mlečnem nadomestku.

Pred uporabo preberite navodila za uporabo.

8. KARENCA

Meso in organi:

Teleta pred nastopom prežvekovanja: 7 dni

Prašiči: 8 dni

Piščanci: 5 dni

Ni dovoljeno za uporabo pri pticah nesnicah jajc za prehrano ljudi. Ni dovoljeno za uporabo pri govedu za proizvodnjo mleka za prehrano ljudi.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Pred uporabo preberite navodila za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp <<EXP month/year>>

Rok uporabnosti zdravila po prvemu odprtju stične ovojnine: 3 mesece.

Rok uporabnosti po rekonstituciji v pitni vodi: 24 ur.

Rok uporabnosti po rekonstituciji v mlečnem nadomestku: uporabite takoj.

Po odprtju uporabite do:

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi pod 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Zaščitite pred zamrzovanjem.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z nacionalnimi zahtevami.

13. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“ IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, če je navedba smiselna

Samo za živali - le na veterinarski recepta.

14. BESEDILO „ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM“

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) V REGISTRU SKUPNOSTI ZDRAVIL

Izpolni se na nacionalni ravni

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Lot številka serije

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROIZVODNJO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROSTITEV SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec, odgovoren za sprostitvev serije:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Nizozemska

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Izpolni se na nacionalni ravni

3. NAVEDBA ZDRAVILNE UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SNOVI

Zdravilna učinkovina:

Doksiciklinijev hiklat 500 mg/g
(enakovredno 433 mg/g doksiciklina)

Rahlo rumenkast prašek.

4. INDIKACIJA

Zdravljenje okužb dihal in prebavil, ki jih povzročajo mikroorganizmi, občutljivi na doksiciklin.

Teleta pred nastopom prežvekovanja:

- Bronhialna pljučnica in plevropnevmonija, ki ju povzročajo *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma spp.*

Prašiči:

- Atrofični rinitis, ki ga povzročata *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*;

- Bronhialna pljučnica, ki jo povzročajo *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* in *Mycoplasma hyorhinis*;

- Plevropnevmonija, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Piščanci:

- Okužbe dihal, ki jih povzročajo *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* in *Bordetella avium*;

- Enteritis, ki ga povzročata *Clostridium perfringens* in *Clostridium colinum*.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabljajte v primeru preobčutljivosti na tetracikline ali katero koli pomožno snov.

Ne dajajte živalim s hudo insuficienco jeter ali ledvic.

6. NEŽELENI UČINKI

Niso znani.

Če opazite kakršne koli resne učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Teleta pred nastopom prežvekovanja, prašiči, piščanci

8. ODMEREK ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER NAČIN UPORABE IN DAJANJA ZDRAVILA

Teleta pred nastopom prežvekovanja: 10 mg doksiciklinijevega hklata /kg telesne mase/dan, ustreza 20 mg zdravila na kg telesne mase, 3-5 zaporednih dni, razdeljeno na 2 odmerka.

Prašiči: 10 mg doksiciklinijevega hklata /kg telesne mase/dan, ustreza 20 mg zdravila na kg telesne mase, 3-5 zaporednih dni.

Piščanci: 25 mg doksiciklinijevega hklata /kg telesne mase/dan, ustreza 50 mg zdravila na kg telesne mase, 3-5 zaporednih dni.

Za peroralno dajanje v mlečnem nadomestku in/ali pitni vodi.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Za dajanje s pitno vodo je treba izračunati natančno dnevno količino zdravila glede na priporočeni odmerek, število in maso živali, ki jih boste zdravili, skladno s formulo:

$$\frac{\text{mg zdravila/kg telesne mase/dan} \times \text{Povprečna telesna masa (kg) živali, ki jih boste zdravili}}{\text{Povprečna dnevna poraba vode (v litrih) na žival}} = \dots \text{ mg zdravila na liter pitne vode}$$

Za zagotovitev ustreznega odmerjanja morate telesno maso določiti čim bolj natančno.

