

## **I. melléklet**

**Megnevezés, gyógyszerforma, hatáserősség, állatfajok,  
alkalmazási módok, forgalomba hozatali engedély  
jogosultja/kérelmező**

EU/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	A készítmény neve	INN Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj
	Neve & címe				
Belgium	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Doxycycline 50% Dopharma	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Vízben oldódó por	Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak, sertés, házityúk (nem tojóállomány)
Bulgária	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Doxycycline 50% WSP	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Vízben oldódó por	Borjú, sertés, házityúk
Dánia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Doxylin Vet.	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Vízben oldódó por	Sertés
Görögország	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Doxycycline 50% Dopharma	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Vízben oldódó por	Házityúk (brojlercsirke), borjú, sertés
Magyarország	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Doxycycline 50% WSP	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Por belsőleges oldathoz	Borjú, sertés, házityúk
Litvánia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Doxycycline 50%	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Por belsőleges oldathoz	Borjú, sertés, házityúk
Hollandia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Doxycycline 50% WSP	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Por ivóvízbe keveréshez	Házityúk (nem tojóállomány)

Lengyelország	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	DoxyMed 50	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Vízben oldódó por	Borjú, házityúk sertés
Portugália	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Vetadoxi 50	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Vízben oldódó por	Szarvasmarha (borjak), sertés, házityúk
Románia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer HOLLANDIA	Doxycycline 50% WSP	Doxiciklin-hiklát 500 mg/g	Vízben oldódó por	Házityúk (emberi fogyasztásra szánt tojásokat termelő madarak kezelésére nem engedélyezett), borjú, sertés

## **II. melléklet**

**Tudományos következtetések, valamint a készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás módosításának indoklása**

# A Doxycycline 50% WSP és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének összegzése

## 1. Bevezetés

A Doxycycline 50% WSP és kapcsolódó nevek egy ivóvízben alkalmazandó por, amely hatóanyagként 500 mg/g doxiciklin-hiklátot tartalmaz. A doxiciklin egy félszintetikus tetraciklin antibiotikum. A tetraciklinek széles hatásspektrummal rendelkeznek a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok, *mycoplasmák*, *chlamydiák*, *rickettsiák* és néhány protozoon gátlása terén.

A tagállamok által a Doxycycline 50% WSP és kapcsolódó nevek engedélyezését illetően hozott eltérő nemzeti határozatok miatt az ügyet a 2001/82/EK irányelv 34. cikkének (1) bekezdése szerint a CVMP elé utalták a készítmények jellemzőinek nemzeti szinten engedélyezett összefoglalói közötti eltérések Uniószerzőtörténet rendezése érdekében.

A készítmény jellemzőinek összefoglalóiban szereplő főbb ellentmondásos pontok az alábbiak:

- Célállat fajok;
- Javallatok;
- Alkalmazandó mennyiségek;
- Élelmezés-egészségügyi várakozási idők.

## 2. A rendelkezésre álló adatok megvitatása

### Baromfi

A minimális gátló koncentrációval (MIC) kapcsolatban nem nyújtottak be olyan adatokat, amelyek specifikusan a csirkékből származó célpatógének izolátumára vonatkoznak. Egy farmakokinetikai vizsgálat igazolta, hogy ha a Doxycycline 50% WSP-t a brojlercsirkék ivóvizébe adagolták úgy, hogy a doxiciklin-hiklát adagja 25 mg/testtömegkilogramm/nap volt 5 napon át, akkor a doxiciklin 6 óra után elérte a 2 µg/ml-es egyensúlyi plazmakoncentrációt. A Goren, 1983<sup>1</sup> által leírt, 1978–1981 között baromfiktól izolált kórokozókra vonatkozó *in vitro* érzékenységi adatok azt mutatták, hogy a *P. multocida* érzékenysége >70% volt, de az *E. coli* 4–34% között ingadozott a vizsgált időszakban. Egy vizsgálat tanulmányozta az 5 napon át 0, 25, illetve 75 mg doxiciklin-hiklát/testtömegkilogramm/nap adagban alkalmazott Doxycycline 50% WSP biztonságosságát. Nem észleltek egészséggel kapcsolatos eltérést.

Két irodalmi hivatkozás számolt be arról, hogy az ivóvízben 3–5 napig, 50 mg/l koncentrációban alkalmazott doxiciklin hatásos volt az *E. coli* (George, 1977<sup>2</sup>) és az *E. coli* és *M. gallisepticum* (Migaki, 1977<sup>3</sup>) által okozott provokációs fertőzés kezelésére. Dózisfüggő terápiás hatást igazoltak Goren, 1988<sup>4</sup> vizsgálatában, amelyben a provokációs fertőzés kiváltására alkalmazott *E. coli* törzs MIC-értéke

<sup>1</sup> Goren E. (1983), Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry [Eladásra szánt baromfik baktérium okozta fertőző betegségeinek kezelése], Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9.

<sup>2</sup> George és mtsai. (1977), Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens [A doxiciklin, a klórtetraciklin és a linkomicin-spektinomycin *E. colival* fertőzött fiatal csirkéken tapasztalt terápiás hatásosságának összehasonlítása]. Poultry Science. 56, 452-458.

<sup>3</sup> Migaki és mtsai., Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers [A doxiciklin hatásossága a kísérletesen kiváltott, szövődényes krónikus légzőszervi betegség kezelésére brojlercsirkénél, a kereskedelmi forgalomban kapható vízdékony gyógyszerekhez képest]. Poultry Science. 56, 1739 (1977)

<sup>4</sup> Goren és mtsai. (1988), Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers [A doxiciklin-hiklát terápiás hatásossága brojlercsirkék kísérletesen előidézett *Escherichia coli* által okozott fertőzésével kapcsolatban], The Vet Quarterly, 10, 48-52.

