

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Doxatib 500 mg/g
prašak za uporabu u vodi za piće,
za svinje i kokoši
KLASA: UP/I-322-05/23-01/507
URBROJ: 525-09/584-23-3
SI/V/0001/001/A/006

Ministarstvo poljoprivrede

srpanj 2023
ODOBRENO

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Doxatib, 500 mg/g, prašak za uporabu u vodi za piće, za svinje i kokoši

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram praška sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin 433 mg (odgovara 500 mg doksiciklinhiklata)

Pomoćne tvari:

Kvantitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka

Tartaratna kiselina

Blijedo žuti do žuti prašak.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Svinja i kokoš (tovni pilići, pilenke, rasplodne kokoši).

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Svinje: liječenje kliničkih simptoma infekcija dišnog sustava uzrokovanih mikroorganizmima *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* i *Mycoplasma hyopneumoniae* osjetljivim na doksiciklin.

Kokoši: veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) primjenjuje se u jatima u kojima je prisutna klinički manifestna bolest u svrhu smanjenja mortaliteta, morbiditeta i kliničkih simptoma te smanjenja lezija uslijed pastereloze uzrokovane s *Pasteurella multocida* ili smanjenja morbiditeta i lezija kod infekcija dišnog sustava uzrokovanih s *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

Ne primjenjivati životinjama s poremećajem funkcije jetre.

Ne primjenjivati životinjama s poremećajem funkcije bubrega.

Ne primjenjivati ako je u stadu/jatu uočena rezistencija na tetraciklin jer može doći do pojave križne rezistencije.

3.4 Posebna upozorenja

Unos VMP-a u bolesnih životinja može biti promijenjen. U slučaju nedovoljnog unosa vode za piće, životinje treba liječiti parenteralno.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Prilikom primjene VMP-a treba uzeti u obzir službene, nacionalne i regionalne smjernice za primjenu antimikrobnih tvari.

Ako primjena VMP-a nije u skladu s uputama navedenim u sažetku opisa svojstava, može se povećati učestalost bakterija rezistentnih na doksiciklin te smanjiti učinkovitost liječenja drugim tetraciklinima, zbog moguće pojave križne rezistencije. Rezistencija na tetracikline je također zabilježena i kod uzročnika infekcija dišnog sustava u svinja (*A. Pleuropneumoniae*) u nekim zemljama Europske unije. Zbog vjerojatne varijabilnosti (vremenske, geografske) u pojavi rezistencije bakterija na doksiciklin, preporuča se uzimanje uzoraka za bakteriološku pretragu i antibiogram. Osjetljivost *A. pleuropneumoniae* i *O. rhinotracheale* može se razlikovati od zemlje do zemlje ili čak od farme do farme. Primjena VMP-a treba se temeljiti na ispitivanju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, liječenje se treba temeljiti na lokalnim (regija, farma) epizootičkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija.

Budući da se ciljni patogeni mikroorganizmi ne mogu u potpunosti iskorijeniti, liječenje treba kombinirati s mjerama dobre uzgojne prakse, npr. s održavanjem higijene, pravilnom ventilacijom i naseljavanjem objekata s prikladnim brojem životinja.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Ovaj VMP može uzrokovati kontaktni dermatitis i/ili reakcije preosjetljivosti ako dođe u kontakt s kožom ili očima (prašak i otopina) ili ako se prašak udahne. Osobe s poznatom preosjetljivošću na tetracikline trebaju izbjegavati kontakt s ovim VMP-om.

Treba poduzeti mjere kako bi se izbjeglo nastajanje prašine prilikom miješanja VMP-a s vodom. Treba izbjegavati izravan kontakt s kožom i očima tijekom rukovanja VMP-om kako bi se spriječila senzibilizacija i kontaktni dermatitis.

Treba izbjegavati udisanje čestica praška. Prilikom miješanja i primjene VMP-a treba nositi nepropusne rukavice (npr. od gume ili lateksa) te odgovarajuću zaštitnu masku protiv prašine (npr. jednokratnu polumasku sa sustavom filtracije zraka u skladu s europskim standardom EN149 ili višekratnu masku sa sustavom filtracije zraka u skladu s europskim standardom EN140, s filterom u skladu s EN143).

U slučaju kontakta VMP-a s očima ili kožom, izložene dijelove treba isprati velikom količinom čiste vode, a ako nadražaj potraje, treba potražiti pomoć liječnika.

Ako nakon izlaganja VMP-u pojave simptomi, kao što je osip, treba potražiti savjet liječnika i pokazati mu ovo upozorenje. Oticanje lica, usana ili očiju, ili otežano disanje, puno su ozbiljniji simptomi i zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Nakon rukovanja VMP-om treba oprati ruke.

Prilikom rukovanja VMP-om ne smije se pušiti, jesti ni piti.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Svinje i kokoši:

Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve):	Reakcije preosjetljivosti ¹ Reakcije fotoosjetljivosti ¹
---	---

¹ ako se uoče ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinaru, lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u odjeljku 16 upute o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Graviditet i laktacija:

Doksiciklin ima slabi afinitet za stvaranje kompleksa s kalcijem, a ispitivanja su pokazala da doksiciklin ima neznatan utjecaj na formiranje kostura.

