

1.B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ladoxyn 500 mg/g granule pro perorální roztok pro prasata, kura domácího a krůty

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g granulí pro perorální roztok obsahuje:

Léčivá látka:

Doxycyclinum 500,0 mg
(odpovídá doxycyclini hyclas 580,0 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální roztok

Žluté, sypké granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata (žirná prasata po odstavu), kur domácí (brojleři a chovní brojleři) a krůty (brojleři a chovní jedinci)

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Prasata: léčba klinických respiračních infekcí vyvolaných *Mycoplasma hyopneumoniae* a *Pasteurella multocida* citlivých na doxycyklin.

Kur domácí a krůty: léčení klinických respiračních infekcí vyvolaných *Mycoplasma gallisepticum* citlivých na doxycyklin.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívejte v případě přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.

Nepoužívejte, jestliže je v chovu prokázána rezistence vůči tetracyklinu z důvodu možné zkřížené rezistence.

Nepoužívejte u zvířat s dysfunkcí jater.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Příjem léčiva může být u zvířat ovlivněn onemocněním.

Při nedostatečném příjmu medikované pitné vody by měla být zvířata léčena parenterálně.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Nevhodné použití může vést ke zvýšené rezistenci bakterií vůči tetracyklinu z důvodu možné zkřížené rezistence.

Vzhledem k variabilitě (čas, zeměpisná poloha) v citlivosti bakterií na doxycyklin se důrazně doporučuje odběr vzorku z nemocných zvířat na farmě a testování citlivosti kauzálního mikroorganismu.

Byla dokumentována vysoká míra rezistence *E.coli* izolovaných z kuřat vůči tetracyklinům. Proto by měl být přípravek použit k léčbě infekcí způsobených *E.coli* pouze po testování citlivosti.

Vzhledem k tomu, že nemusí být dosaženo eradikace původce onemocnění měla by být léčba kombinována s osvědčenými zoohygienickými postupy, např. dodržování správné hygieny, dostatečného větrání a prostoru pro zvířata.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Zabraňte kontaktu přípravku s kůží, očima a sliznicemi.

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

Při přípravě nebo ředění roztoku používejte ochranné rukavice a brýle.

Zasaženou kůži omyjte.

V případě náhodného vniknutí přípravku do očí, vypláchněte oči velkým množstvím vody.

Při manipulaci s přípravkem nekuřte, nejezte a nepijte.

V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Otok obličejů, rtů, očí nebo potíže s dýcháním jsou vážné příznaky a vyžadují okamžitou lékařskou péči.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Jako u všech tetracyklinů se mohou velmi zřídka vyskytnout alergické reakce a fotosenzitivita.

Jestliže se objeví nežádoucí reakce, měla by být léčba přerušena.

Informujte vašeho veterinárního lékaře, jestliže se vyskytnou vážné nežádoucí účinky či jiné účinky, které nejsou uvedeny v příbalové informaci.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Při laboratorních zkouškách u potkanů a králíků nebyly potvrzeny žádné teratogenní, fetotoxické a maternotoxické účinky.

U prasnic v období březosti a laktace nebyla prokázána bezpečnost přípravku.

Není proto doporučeno podávat přípravek v době gravidity a laktace.

Nepoužívejte u drůbeže během snášky a 4 týdny před počátkem snášky.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nepodávat současně s krmivem obsahujícím vícemocné kationty, jako např. Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} a Fe^{3+} , protože s těmito kationty mohou vzniknout komplexní sloučeniny.

Nepodávejte současně s antacidami, kaolinem a železitými přípravky. S ohledem na skutečnost, že tetracykliny jsou bakteriostatická antimikrobika, nepoužívejte přípravek současně s baktericidními antimikrobiky jako jsou beta-laktamy. Je doporučeno dodržet přestávku 1-2 hodiny před, nebo po podání jiných přípravků obsahujících vícemocné kationty, protože omezují vstřebávání tetracyklinu.

Doxycyklin zvyšuje účinnost antikoagulantů.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Podání v pitné vodě.