1 µg/ml volt. Közepes/jó hatást észleltek azon csoportokban, amelyek 96–196 mg/testtömegkilogramm/nap adagban kaptak doxiciklint, amely adagok esetében a plazmakoncentrációk 1,7 és 3,6 µg/ml között alakultak. A helyes klinikai gyakorlatnak megfelelő, szabványos, terepen végzett vizsgálat adatait nyújtották be, amely a természetes körülmények között kitörő colibacillosisra adott Doxycycline 50% WSP hatásosságát vizsgálta 5 hollandiai gazdaságban, 1998-ban. Ez egy kontroll nélkül végzett vizsgálat volt, amelyből kizárták azon baromfiházakat, amelyekben az *in vitro* körülmények között végzett próbák szerint doxiciklinre nem érzékeny *E. coli* törzset találtak. Az ivóvízben 3 napig 25 mg/testtömegkilogramm/nap adagban alkalmazott doxiciklin-hiklát a kezelés végére egy gazdaság kivételével az összesben csökkent mortalitáshoz és a klinikai tünetek megszűnéséhez vezetett. A vizsgálat rávilágított arra, hogy fontos az érzékenységi próba elvégzése a doxiciklin-kezelés megkezdése előtt.

A *Haemophilus paragallinarum*, a *Bordetella avium* és a *Clostridium spp.* által okozott fertőzésekkel kapcsolatban nem nyújtottak be adatot.

A közelmúltbeli 35. cikk szerinti beterjesztés alkalmával áttekintették a készítmény csirkékben történő alkalmazásával kapcsolatos, az elmúlt 5 évet átfogó farmakovigilanciái adatokat (az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR-ok) összefoglalója), amelyek a doxiciklin-hiklátot tartalmazó, baromfik esetében javallt, ivóvízben alkalmazott vízdékony porok és belsőleges oldatok összes hatásosságára vonatkoztak (EMA/V/A/047). Csirkék esetében nem számoltak be nemkívánatos eseményekről, beleértve az erre az időszakra vonatkozó, a várt hatásosság vélhető elmaradásával kapcsolatos jelentéseket is.

A csirkehússal kapcsolatosan rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok a csirkéknek testtömegkilogrammonként napi 25 mg doxiciklin-hiklát 5 napig tartó adása esetén a húsról nézve 5 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt támasztanak alá.

A csirkén kívül más baromfifajra vonatkozó adatokat nem nyújtottak be.

## Sertés

Olyan szakirodalomban közölt MIC-adatokat nyújtottak be, amelyek Hollandiában sertések esetében klinikai esetekből izolált légúti kórokozókval kapcsolatosak (Pijpers, 1990<sup>5</sup>). A MIC<sub>90</sub>-értékek 0,03 µg/ml (a *Mycoplasma hyopneumoniae* esetén), illetve 0,5 µg/ml (a *P. multocida* esetén) között változtak. A Pijpers (Pijpers, 1990b<sup>6</sup>) által végzett dóziskereső vizsgálat tanulmányozta a takarmányban lévő doxiciklin megelőző hatását az *Actinobacillus pleuropneumoniae* által kiváltott provokációs fertőzéssel szemben. Ebben a vizsgálatban a 16, 7,5, illetve 3,6 mg/testtömegkilogramm/nap adaggal egyenértékű doxiciklin-adagok bizonyultak hatásosnak a sertések 6/6, 5/6, illetve 1/6 része betegségének megelőzésében. A naponta 16 mg/testtömegkilogramm doxiciklinnel kezelt csoport plazmakoncentrációja 1,28 és 1,83 µg/ml között alakult, ami meghaladta a provokációs fertőzésben alkalmazott törzs MIC-értékét (1 µg/ml). Egy farmakokinetikai és maradékanyagokra vonatkozó vizsgálat igazolta, hogy a napi 10 mg/testtömegkilogramm doxiciklinadag esetében a gyógyszer 3 napon belül érte el a 0,4 µg/ml-es egyensúlyi koncentrációértéket. Pijpers (Pijpers, 1990) a naponta kétszer, 7, 13 és 26 mg/testtömegkilogramm adagban, takarmányban történő alkalmazás után meghatározta a doxiciklin egyensúlyi koncentrációját. A doxiciklin egyensúlyi plazmakoncentrációja 0,37–0,89 µg/ml (7 mg/testtömegkilogramm esetén), 0,7–1,14 µg/ml (13 mg/testtömegkilogramm esetén) és 1,62–3,18 µg/ml (26 mg/testtömegkilogramm esetén) között alakult. A forgalomba hozatali engedély jogosultja

<sup>5</sup> Pijpers A. (1990), Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed [Az oxitetraciklin, doxiciklin és minociklin plazmakoncentrációja sertéseknél, takarmánnyal, szájon át végzett alkalmazás után], *Feed Medication with Tetracyclines in Pigs*, 85-103.

<sup>6</sup> Pijpers A. (1990), *Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs* [A sertések pleuropneumoniájának megelőzése takarmányban alkalmazott doxiciklinnel], *Feed Medication with Tetracyclines in Pigs*, 125-143.

nem nyújtott be az ARBAO-II<sup>7</sup>projekttel kapcsolatos információt. Ez a vizsgálat az antimikrobiális szerekkkel szembeni rezisztencia előfordulásáról számolt be olyan baktériumok esetében, amelyek sertésekben okoztak fertőzéseket az Európai Unióban 2002 és 2004 között. A projektben az *Actinobacillus pleuropneumoniae* baktériumok körében a tetraciklinekkel szembeni rezisztencia 0–46,0%-os, míg a *Strep. suis* esetében a rezisztencia 48,0–92,0%-os értékét igazolták. Elfogadták, hogy az ilyen szintű rezisztenciát nem lehet közvetlenül a doxiciklinre extrapolálni. Egy vizsgálat tanulmányozta a 10 napon át 0, 10, 50, illetve 150 mg doxiciklin-hiklát/testtömegkilogramm/nap adagban alkalmazott Doxycycline 50% WSP biztonságosságát. Az ajánlott kezelési adag 5-szörösének alkalmazását is jól tolerálták.