U nedostatku specifičnih ispitivanja ne preporučuje se primjena VMP-a tijekom graviditeta i laktacije.

3.8 Interakcija s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

VMP se ne smije primjenjivati istovremeno s baktericidnim antibioticima npr. penicilinima ili cefalosporinima.

Apsorpcija doksiciklina može biti smanjena u prisutnosti visokih koncentracija kalcija, željeza, magnezija ili aluminija u hrani. VMP se ne smije primjenjivati istovremeno s antacidima, kaolinom i preparatima željeza.

Preporučuje se da razmak između primjene ovog VMP-a i primjene drugih VMP-a koji sadržavaju polivalentne katione bude 1 do 2 sata jer oni ograničavaju apsorpciju tetraciklina.

Doksiciklin pojačava djelovanje antikoagulansa.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Za primjenu u vodi za piće.

Svinje: preporučena doza je:

12,5 mg doksiciklinhiklata (25 mg VMP-a)/kg tjelesne težine (t.t.) na dan, tijekom 4 uzastopna dana.

Ako se unutar ovog vremena ne vidi poboljšanje kliničkih znakova, potrebno je provjeriti dijagnozu i promijeniti liječenje. U slučaju teških infekcija razdoblje liječenja se, prema odluci veterinaru, može produžiti na najviše 8 uzastopnih dana.

Kokoši: preporučena doza je:

10 mg doksiciklinhiklata (20 mg VMP-a)/kg t.t. na dan, tijekom 3-4 uzastopna dana u slučaju infekcija uzrokovanih s *P. multocida* i

20 mg doksiciklinhiklata (40 mg VMP-a)/kg t.t. na dan, tijekom 3-4 uzastopna dana u slučaju infekcija uzrokovanih s *O. rhinotracheale*.

Na temelju preporučene doze te broja i težine životinja koje treba liječiti, točnu dnevnu koncentraciju VMP-a treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{mg VMP-a/kg t.t./dan} \times \text{prosječna tjelesna težina životinja (kg) koje treba liječiti}}{\text{srednja vrijednost dnevnog unosa vode/životinji (L/životinja)}} = \text{mg VMP-a/L vode za piće}$$

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu.

Unos lijekovite vode ovisi o kliničkom stanju životinja. Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, možda će biti potrebno na odgovarajući način prilagoditi koncentraciju doksiciklina.

U slučaju primjene samo dijela sadržaja pakiranja preporučuje se upotreba ispravno kalibrirane opreme za mjerenje. Dnevnu količinu VMP-a treba dodati u volumen vode za piće koji će životinje sigurno popiti unutar 24 sata. Svježu otopinu VMP-a u vodi za piće treba pripremati svakih 24 sata.

Preporučuje se priprema koncentrirane otopine (približno 100 grama VMP-a/L vode za piće) koju zatim, prema potrebi, treba razrijediti do terapijskih koncentracija.

Umjesto tog načina, koncentriranu otopinu se može primijeniti i pomoću odgovarajućeg uređaja za doziranje lijekova u vodi za piće (medikatora).

Topljivost VMP-a ovisna je o pH vrijednosti vode te može doći do taloženja ako se VMP miješa s tvrdom lužnatom vodom za piće. U područjima s takvom vodom (tvrdoća više od 10,2 °d i pH vrijednost veća od 8,1) VMP treba primjenjivati u koncentracijama najmanje 200 mg praška/L vode za piće.

Vodu s VMP-om se ne smije čuvati u metalnim spremnicima.

Potrebno je osigurati da sve životinje koje treba liječiti imaju slobodan pristup pojilicama.

Tijekom razdoblja liječenja životinje ne smiju imati pristup drugim izvorima vode za piće osim vode s VMP-om.

Unos vode treba pratiti u pravilnim vremenskim razmacima tijekom liječenja.

Nakon završetku razdoblja liječenja, sustav za napajanje treba odgovarajuće očistiti kako bi se spriječio naknadni unos subterapijskih količina djelatne tvari.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Predoziranje dozama 1,6 puta većim od preporučenih nije dovelo do pojave kliničkih znakova povezanih s liječenjem. Primjena doze 2x veće od preporučene (40 mg/kg t.t.) u kokoši nije izazvala neželjene kliničke znakove.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Svinje:

Meso i iznutrice: 4 dana.

Kokoši:

Meso i iznutrice: 3 dana (nakon primjene doze 10 mg/kg t.t. doksiciklinhiklata tijekom 4 dana).

Meso i iznutrice: 9 dana (nakon primjene doze 20 mg/kg t.t. doksiciklinhiklata tijekom 4 dana).

Ne primjenjivati u razdoblju od 4 tjedana prije početka nesenja.

Nije za primjenu u ptica koje su namijenjene za nesenje jaja za ljudsku prehranu.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QJ01AA02

4.2 Farmakodinamika

Doksiciklin pripada skupini tetraciklinskih antibiotika. Ovi antibiotici imaju istu osnovnu strukturu policikličkog naftacen karboksamida.