Pitje vode z zdravilom je odvisno od kliničnega stanja živali. Da zagotovite pravi odmerek, boste morda morali prilagoditi koncentracijo zdravila v pitni vodi. Če porabite samo del vsebine pakiranja, je priporočena uporaba primerno umerjene opreme za tehtanje. Dnevno količino zdravila je treba dodati pitni vodi na tak način, da se vse zdravilo zaužije v 24 urah. Vodo z zdravilom morate pripraviti na novo vsakih 24 ur. Priporoča se, da pripravite koncentrirano predraztopino, ki vsebuje približno 100 gramov zdravila na liter pitne vode – nato pa to raztopino po potrebi razredčite na terapevtske koncentracije. Namesto tega lahko koncentrirano raztopino uporabite v pripomočku za dajanje proporcionalnega odmerka v vodo.

Mlečni nadomestek z zdravilom morate uporabiti nemudoma.

10. KARENCA

Meso in organi:

Teleta pred nastopom prežvekovanja: 7 dni

Prašiči: 8 dni

Piščanci: 5 dni

Ni dovoljeno za uporabo pri pticah nesnicah za proizvodnjo jajc za prehrano ljudi.

Ni dovoljeno za uporabo pri govedu za proizvodnjo mleka za prehrano ljudi.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Zaščitite pred zamrzovanjem.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na nalepki po exp.

Rok uporabnosti zdravila po prvemu odprtju vsebnika: 3 mesece.

Rok uporabnosti po rekonstituciji v pitni vodi: 24 ur.

Rok uporabnosti po rekonstituciji v mlečnem nadomestku: uporabite takoj.

12. POSEBNO(A) OPOZORIL(O)A

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Zaradi raznolikosti (časovna, geografska) v občutljivosti bakterij na doksiciklin, je močno priporočeno bakteriološko vzorčenje in testiranje občutljivosti mikroorganizmov iz obolelih živali na kmetiji.

Dokumentirali so visoko stopnjo odpornosti *E. coli*, izolirane iz piščancev, na tetraciklin. Zaradi tega se lahko zdravilo uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzroča bakterija *E. coli*, samo po izvedbi preskušanja občutljivosti na zdravilo. V nekaterih državah EU so poročali tudi o odpornosti na tetracikline pri prašičjih respiratornih patogenih (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*,) in telečjih patogenih (*Pasteurella spp.*).

Ker popolnega uničenja ciljnega patogena morda ne bo mogoče doseči, je treba zdravilo kombinirati z dobro prakso upravljanja, npr. dobro higieno, ustreznim prezračevanjem, preprečevanjem prenapoljenosti vzrejnega objekta.

Opozorila za uporabnike

Med uporabo zdravila se izogibajte stiku s kožo in vdihavanju, pri tem pa je potrebno upoštevati tveganje pojava preobčutljivosti in kontaktnega dermatitisa. Zaradi tega morate nositi rokavice in protiprašno masko.

Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Zaradi odlaganja doksiciklina v mladem kostnem tkivu je treba omejiti uporabo tega zdravila med brejostjo in laktacijo.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ne uporabljajte v povezavi z baktericidnimi antibiotiki, kot so penicilini in cefalosporini.

Tetraciklini lahko kelirajo katione (npr. Mg, Mn, Fe in Al) pri tem pa pride do zmanjšanja biološke razpoložljivosti.

Preveliki odmerki (simptomi, ukrepi v sili, protistrupi)

Pri teletih lahko pride po enem samem ali več odmerkih do akutne miokardialne degeneracije včasih s smrtnim izidom. Ker gre v večini teh primerov za čezmerni odmerek, je pomembno, da odmerek pravilno izmerite.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z nacionalnimi zahtevami.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

Izpolni se na nacionalni ravni

15. DRUGE INFORMACIJE

Izpolni se na nacionalni ravni