Az atrophiás rhinitis és a bronchopneumonia Doxycycline 50% WSP-vel történő kezelésének alátámasztására nem nyújtottak be klinikai adatokat.

Terepen végzett vizsgálati adatokat nem nyújtottak be a készítmény sertésekben történő alkalmazásának alátámasztására.

A készítmény sertésekben történő használatával kapcsolatos, az elmúlt 5 évet átfogó farmakovigilanciái adatokat (a PSUR-ok összefoglalóját) nyújtottak be. Sertések esetében nem számoltak be nemkívánatos eseményekről, beleértve az erre az időszakra vonatkozó, a várt hatásosság vélhető elmaradásával kapcsolatos jelentéseket is.

A sertéshússal kapcsolatosan rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok sertéseknek testtömegkilogrammonként napi 10 mg doxiciklin-hiklát 5 napig tartó adása esetén a húsról nézve 8 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt támasztanak alá.

## **Borjú**

Nem nyújtottak be olyan MIC-adatokat, amelyek specifikusan a borjakból származó célpatógének izolátumára vonatkoznak. Egy farmakokinetikai és maradékanyagokra vonatkozó vizsgálat igazolta, hogy a napi 10 mg/testtömegkilogramm adagban, tejpótló tápszerrel, napi egyszer, 5 napig alkalmazott doxiciklinnel 2–3 napon belül elérték a C<sub>max</sub>-értéket, amelynek átlagértéke 2,2–2,5 µg/ml volt. Meijer vizsgálatában (Meijer, 1993<sup>8</sup>) éretlen borjak esetében a napi kétszer 5 mg/testtömegkilogramm adagban, tejpótló tápszerrel, 5 napig alkalmazott doxiciklin-hiklát plazmakoncentrációja 1,0 és 2,3 µg/ml között alakult. Kremer, 1988<sup>9</sup> és Hartman, 1993<sup>10</sup>, illetve 1994<sup>11</sup> magas fokú rezisztenciát igazolt a hollandiai vágóborjakból izolált *Pasteurella spp.* esetében. Egy vizsgálat igazolta, hogy az 50%-os doxiciklin-hiklátot jól tolerálták, ha azt a javasolt, napi kétszer 5 mg doxiciklin-hiklát/testtömegkilogramm adagban, az ajánlott kezelési időtartam kétszereséig (10 napig) alkalmazták. Ugyanakkor az ajánlott kezelési adag 5-, illetve 10-szeresének alkalmazását nem tolerálták jól az állatok, mivel azoknál anorexia, diarrhoe és euthanasiát szükségessé tévő veseelégtelenség tünetei jelentkeztek.

<sup>7</sup> ARBAO-II vizsgálat, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004 [Antimikrobiális rezisztencia előfordulása 2002–2004-ben különböző európai országokban sertések bakteriális kórokozói és indikátorbaktériumai körében], Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008).

<sup>8</sup> Meijer és mtsai. (1993), *Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves* [A doxiciklin-hiklát farmakokinetikája és biológiai hasznosulása borjakban szájon át történő alkalmazás után], Vet. Quart. 15 (1) 1-5.

<sup>9</sup> Kremer és mtsai. (1988), *Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën*, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298-1302.

<sup>10</sup> Hartman, E.G. (1993), *Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991*, Tijdschr. Diergeneeskd., 118 (6), 193-195.

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

Terepen végzett vizsgálati adatok összefoglalása (Van Gool, 1986<sup>12</sup>) bizonyítékkal szolgált a Ronaxan P.S. 5% (doxiciklin-hiklát) hatásosságára nézve, ha azt 10 mg/testtömegkilogramm/nap adagban, 4–6 napig, tejpótló tápszerben alkalmazták olyan borjak kezelésére, amelyek *Mycoplasma* és *Past. Haemolytica* által okozott pneumoniában szenvedtek. A kezelést a Ronaxan-nal kezelt állatok (n=361) 98%-ában tartották sikeresnek, szemben a referencia-antibiotikummal kezelt borjak (n=174) 85%-os eredményével. Kuttler, 1978<sup>13</sup> vizsgálata igazolta, hogy a doxiciklin hatásos volt az anaplasmosis mérséklésében splenectomián átesett, *Anaplasma marginaléval* fertőzött borjakban.

Klinikai, illetve terepen gyűjtött adatokat sem nyújtottak be annak alátámasztására, hogy a termék alkalmazható a pleuropneumonia (*Histophilus somni*) vagy a *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp.* vagy *Arcanobacterium pyogenes* által okozott bronchopneumonia kezelésére.

A borjúhússal kapcsolatosan rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok borjaknak naponta kétszer testtömegkilogrammonként 5 mg doxiciklin-hiklát 5 napig tartó adása esetén a húsról nézve 7 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt támasztanak alá.

A készítmény borjakban történő használatával kapcsolatos, az elmúlt 5 évet átfogó farmakovigilanciái adatokat (a PSUR-ok összefoglalóját) nyújtottak be. Borjak esetében nem számoltak be nemkívánatos eseményekről, beleértve az erre az időszakra vonatkozó, a várt hatásosság vélhető elmaradásával kapcsolatos jelentéseket is.