Dávkování:

Prasata a kur domácí

20 mg doxycyklinu na 1 kg ž.hm. a den (t.j. 40 mg přípravku/ kg ž.hm.) v pitné vodě po dobu 5 po sobě následujících dnů

Krůty:

25 mg doxycyklinu na 1 kg ž.hm. a den (t.j. 50 mg přípravku / kg ž.hm.) v pitné vodě po dobu 5 po sobě následujících dnů

Podávání:

Přesná denní dávka přípravku by měla být vypočtena na základě doporučené dávky hmotnosti a počtu léčených zvířat a lze ji vypočítat podle následujícího vzorce:

$$\frac{\text{mg přípravku/kg živé hmotnosti/den} \times \text{průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat}}{\text{průměrná denní spotřeba vody (l) na zvíře}} = \dots \text{ mg přípravku na litr pitné vody}$$

Aby bylo zajištěno správné dávkování přípravku, je třeba stanovit živou hmotnost co nejpřesněji.

Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat.

Pro dodržení správné dávky může být nutné upravit koncentraci přípravku v pitné vodě.

Je doporučeno použít řádně kalibrovanou váhu při použití pouze části balení přípravku. Denní dávku je nutno přimíchat k napájecí vodě tak, aby byla celá dávka přípravku spotřebována do 24 hodin. Medikovanou napájecí vodu je třeba připravovat čerstvou každých 24 hodin. Doporučuje se připravit koncentrovaný roztok – přibližně 100 g přípravku na litr pitné vody - a v případě potřeby tento roztok dále zředit na terapeutickou koncentraci.

Maximální rozpustnost přípravku je 72 g/l.

Koncentrovaný roztok může být podán pomocí medikátoru vody.

Musí být zajištěno, aby všechna léčená zvířata měla volný přístup k napáječkám.

Po skončení medikace je nutno napájecí systém vyčistit tak, aby se zabránilo příjmu zbytkových množství sub-terapeutických dávek.

Po dobu léčení musí být medikovaná voda jediným zdrojem pitné vody.

Medikovaná voda nesmí být skladována v kovové nádobě a oxidovaných napáječkách.

Rozpustnost přípravku je závislá na pH, v zásaditém roztoku může dojít k vysrážení.

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

Během studií snášenlivosti u cílových druhů zvířat nebyly pozorovány při pětinasobku doporučené dávky podané dvojnásobně dlouhou dobu žádné nežádoucí účinky u žádného z cílových druhů zvířat.

Při podezření na toxické reakce z důvodu extrémního předávkování by měla být, v případě nutnosti, medikace přerušena a zahájena vhodná symptomatická léčba.

4.11 Ochranné lhůty

Prasata: Maso: 4 dny

Kur domácí: Maso: 5 dnů

Krůty: Maso: 12 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidský konzum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antiinfektiva pro systémovou aplikaci, tetracykliny

ATCvet kód: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Doxycyklin je semisyntetický derivát tetracyklinu.

Způsobuje inhibici syntézy bílkovin na ribozomální úrovni vazbou na 30S podjednotky ribozomů bakterií.

Doxycyklin je širokospektré antibiotikum.

Je účinný vůči celé řadě grampozitivních a gramnegativních, aerobních a anaerobních patogenů, zejména proti *Pasteurella multocida* a *Mycoplasma hyopneumoniae*, izolovaných z prasat s infekcemi dýchacího ústrojí a *Mycoplasma gallisepticum* provázející respirační infekce drůbeže a krůt.

Byly stanoveny hodnoty MIC₉₀ doxycyklinu vůči kmenům *Mycoplasma hyopneumoniae* 0,2 µg/ml u izolátů získaných ve Španělsku (2001) a 0,5 µg/ml u izolátů získaných v Belgii (2000-2002).

Pro kmeny *Pasteurella multocida* izolované ve Francii a Spojeném království (2002-2004), a v Německu (2004-2006) byla zjištěna hodnota MIC₉₀ 2,0 µg/ml. Je uváděna hodnota MIC₉₀ doxycyklinu 0,5 µg / ml vůči *M.gallisepticum* u kmenů izolovaných ve Francii, Německu a Maďarsku (2003-2009).

Stupeň rezistence izolátů *M.hyopneumoniae*, *P.multocida* a *M.gallisepticum* vůči doxycyklinu je nízký (0-6%).

Rezistence je většinou vyvolána interferencí s aktivním transportem tetracyklinů a způsobena zvýšeným efluxem (vytlačováním) z bakteriálních buněk, případně ochranou na úrovni bakteriálních ribozomů, kdy následně nemůže dojít k zásahu do proteosyntézy působením doxycyklinu.

V rámci skupiny tetracyklinů existuje kompletní zkřížená rezistence.

Doxycyklin může být účinný i proti určitým kmenům, u kterých existuje rezistence k tradičním tetracyklinům v důsledku ochrany ribozomů, nebo mechanismu efluxní pumpy.

