# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. **NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

MEDITEK DOX 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě

1. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

1 g přípravku obsahuje:

Léčivá látka:

Doxycyclini hyclas 500 mg

(odpovídá 433,2 mg doxycyclinum)

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

1. **LÉKOVÁ FORMA**

Prášek pro podání v pitné vodě

Žlutý prášek

1. **KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Cílové druhy zvířat**

Prasata, brojleři kura domácího

**4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat**

Léčba níže uvedených infekcí způsobených mikroorganismy citlivými k doxycyklinu:

Prasata:

- Atrofická rinitida způsobená *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*

- Bronchopneumonie způsobená *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*

- Pleuropneumonie způsobená *Actinobacillus pleuropneumoniae*

*-* Kolibacilóza způsobená *Escherichia coli*

*-* Glässerova choroba způsobená *Haemophilus parasuis*

Brojleři kura domácího:

- Infekce respiračního traktu vyvolané *Escherichia coli, Bordetella avium* a *Ornithobacterium rhinotracheale*

**4.3 Kontraindikace**

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

Nepodávat zvířatům při poruchách příjmu vody.

Nepodávat zvířatům se závažným poškozením jater nebo nedostatečnou funkcí ledvin.

Nepodávat v případě přecitlivělosti na tetracykliny.

**4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh**

Nejsou.

**4.5 Zvláštní opatření pro použití**

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Při použití přípravku je nutno vzít v úvahu oficiální a místní pravidla antibiotické politiky.

Kvůli pravděpodobné variabilitě (čas, zeměpisné faktory) v citlivosti bakterií k doxycyklinu se důrazně doporučuje provést odběr bakteriologických vzorků a testování citlivosti mikroorganismů získaných z nemocných zvířat v chovu. Pokud to není možné, je nutné založit terapii na místních (regionální, na úrovni farmy) epizootologických informacích o citlivosti cílové bakterie.

Byla zaznamenána vysoká prevalence rezistence u *E. coli,* izolované z kura domácího,k tetracyklinům. Rezistence k tetracyklinům byla také hlášena v některých zemích EU u respiračních patogenů prasat (*A. pleuropneumoniae, S. suis*) a patogenů drůbeže (*Ornithobacterium rhinotracheale*). Proto by tento přípravek měl být používán až po testování citlivosti a to pouze u kmenů, kde *in vitro* výsledky testování indikují MIC nižší než koncentrace dosažené v cílových tkáních doporučeným terapeutickým režimem (viz též informace v bodech 5.1 a 5.2).

Použití přípravku, které je odlišné od pokynů uvedených v tomto souhrnu údajů o přípravku (SPC), může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k doxycyklinu a snížit účinnost terapie ostatními tetracykliny z důvodu možné zkřížené rezistence.

Protože nemusí být dosaženo eradikace cílových patogenů, je zapotřebí léčbu kombinovat s dobrou zoohygienickou praxí, např. dobrou hygienou, správným větráním a dostatkem prostoru pro zvířata.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou přecitlivělostí na tetracykliny by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Přípravek používejte v dobře větraných prostorách a zamezte vytváření prachu a vdechování prachových částic.

Při manipulaci s přípravkem nejezte, nepijte a nekuřte.

Zabraňte kontaktu přípravku s kůží, očima a sliznicemi.

Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z ochranného pláště, nepropustných rukavic, brýlí a respirátoru. Použijte buď jednorázový respirátor vyhovující normě EN149 nebo respirátor pro více použití vyhovující normě EN140 vybavený filtrem podle normy EN143.

V případě náhodného potřísnění kůže nebo kontaktu se sliznicemi opláchněte ihned zasaženou oblast velkým množstvím vody.

V případě náhodného kontaktu s očima je ihned vypláchněte velkým množstvím čisté vody. Dojde-li k podráždění, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte lékaři toto upozornění.

V případě náhodného pozření, nebo pokud se u vás projeví příznaky jako například kožní vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte lékaři toto upozornění.

Po použití si umyjte ruce.

**4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)**

Doxycyklin má nízkou toxicitu a nežádoucí účinky jsou sporadické. Při podání na lačno se může objevit nausea nebo zvracení. Při dodržení dávkování a doby léčby se nežádoucí účinky nevyskytují.

Tetracykliny mohou ve velmi vzácných případech vyvolat hypersenzitivitu nebo fotosenzitivitu. V případě výskytu nežádoucích účinků je nutné léčbu přerušit.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)

- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)

- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)

- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)

- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

**4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky**

Březost a laktace:

Laboratorní studie nepodaly důkaz o teratogenním a fetotoxickém účinku, ani o maternální toxicitě.

U březích a laktujících zvířat podávat jen se zvýšenou opatrností. Použít pouze po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

**4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce**

K nežádoucím interakcím dochází při styku s polyvalentními kationty.