### 3. Előny-kockázat értékelés

#### Az előny értékelése

##### Csirke

Mivel a csirkék kivételével más baromfifajokkal kapcsolatban nem nyújtottak be adatokat, egyetértés volt abban, hogy a célállat fajokat a „csirkére” kell korlátozni minden olyan tagállamban, ahol a készítmény engedélyezett vagy engedélyezése folyamatban van. A doxiciklin-hiklátot tartalmazó, baromfikban történő alkalmazásra javallt, az ivóvízzel adagolt vízdékony porok és belsőleges oldatok összes hatásosságára vonatkozó, közelmúltbeli 35. cikk szerinti betérjesztéssel összhangban (EMA/V/A/047) az alábbi javallatokról lehet megállapodni:

- *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* és *Bordetella avium* által okozott légúti fertőzések.
- *Clostridium perfringens* és *Clostridium colinum* által okozott enteritis.

Egyes javallatokkal kapcsolatos adatok hiányoztak, ugyanakkor a 35. cikk szerinti betérjesztés idején nem volt olyan dokumentált bizonyíték, amely a csirkékben alkalmazott doxiciklin várt hatásosságának vélhető elmaradására utalt volna. A colibacillosistól eltérő fertőzések vonatkozásában nem állt rendelkezésre adat a kezelési adag alátámasztására, ezért a 3–5 napig alkalmazott, 25 mg doxiciklin-hiklát/testtömegkilogramm harmonizált adagolási rend minden javallati körben elfogadható, mivel ez a dózistartomány azon magasabb szintjét képviseli, amelyet korábban már alkalmaztak, és nem jelent biztonsági kockázatot.

<sup>12</sup> Gool és mtsai. (1986), 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.

<sup>13</sup> Kuttler és mtsai. (1978), Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves [Két oxitetracliklin készítmény és a doxiciklin relatív hatásossága splenectomián átesett borjak akut anaplasmosisának kezelése vonatkozásában], Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349.

A maradékanyagok kiürülésére vonatkozóan csirkéknél nyert adatok testtömegkilogrammonként napi 25 mg doxiciklin-hiklát 5 napig tartó adása esetén a húsról nézve 5 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt támasztanak alá.

### **Sertés**

Mivel a sertés célállat fajként szerepel minden jelenlegi „A készítmény jellemzőinek összefoglalója” című dokumentumban (kivéve a Hollandiában forgalomban lévő készítményt), abban állapodtak meg, hogy a „sertés” célállat fajként elfogadható a harmonizált termékinformációban. Nem voltak nagy eltérések az egyes tagállamok között az alábbi javallatok tekintetében:

- *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* által okozott atrophiás rhinitis
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* és *Mycoplasma hyorhinis* által okozott bronchopneumonia
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia.

Az *A. pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia e készítménnyel történő kezelésének alátámasztására korlátozott klinikai adatokat nyújtottak be, továbbá nem nyújtottak be klinikai vagy területen gyűjtött adatokat sertések esetében az atrophiás rhinitis vagy bronchopneumonia doxiciklinnel történő kezelésének alátámasztására. Nem volt egyértelmű eltérés a tagállamok között a 3–5 napig testtömegkilogrammonként 10 mg doxiciklin-hiklát adagolási rend tekintetében. Bár a benyújtott adatok azt sugallták, hogy ez az adag esetlegesen nem optimális, továbbá a szakirodalomban fellelhető olyan új keletű bizonyíték, amelynek értelmében a sertések légúti kórokozói között rezisztencia fejlődött ki a tetraciklinekre, ugyanakkor nem volt egyértelmű bizonyíték, amire az adag/javallatok felülvizsgálatát alapozhatták volna. A PSUR-ok adatainak összefoglalója nem jelzett semmilyen biztonsági aggályt vagy a várt hatásosság vélhető elmaradását e javallati körrel, adaggal vagy kezelési időtartammal kapcsolatban.

A maradékanyagok kiürülésére vonatkozóan sertéseknél nyert adatok testtömegkilogrammonként napi 10 mg doxiciklin-hiklát 5 napig tartó adása esetén a húsról nézve 8 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt támasztanak alá.

### **Borjú**

A borjú célállat fajnak minősül az összes jelenlegi, „A készítmény jellemzőinek összefoglalója” című dokumentumban (kivéve a Hollandiában forgalomban lévő készítményt). Megállapodás született arról, hogy a célállat faj egyértelművé kell tenni, és azt „még nem kérődő borjakra” kell módosítani a harmonizált termékinformációban. Nem voltak eltérések az egyes tagállamok között az alábbi javallatok tekintetében:

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* és *Mycoplasma spp.* által okozott bronchopneumonia és pleuropneumonia.

Borjak esetében a *Mycoplasma* és *P. haemolytica* által okozott pneumonia kezelésének vonatkozásában a készítmény alkalmazásának alátámasztására néhány terepen szerzett adatot mutattak be, de nem volt klinikai vagy terepen szerzett adat a készítmény alkalmazásának alátámasztására a *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp.* vagy *A. pyogenes* által okozott bronchopneumonia vagy a pleuropneumonia (*H. somni*) kezelésének vonatkozásában. A PSUR-ok adatainak összefoglalója nem jelzett semmilyen biztonsági aggályt vagy a várt hatásosság vélhető elmaradását e javallati körrel, adaggal vagy kezelési időtartammal kapcsolatban. Minden tényezőt figyelembe véve elégtelen bizonyíték állt rendelkezésre az adag vagy az adagolási rend módosításának igazolására.