V souladu se standardem CLSI, mikroorganismy jiné, než streptokoky s hodnotou $MIC \leq 4 \mu\text{g/ml}$ můžeme považovat za citlivé, s hodnotami $8 \mu\text{g/ml}$ za středně citlivé a s $MIC \geq 16 \mu\text{g/ml}$ rezistentní vůči doxycyklinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecně je doxycyklin poměrně rychle a značně absorbován z gastrointestinálního traktu, je široce distribuován v organismu, není ve významném rozsahu metabolizován a je vylučován především ve faeces.

Po perorálním podání prasatům je doxycyklin značně absorbován z gastrointestinálního traktu. Vazba na bílkoviny v plazmě je 93%. Doxycyklin je široce distribuován v organismu, jeho distribuční objem je (V_{ss}) 1.2 l/kg. Doxycyklin není metabolizován ve významném rozsahu a je vylučován především ve faeces, zejména v mikrobiologicky inaktivní formě. Poločas eliminace se udává u prasat 4-4,2 hodiny.

Plazmatická koncentrace doxycyklinu po opakovaném perorálním podání přípravku v dávce 20 mg/kg ž.hm. po dobu 5 dnů se v ustáleném stavu pohybovala mezi 1,0 a 1,5 $\mu\text{g/ml}$.

Koncentrace v plicích a nosní sliznici v ustáleném stavu byly vyšší než plazmatická hladina. Mezi tkáňovou a plazmatickou koncentrací byl zjištěn koeficient pro plíce 1,3 a slizniční mukozu 3,4. Koncentrace doxycyklinu jak v plicích, tak v nosní sliznici, přesahovala MIC_{90} pro účinnou látku vůči cílovým patogenům respiračního traktu.

Farmakokinetika doxycyklinu po jednorázovém perorálním podání kuřatům a krůtám je charakterizována velmi rychlou a intenzivní absorpcí z gastrointestinálního traktu s dosažením maximální koncentrace v plazmě po 0,4 a 3,3 hodinách u kuřat a 1,5 až 7,5 hodinách u krůt v závislosti na věku a přítomnosti krmiva.

Léčivo je široce distribuováno v organismu s hodnotami V_d blízko, nebo většími, než 1 a kratším poločasem eliminace u kuřat (4,8 - 9,4 hodin), než u krůt (7,9 - 10,8 hodin). Stupeň vazby na bílkoviny v terapeutické plazmatické koncentraci je v rozmezí 70-85%. Biologická dostupnost u kuřat může kolísat mezi 41 a 73%, a u krůt 25 a 64%, v závislosti na stáří a krmení. Přítomnost krmiva v gastrointestinálním traktu má za následek nižší dostupnost ve srovnání se stavem na lačno.

Po kontinuálním podávání přípravku v dávce 20 mg/kg ž.hm.(u kuřat) a 25 mg doxycyklinu /kg ž.hm. (u krůt) po dobu 5 dnů byly zjištěny průměrné plazmatické koncentrace po celou dobu léčení $1,86 \pm 0,71 \text{ mg/ml}$ u kuřat a $2,24 \pm 1,02 \text{ mg/ml}$ u krůt.

U obou ptačích druhů PK/PD analýza dat $fAUC/MIC_{90}$ vykazovala v době více jak 24 hodin hodnoty, které vyhovují požadavkům pro tetracykliny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citronová

Monohydrát laktosy

6.2 Hlavní inkompatibility

Doxycyklin může tvořit nerozpustné komplexy s dvojmocnými ionty, zejména železa nebo vápníku, zinku a hořčíku.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce.

Doba použitelnosti po rozpuštění nebo rekonstituci podle návodu: 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh a složení vnitřního obalu

100 g polypropylenová nádoba s polypropylenovým víkem a sáčkem z LDPE

1 kg kulatá polypropylenová nádoba s polypropylenovým víkem a sáčkem z LDPE

1 kg hranatá polypropylenová nádoba s polypropylenovým víkem a sáčkem z LDPE

5 kg kulatá polypropylenová nádoba s polypropylenovým víkem a sáčkem z LDPE
5 kg hranatá polypropylenová nádoba s polypropylenovým víkem a sáčkem z LDPE
1 kg stojací sáček se zipem
5 kg stojací sáček se zipem
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lavet Pharmaceuticals Ltd.
2143 Kistarcsa
Batthyány u. 6.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

96/007/10-C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18. 3. 2010/21. 5. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Březen 2022

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.