Doksiciklin je primarno bakteriostatska tvar. Svoje djelovanje iskazuje putem inhibicije sinteze proteina bakterijske stijenke. Inhibicija sinteze bakterijskih proteina rezultira poremećajem svih funkcija neophodnih za život bakterije. Posebno su narušeni dioba stanice i formiranje stanične stijenke.

Doksiciklin je antibiotik širokog spektra, učinkovit protiv velikog broja gram-pozitivnih i gram-negativnih, aerobnih i anaerobnih mikroorganizama i mikoplazmi.

Za *Ornithobacterium rhinotracheale* rezultati se razlikuju, od visoke do niske osjetljivosti, ovisno o geografskoj regiji iz koje potječu izolati.

U svinja rezistencija patogenih mikroorganizama na doksiciklin se također može razlikovati; osobito osjetljivost *A. pleuropneumoniae* se može razlikovati od države do države; čak i od farme do farme.

Općenito su poznata četiri mehanizma rezistencije koje su mikroorganizmi stekli na tetracikline: smanjeno nakupljanje tetraciklina (smanjena propusnost bakterijske stanične stijenke i aktivan efluks), proteinska zaštita bakterijskih ribosoma, enzimska inaktivacija antibiotika i mutacija rRNA (sprječava vezanje tetraciklina na ribosome). Rezistencija na tetracikline obično je stečena pomoću plazmida ili drugih pokretnih dijelova (npr. konjugativnih transpozona). Križna rezistencija unutar skupine tetraciklina je česta, ali ovisi o mehanizmu razvoja rezistencije. Zbog veće topljivosti u mastima i veće sposobnosti prolaza kroz stanične membrane (u usporedbi s tetraciklinom), doksiciklin zadržava određeni stupanj učinkovitosti protiv mikroorganizama sa stečenom rezistencijom na tetracikline putem efluksnih pumpi. Međutim, rezistencija koju posreduju ribosomalni zaštitni proteini uzrokuje križnu rezistenciju na doksiciklin.

4.3 Farmakokinetika

Doksiciklin se apsorbira u želucu i prvom dijelu dvanaesnika. U usporedbi s tetraciklinima starije generacije na apsorpciju doksiciklina manje utječe prisutnost bivalentnih kationa u hrani. Bioraspoloživost u svinja kojima prije primjene nije bila uskraćena hranaje približno 21%.

Nakon primjene doze 12,8 mg/kg t.t. kroz usta, u svinja su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže tijekom liječenja bile u rasponu od C_{min} 0,40 µg/mL rano ujutro do C_{max} 0,87 µg/mL kasno poslijepodne.

Nakon primjene doksiciklinhiklata u stvarnoj dozi 21 mg/kg t.t. kokošima, srednje koncentracije u plazmi iznad 1 µg/mL postižu se unutar 6 sati i traju 6 sati nakon prekida liječenja. U razdoblju od 24 h do 96 h nakon početka liječenja, koncentracije doksiciklina u plazmi su prelazile 2 µg/mL. Nakon primjene doksiciklinhiklata u stvarnoj dozi 10 mg/kg t.t., koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile su u rasponu od 0,75 do 0,93 µg/g u razdoblju između 12 i 96 sati nakon početka liječenja.

S obzirom da je doksiciklin dobro topljiv u lipidima, dobro prodire u tkivo. Tkivo dišnog sustava: omjeri u plazmi 1,3 (zdrava pluća), 1,9 (pluća s upalom) i 2,3 (sluznica nosa) zabilježeni su za doksiciklin. Vezanje za proteine plazme je značajno (preko 90%).

Doksiciklin se slabo metabolizira. Doksiciklin se najvećim dijelom izlučuje izmetom.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj VMP se ne smije miješati s drugim VMP-ima.

Doxatib 500 mg/g

prašak za uporabu u vodi za piće,
za svinje i kokoši

KLASA: UP/I-322-05/23-01/507

URBROJ: 525-09/584-23-3

SI/V/0001/001/A/006

Ministarstvo poljoprivrede
srpanj 2023.
ODOBRENO

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 1 godina.

Rok valjanosti nakon otapanja prema uputama: 24 sata.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Nakon prvog otvaranja, vrećicu treba držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nakon prvog otvaranja, VMP treba čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Aluminijske troslojne (PET/Al/PE) vrećice.

Aluminijske četveroslojne (PET/Al/PET/PE) vrećice.

Veličine pakiranja 100 g, 1 kg i 5 kg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/21-01/598

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 2021. godine

9. DATUM POSLJENJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

27. srpnja 2023. godine

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom VMP-u dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

Doxatib 500 mg/g
prašak za uporabu u vodi za piće,
za svinje i kokoši
KLASA: UP/I-322-05/23-01/507
URBROJ: 525-09/584-23-3
SI/V/0001/001/A/006

Ministarstvo poljoprivrede

srpanj 2023.
ODOBRENO