A maradékanyagok kiürülésére vonatkozóan borjaknál nyert adatok testtömegkilogrammonként naponta kétszer 5 mg doxiciklin-hiklát 5 napig tartó adása esetén a húsról nézve 7 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt támasztanak alá.

### **Kockázatértékelés**

A doxiciklin a WHO 2007-es kritériumai szerint az emberi felhasználásra szánt „igen fontos antimikrobiális szerek” és az állatgyógyászati felhasználás szempontjából „kritikus fontosságú” szerek felsorolásában szerepel. A humán gyógyászatban a doxiciklin a primer baktériumfertőzések (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) okozta akut tracheobronchitis, akut bronchitis és akut bronchiolitis, valamint a bakteriális felülfertőzések (pneumococcusok, *Haemophilus* fajok) kezelése terén jelent választható kezelési lehetőséget. A rezisztens mikroorganizmusok ételek útján történő, közvetlen, valamint környezet útján megvalósuló átvitelét (rezisztencia meghatározó tényező) a termék alkalmazásával járó kockázatnak kell tekinteni, annak ellenére, hogy a zoonózist okozó ágensek átvitelének és a rezisztenciagének állati és emberi baktériumok közötti horizontális átvitelének mennyiségi meghatározása *in vivo* rendkívül nehéz (F. J. Angulo és mtsai, 2004)<sup>14</sup>. A doxiciklin-hiklátot tartalmazó vízdoldékony porokra és belsőleges oldatokra vonatkozó, 35. cikk szerinti betérjesztés idején azonosították, hogy csirkéből izolált *E. coli* esetében nagyarányú rezisztencia áll fenn a tetraciklinekkel szemben (De Jong és mtsai, 2009)<sup>15</sup>. Sertések légúti kórokozói esetében is nagymértékű rezisztenciát dokumentáltak a tetraciklinekkel szemben (ARBAO-II vizsgálat, 2008). A készítmény terepen történő hatékony és biztonságos alkalmazásának biztosításához fontos a javallati körök megfelelő meghatározása, amely a felhasználóknak egyértelmű információt nyújt a várt hatásosság tekintetében, továbbá fontos az egyes javallatokhoz kapcsolódó megfelelő adagolás meghatározása is.

Mivel a klinikai adatok alátámasztására szolgáló dokumentációban a borjakról szóló adatok még nem kérődöz borjakra vonatkoznak, és kérdés szempontjából a borjak érettsége a dokumentációban bemutatott néhány vizsgálat esetében nem egyértelmű, valamint figyelembe véve azt, hogy a fő farmakokinetikai paraméterek megváltoznak a gyógyszer intravénás beadása után nem kérődöz borjakban a kérődözkhöz képest, és azt a tényt, hogy nincs egyértelmű biztonságossági határ, amely lehetővé tenné a borjak esetében alkalmazott napi adagok felülvizsgálatát, a célállat fajok feltüntetésénél egyértelműen jelezni kell, hogy a javallat még nem kérődöz borjakra vonatkozik.

Nincs javaslat a csirkék, sertések és borjak esetében alkalmazott adagolási rend megváltoztatására, így a környezet doxiciklin-expozíciója nem növekszik. A készítmény javaslatok szerinti alkalmazása várhatóan nem jelent környezeti kockázatot.

### **Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések**

A készítmény jellemzőinek összefoglalóját a 4.5 pontban a rezisztencia kialakulásának korlátozását szolgáló óvintézkedéssel egészítették ki, amelyet a 35. cikk szerinti betérjesztés eredményeként a CVMP javasolt. Ezeket a figyelmeztetéseket kibővítették, hogy figyelembe vegyék a sertésekből és borjakból nyert izolátumokban felismert tetraciklin-rezisztenciát. A készítmény jellemzőinek összefoglalóját általánosságban a tetraciklinekkel szembeni rezisztencia mechanizmusával kapcsolatban további információval egészítették ki.

<sup>14</sup> F. J. Angulo és mtsai., 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 [Az antimikrobiális szerek élelmiszer-előállítás céljára tartott állatoknál történő alkalmazása és az embereknél izolált baktériumok körében mutatkozó antimikrobiális rezisztencia közötti összefüggés bizonyítéka, valamint az ilyen rezisztencia humán egészségügyi következményei], J. Vet. Med.. 51: 374 – 379

<sup>15</sup> De Jong és mtsai: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food producing animals [Páneurópai vizsgálat az egészséges, élelmiszer-előállítás céljára alkalmas állatokból izolált, zoonotikus és szimbiota enterális baktériumok emberi felhasználású antimikrobiális gyógyszerekkel szembeni antimikrobiális érzékenységéről], J Antimicrob. Chemotherapy 63, 733-744,2009

A készítmény jellemzőinek összefoglalóját a 4.8 pontban a doxiciklin kationkeláló potenciáljával kapcsolatos figyelmeztetéssel egészítették ki annak érdekében, hogy biztosítsák az optimális biológiai hasznosulást a terepen történő alkalmazás során.

Amennyiben csirkéknél 5 napig 25 mg doxiciklin-hiklát/testtömegkilogramm/nap; sertéseknél 5 napig 10 mg doxiciklin-hiklát/testtömegkilogramm/nap; vagy borjaknál 5 napig naponta kétszer 5 mg doxiciklin-hiklát/testtömegkilogramm adagot alkalmaznak, akkor a hústra vonatkozó 5, 8 illetve 7 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő biztosítja a fogyasztók biztonságát.

Annak biztosítása érdekében, hogy a készítményt csak fiatal borjakban alkalmazzák, a kérődzés kifejlődése előtt, a célállat fajokban szereplő információt „még nem kérődző borjakra” módosították.