Nepodávat současně s baktericidními antibiotiky, např. beta-laktamovými antibiotiky (peniciliny a cefalosporiny) a aminoglykosidy.

Je známé potencování účinku tiamulinem a valnemulinem.

Absorpce doxycyklinu může být snížena za přítomnosti velkého množství vápníku, železa, hořčíku a hliníku v krmivu.

Doxycyklin zvyšuje účinek antikoagulačních přípravků.

**4.9 Podávané množství a způsob podání**

Perorální podání v pitné vodě.

Prasata:

* 10 mg doxycyklin hyklátu (20 mg přípravku)/kg ž. hm./den po dobu 3–5 po sobě jdoucích dnů.

Brojleři kura domácího:

- 20 mg doxycyklin hyklátu (40 mg přípravku)/kg ž. hm./den po dobu 3–4 po sobě jdoucích dnů v případě infekce způsobené *O. rhinotracheale.*

- 25 mg doxycyklin hyklátu (50 mg přípravku)/kg ž. hm./den po dobu 3–5 po sobě jdoucích dnů v případě infekcí způsobených *E. coli*, *B. avium.*

Na základě doporučené dávky, počtu a hmotnosti léčených zvířat je třeba vypočítat přesné denní množství přípravku podle následujícího vzorce:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ...mg přípravku/kg živé hmotnosti/den | x | průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat | = | …mg přípravku na litr pitné vody |
| průměrná denní spotřeba vody (l) *pro toto* |

Pro dosažení správné dávky musí stanovena co možná nejpřesněji živá hmotnost zvířat, aby se předešlo poddávkování.

Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. K zajištění správného dávkování může být nutné upravit koncentraci přípravku v pitné vodě.

V případech, kdy se nepoužije celé balení přípravku, musí být potřebné množství přípravku odváženo za použití vhodně kalibrovaných vah. Množství přípravku, které pokryje jednodenní dávku, se přidává do vody tak, aby byla veškerá medikovaná voda spotřebována v průběhu 24 hodin. Medikovanou vodu je třeba připravovat každých 24 hodin čerstvou. Doporučuje se připravit koncentrovaný roztok – přibližně 100 gramů přípravku na litr pitné vody – a tento koncentrovaný roztok v případě potřeby dále ředit na terapeutické koncentrace. Alternativně může být koncentrovaný roztok použit ve vhodném proporcionálním medikátoru vody. Před aplikací omezte 2 hodiny před podáním léčiva přívod vody. Po vypití medikované vody by zvířata měla mít k dispozici dostatečné množství nemedikované vody pro zbytek dne.

Maximální rozpustnost přípravku v měkké i tvrdé vodě při 5 a 20°C je přibližně 140 g/l během max. 5 minut. Voda by měla být míchána, dokud nedojde k úplnému rozpuštění přípravku do čirého žlutého roztoku.

Léčbu je třeba doplnit správnými chovatelskými a zoohygienickými postupy, aby se snížilo riziko infekce a bylo možné kontrolovat vytváření rezistence.

**4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné**

Doxycyklin je u cílových druhů dobře snášen a při dodržení doporučených dávek by nemělo dojít k předávkování. V případě podezření na předávkování je nutno léčbu přerušit a provést vhodná opatření.

**4.11 Ochranná(é) lhůta(y)**

Prasata: Maso: 7 dnů

Kur domácí (brojleři): Maso: 7 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

1. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, tetracykliny, doxycyklin.

ATCvet kód: QJ01AA02.

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Doxycyklin je širokospektré antibiotikum, působí bakteriostaticky a inhibuje proteosyntézu bakterií. Dostává se do bakteriální buňky energeticky náročným procesem, v cytoplasmě se váže na 30S ribozomální podjednotky v místě vazby aminoacyl-tRNA na komplex tvořený ribozomem a mRNA. Vazba tetracyklinů na cílové místo na ribozomu zabraňuje vazbě aminoacyl-tRNA a elongaci peptidového řetězce, čímž je dočasně narušena syntéza bakteriálních bílkovin.

Byly zaznamenány čtyři mechanismy získané rezistence mikroorganismů k tetracyklinům obecně: snížená akumulace tetracyklinů (snížená propustnost bakteriální buněčné stěny a aktivní eflux), ochrana bakteriálního ribozomu specifickými proteiny, enzymatická inaktivace antibiotik a změna primární struktury ribozomální rRNA v důsledku mutací (brání tetracyklinu navázat se na ribozom).

Rezistence k tetracyklinu je obvykle přenášena prostřednictvím plazmidů nebo jiných mobilních elementů (např. konjugativních transpozonů). Byla rovněž popsána zkřížená rezistence mezi tetracykliny. Doxycyklin může být účinný proti mikroorganizmům s *in vitro* detekovanou rezistencí k tetracyklinu.