### **Az előny-kockázat profil értékelése**

Világos, hogy nagyon korlátozott tudományos adatok állnak rendelkezésre a termék alkalmazására javasolt javallatok jó részének alátámasztására, mindazonáltal úgy tekinthető, hogy a „jól megalapozott alkalmazás” esete áll fenn.

Ezenfelül a farmakovigilanciái adatok nem igazoltak súlyos kockázatot a csirkékre, sertések vagy a még nem kérődző borjakra vonatkozó jelenlegi adagolási rendekre vonatkozóan, ennek megfelelően azok továbbra is fenntarthatók.

A rendelkezésre álló adatok gyengesége okán a javallati köröket pontosabban megfogalmazták, továbbá a készítmény jellemzőinek összefoglalójában lévő, az antimikrobiális szerekkel szembeni rezisztenciával kapcsolatos figyelmeztetéseket és tanácsokat nyomatékosabbá tették.

A készítmény alkalmazásának előny-kockázat arányára vonatkozó végső következtetés továbbra is pozitív marad.

## **A készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás módosításának indoklása**

Mivel:

- a CVMP úgy ítélte meg, hogy a betérjesztés célja a készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás harmonizálása volt;
- a CVMP felülvizsgálta a készítmény jellemzőinek összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolt, és mérlegelte a benyújtott adatok összességét;

a CVMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyekre nézve a Doxycycline 50% WSP-re és kapcsolódó nevek *(lásd I. melléklet)* tekintetében a készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

### **III. melléklet**

#### **A készítmény jellemzőinek összefoglalója és azonnali csomagolás**

## 1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Országokként kitöltendő

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Grammonként:

Hatóanyag:

Doxiciklin-hiklát: 500 mg  
(megfelel 433 mg doxiciklinnek)

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz.

Enyhén sárgás színű por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Célállat fajok

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak, sertés, házityúk.

### 4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

A következő, doxiciklinre érzékeny mikroorganizmusok által előidézett légúti- és emésztőszervi fertőzések gyógykezelésére.

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak:

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* és *Mycoplasma spp.* által okozott bronchopneumonia és pleuropneumonia.

Sertés:

- *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* által okozott torzító orrgyulladás;  
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* és *Mycoplasma hyorhinis* által okozott bronchopneumonia;  
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia.

Házityúk:

- *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* és *Bordetella avium* által okozott légúti fertőzések.  
- *Clostridium perfringens* és *Clostridium colinum* által okozott bélgyulladás.

### 4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható tetraciklinekkel vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.  
Nem adható súlyos máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő állatoknak.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Nincsenek.

#### 4.5. Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

##### A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A baktériumok doxiciklin-érzékenységének lehetséges (időbeli, földrajzi) változékonysága miatt az adott gazdaságban megbetegedett állatokból bakteriológiai mintavétel és antibiotikum-érzékenységi teszt végzése javasolt.

A házityúkokból izolált *E. coli* esetén a tetraciklinekkel szembeni igen magas rezisztenciaarányról számoltak be. Ezért a készítmény az *E. coli* által okozott fertőzések kezelésére kizárólag az érzékenységi vizsgálatok elvégzését követően alkalmazható. Néhány EU országban sertés légzőszervi patogének (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) és borjú patogének (*Pasteurella spp.*) esetén is beszámoltak rezisztenciáról. Mivel a patogének eradikációja nem mindig lehetséges, a gyógyszeres kezelést a jó irányítási gyakorlattal, pl. a megfelelő higiénia és szellőztetés fenntartásával és a zsúfoltság elkerülésével együtt kell alkalmazni.

##### Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A szenzibilizáció és a kontakt dermatitisz kockázata miatt a készítmény kezelése során kerülni kell annak bőrre kerülését és a porrészecskék belélegzését. E célból kesztyű és porálarc viselése kötelező.

#### 4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Nem ismeretes.

#### 4.7 Vemhesség, laktáció és tojásrakás idején történő alkalmazás

Vemhesség és laktáció:

Mivel a doxiciklin lerakódik a fiatal állat csontszöveiben, a készítmény használatát korlátozni kell a vemhesség és a laktáció idején.

#### 4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Baktericid hatású antibiotikumokkal, például penicillinekkel vagy cefalosporinokkal együtt nem adható. A tetraciklinek kelátot képezhetnek a kationokkal (pl. Mg, Mn, Fe és Al), amely a biológiai hasznosulás csökkenését eredményezheti.

#### 4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Szájon át, atejpótlóba és/vagy az ivóvízbe keverve alkalmazandó.

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak:

10 mg doxiciklin-hiklát/ttkg / nap,  
azaz 20 mg készítmény testtömeg kilogrammonként,  
3-5 egymást követő napon keresztül, napi 2 adagolási alkalomra elosztva.

Sertés:

10 mg doxiciklin-hiklát/ttkg / nap,  
azaz 20 mg készítmény testtömeg kilogrammonként,  
3-5 egymást követő napon keresztül.

Házityúk:

25 mg doxiciklin-hiklát/ttkg / nap,  
azaz 50 mg készítmény testtömeg kilogrammonként,  
3-5 egymást követő napon keresztül.

Ivóvízzel történő adagolás esetén a készítmény pontos napi mennyiségét a javasolt dózis valamint a kezelendő állatok száma és testtömege alapján kell kiszámolni a következő képlet szerint:

$$\frac{\text{mg termék/ttkg / nap} \quad \times \quad \text{A kezelendő állatok testtömegének (kg) átlaga}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás (liter) / állat}} = \dots \text{ mg termék / egy liter ivóvíz}$$

A helyes adagolás biztosítása érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni. A medikált ivóvíz felvétele függ az állatok klinikai állapotától. A megfelelő adagolás érdekében ennek megfelelően kell módosítani az ivóvíz doxiciklin-koncentrációját.

Ha a kiszerelési egység nem egyszerre kerül felhasználásra, megfelelően kalibrált mérőberendezés használata javasolt. A napi mennyiséget olyan módon kell az ivóvízhez adagolni, hogy a teljes gyógyszer mennyiség 24 óra alatt elfogyjon. A medikált ivóvizet 24 óránként frissen kell elkészíteni. Ajánlatos koncentrált törzsoldatot készíteni, amely 1 l ivóvízben körülbelül 100 gramm terméket tartalmaz, és ezt hígítani tovább a terápiás koncentrációra, szükség szerint. A koncentrált oldat proporcionális gyógyszeradagolóban is alkalmazható.

A medikált tejpótlót azonnal fel kell használni.

#### 4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

A javasolt dózis vagy annak többszöröse borjakban akut, néha halálos kimenetelű szívizom-elfajulást okozhat. Mivel ez elsősorban a túladagolás miatt következhet be, fontos az adag megfelelő meghatározása.

#### 4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Hús és egyéb ehető szövetek:

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak: 7 nap

Sertés: 8 nap

Házityúk: 5 nap

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást tojó madarak kezelésre nem engedélyezett.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő tehenek kezelésére nem engedélyezett.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok szisztémás alkalmazásra; tetraciklinek

ATCvet-kód: QJ01AA02

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A doxiciklin széles hatásspektrumú antibiotikum. A bakteriális fehérjék szintézisét gátolja a 30S riboszóma alegységhez való kötődése révén. Ez meggátolja az aminoacetyl-tRNS kötődését az mRNS riboszóma komplex kötőhelyéhez és megakadályozza, hogy aminosavak csatlakozzanak a növekvő peptidláncokhoz.

A doxiciklin hatékony számos baktériummal, mycoplasmával, chlamydiával, rickettsiával, és egyes egysejtűekkel szemben.

A tetraciklinekkel szembeni rezisztencia kialakulásának négyféle módja ismeretes: csökkent tetraciklin-felvétel (a bakteriális sejtfal csökkent permeabilitása és aktív efflux), a bakteriális riboszóma fehérjekomponensének védelme, az antibiotikum enzimatis inaktivációja, valamint rRNS-mutációk (amelyek gátolják a tetraciklin kötődését a riboszómához). A tetraciklin-rezisztencia általában plazmidok vagy más mobilis elemek (pl. konjugatív transzpozonok) útján terjed. A tetraciklinek között keresztrezisztencia állhat fenn. Mivel a doxiciklin lipoldoldékonysága a tetraciklinéhez képest nagyobb és könnyebben áthalad a sejtmembránokon, a doxiciklin a szerzett tetraciklin-rezisztenciával rendelkező mikroorganizmusokkal szemben bizonyos mértékig hatásos marad.

## 5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

A doxiciklin gyorsan és majdnem teljes mértékben felszívódik az emésztőcsatornából. A takarmány emésztőcsatornában való jelenléte nem befolyásolja a doxiciklin aktuális felszívódását. A doxiciklin megoszlása jó, a legtöbb szövetféleségbe jól penetrál.

A felszívódást követően a tetraciklinek aligmetabolizálódnak. Egyéb tetraciklinekkel szemben a doxiciklin elsősorban a bélsárral választódik ki.

### *Borjak*

5 napon át adott 10 mg/ttkg/nap dózist követően az eliminációs felezési idő 15 és 28 óra között változik. A doxiciklin plazmaszintje átlagosan 2,2 – 2,5 µg/ml.

### *Sertés*

Sertésben az ivóvízen keresztül történő kezelés esetén nem figyelték meg a doxiciklin plazmában való felhalmozódását. A 10 mg/ttkg-os átlagos adag 3 napon keresztül történő adagolását követően az átlagos plazmaérték  $0,44 \pm 0,12$  µg/ml volt.

### *Házityúk*

A  $2,05 \pm 0,47$  µg/ml-es steady state plazmakoncentráció a kezelés megkezdése után 6 órán belül kialakult, és 1,28 és 2,18 µg/ml között váltakozott, az 5 napon át adagolt 25 mg/ttkg-os dózis esetén.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI SAJÁTÓSÁGOK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav

Laktóz

### 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 36 hónap.

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 3 hónap.

Az előírás szerinti hígítás vagy feloldás után ivóvízben felhasználható: 24 óra.

Az előírás szerinti hígítás vagy feloldás után tejpótlóban felhasználható: azonnal felhasználandó.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható.

Fagyástól óvni kell.

### 6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

Fehér 1000 g-os polipropilén tartály, alacsony sűrűségű polietilén kupakkal lezárva.

**6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a termék felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások**

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Dopharma B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Hollandia  
[research@dopharma.com](mailto:research@dopharma.com)

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

*Országonként kitöltendő*

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐKIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

*Országonként kitöltendő*

**10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA, A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

*Országonként kitöltendő*

**A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK**

Nem értelmezhető.

## **CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PP-konténer

### 1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Országoként kitöltendő

### 2. HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Doxiciklin-hiklát 500 mg/g  
(megfelel 433 mg/g doxiciklinnek)

### 3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz.

### 4. KISZERELÉSI EGYSÉG

1 kg.

### 5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak, sertés, házityúk

### 6. JAVALLAT(OK)

A következő, doxiciklinre érzékeny mikroorganizmusok által előidézett légúti- és emésztőszervi fertőzések gyógykezelésére.

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak:

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* és *Mycoplasma spp.* által okozott bronchopneumonia és pleuropneumonia.