V tabulkách níže jsou prezentovány hodnoty MIC doxycyklinu (popř. tetracyklinu) pro vybrané patogeny izolované z klinicky nemocných zvířat. Hodnoty reflektují stav v čase a geografické lokalitě, a proto použití přípravku by mělo být vždy, když je to možné, založeno na výsledku testu citlivosti (preferovaně k doxycyklinu).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Druh původce onemocnění (počet izolátů)** | **MIC50****[μg/ml]** | **MIC90****[μg/ml]** | **původ izolátů,****rok sběru** |
| ***Prase domácí*** |
| *Actinobacillus pleuropneumoniae (30)* | ≤0,5 | 4 | ČR, 2020 |
| *Bordetella bronchiseptica* (107) | 0,12 | 0,5 | DE, 2010-2012 |
| *Escherichia coli (140)* | 8 | >16 | ČR, 2020 |
| *Haemophilus parasuis (68)* | 0,5\* | 1\* | EU, 2009–2012 |
| *Pasteurella multocida (41)* | ≤0,5 | 2 | ČR, 2020 |
| *Streptococcus suis (56)* | 4 | >4 | ČR, 2020 |
| ***Brojler kura domácího*** |
| *Bordetella avium (19)* | 0,06 |  | HU, 2014 |
| *Escherichia coli (190)* | ≤2 | >16 | ČR, 2020 |
| *Ornithobacterium rhinotracheale (36)* | 4 |  | HU, 2009, 2013 |

\*hodnoty platné pro tetracyklin

Dle standardů CLSI (2018) jsou enterobakterie s hodnotou MIC ≤ 4 µg/ml k tetracyklinu/doxycyklinu citlivé, s MIC 8 µg/ml intermediární a s MIC ≥ 16 µg/ml rezistentní.

**5.2 Farmakokinetické údaje**

Doxycyklin se rychle a dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu. Po perorálním podání se v porovnání tetracyklinem a chlortetracyklinem lépe vstřebává a je méně ovlivňován přijímaným krmivem (mlékem, solemi vápníku). V organismu je lépe distribuován a lépe prostupuje do dýchacího ústrojí a do cerebrospinálního moku, díky vyšší míře liposolubility a lepšímu průniku přes buněčné membrány než tetracyklin či chlortetracyklin.

Doxycyklin ve srovnání s ostatními tetracykliny má delší eliminační poločas. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká (> 90 %).

Tetracykliny nejsou v organismu téměř metabolizovány, takže jsou vylučovány v aktivní formě, a to především v trusu.

 Prasata

Biologická dostupnost u prasat je přibližně 21 %, její míra závisí také na příjmu potravy.

Po perorálním podání doxycyklinu v dávce 10,5 mg/kg je dosaženo maximální koncentrace 1,5 μg/ml (Cmax) za 2,3 h (Tmax). Koncentrace převyšující 0,5 μg/ml je po jednorázovém perorálním podání v plazmě udržována po dobu nejméně 9 hodin.

Po 5denním perorálním podávání ve vodě byla dosažena průměrná plazmatická koncentrace doxycyklinu 0,83–0,96 µg/ml.

Doxycyklin díky vyšší liposolubilitě než základní tetracykliny lépe prostupuje biologickými bariérami a dobře proniká do tkáně plic a nosního sekretu.

Doxycyklin nepodléhá u prasat biotransformaci a vylučuje se ve faeces.

 Kur domácí

Biologická dostupnost u kura domácího je přibližně 41 %. Míra biologické dostupnosti se mění s věkem zvířat.

Po perorálním podání doxycyklinu v dávce 20 mg/kg je dosaženo maximální koncentrace 54,58 μg/ml (Cmax) za 0,35 h (Tmax). Koncentrace převyšující 1 μg/ml je po jednorázovém i 4denním perorálním podávání v plazmě udržována po dobu nejméně 12 hodin.

Koncentrace doxycyklinu ve tkáních plic, jater a ledvin jsou vyšší než v plazmě a to zejména u zvířat s probíhající infekcí, kde byl prokázán zvýšený průnik léčivé látky do tkání.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina citronová

**6.2 Hlavní inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 6 měsíců.

Doba použitelnosti po rozpuštění v pitné vodě: 24 hodin.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Chraňte před světlem.

**6.5 Druh a složení vnitřního obalu**

Třívrstvý metalizovaný vak s vnitřní PE vrstvou: 3 kg, 5 kg a 10 kg.

Sáček z třívrstvé metalické fólie s vnitřní PE vrstvou: 0,5 kg, 1 kg, 3 kg, 5 kg a 10 kg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku**

Všechen nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Tekro, spol. s r.o.

Višňová 484/2

140 00 Praha 4

Tel.: +420 585 004 366

Fax.: +420 585 004 303

e-mail: leciva@tekro.cz

1. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

96/046/21-C

1. **DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

21. 10. 2021

1. **DATUM REVIZE TEXTU**

Červen 2023

**DALŠÍ INFORMACE**

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.