Sertés:

- *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* által okozott torzító orrgyulladás;  
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* és *Mycoplasma hyorhinis* által okozott bronchopneumonia;  
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia.

Házityúk:

- *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* és *Bordetella avium* által okozott légúti fertőzések;  
- *Clostridium perfringens* és *Clostridium colinum* által okozott bélgyulladás.

### 7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át, a tejpótlóba és/vagy az ivóvízbe keverve alkalmazandó. Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

## **8 ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐK**

Hús és egyéb ehető szövetek:

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak: 7 nap

Sertés: 8 nap

Házityúk: 5 nap

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást tojó madarak kezelésre nem engedélyezett.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő tehenek kezelésére nem engedélyezett.

## **9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)**

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

## **10. LEJÁRATI IDŐ**

Exp <<EXP month/year>>

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 3 hónap.

Az előírás szerinti hígítás vagy feloldás után ivóvízben felhasználható: 24 óra.

Az előírás szerinti hígítás vagy feloldás után tejpótlóban felhasználható: azonnal felhasználandó.

Felhasználhatóság a felbontást követően:

## **11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható.

Fagyástól óvni kell.

## **12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA SZÜKSÉGES**

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

## **13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, amennyiben alkalmazható**

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra - kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

## **14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK**

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

**15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Dopharma B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Hollandia

**16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

*Országoként kitöltendő*

**17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot: {szám} <<partijnummer>>

## **HASZNÁLATI UTASÍTÁS**

## HASZNÁLATI UTASÍTÁS

### 1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Dopharma B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Hollandia

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

Dopharma B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Hollandia

### 2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

*Országonként kitöltendő*

### 3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Hatóanyag:

Doxiciklin-hiklát 500 mg/g  
(megfelel 433 mg/g doxiciklinnek)

Enyhén sárgás színű por.

### 4. JAVALLAT(OK)

A következő, doxiciklinre érzékeny mikroorganizmusok által előidézett légúti- és emésztőszervi fertőzések gyógykezelésére.

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak:

- *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* és *Mycoplasma spp.* által okozott bronchopneumonia és pleuropneumonia.

Sertés:

- *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* által okozott torzító orrgyulladás;  
- *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* és *Mycoplasma hyorhinis* által okozott bronchopneumonia;  
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia.

Házityúk:

- *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* és *Bordetella avium* által okozott légúti fertőzések;  
- *Clostridium perfringens* és *Clostridium colinum* által okozott bélgyulladás.

### 5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható tetraciklinekkel vagy bármely segéd anyaggal szembeni túlérzékenység esetén.  
Nem adható súlyos máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő állatoknak.

## 6. MELLÉKHATÁSOK

Nem ismeretesek.

Ha súlyos nemkívánatos hatást vagy egyéb, a használati utasításban nem szereplő hatásokat észlel, értesítse erről a kezelő állatorvost!

## 7. CÉLÁLLAT FAJOK

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak, sertés, házityúk

## 8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak: 10 mg doxiciklin-hiklát/ttkg / nap,  
azaz 20 mg készítmény testtömeg kilogrammonként,  
3-5 egymást követő napon keresztül, napi 2 adagolási alkalomra elosztva.  
Sertés: 10 mg doxiciklin-hiklát/ttkg / nap,  
azaz 20 mg készítmény testtömeg kilogrammonként,  
3-5 egymást követő napon keresztül.  
Házityúk: 25 mg doxiciklin-hiklát/ttkg / nap,  
azaz 50 mg készítmény testtömeg kilogrammonként,  
3-5 egymást követő napon keresztül.

Szájon át, a tejpótlóba és/vagy az ivóvízbe keverve alkalmazandó.

## 9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

Ivóvízzel történő adagolás esetén a készítmény pontos napi mennyiségét a javasolt dózis valamint a kezelendő állatok száma és testtömege alapján kell kiszámolni a következő képlet szerint:

$$\frac{\text{mg termék/ttkg / nap} \times \text{A kezelendő állatok testtömegének (kg) átlaga}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás (liter) / állat}} = \dots \text{ mg termék / egy liter ivóvíz}$$

A helyes adagolás biztosítása érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni.

A medikált ivóvíz felvétele függ az állatok klinikai állapotától. A megfelelő adagolás érdekében ennek megfelelően kell módosítani az ivóvíz doxiciklin-koncentrációját.

Ha a kiszerelési egység nem egyszerre kerül felhasználásra, megfelelően kalibrált mérőberendezés használata javasolt. A napi mennyiséget olyan módon kell az ivóvízhez adagolni, hogy a teljes gyógyszer mennyiség 24 óra alatt elfogyjon. A medikált ivóvizet 24 óránként frissen kell elkészíteni. Ajánlatos koncentrált törzsoldatot készíteni, amely 1 l ivóvízben körülbelül 100 gramm terméket tartalmaz, és ezt hígítani tovább a terápiás koncentrációra, szükség szerint. A koncentrált oldat porporcionális gyógyszeradagolóban is alkalmazható. A medikált tejpótlót azonnal fel kell használni.

## 10 ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Hús és egyéb ehető szövetek::

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak: 7 nap  
Sertés: 8 nap  
Házityúk: 5 nap

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást tojó madarak kezelésre nem engedélyezett.  
A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő tehenek kezelésre nem engedélyezett.

## 11 KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!  
Legfeljebb 25°C on tárolandó.  
Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható.  
Fagyástól óvni kell.

A csomagoláson feltüntetett lejárati dátum után ne használja a gyógyszert.

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 3 hónap.  
Az előírás szerinti hígítás vagy feloldás után ivóvízben felhasználható: 24 óra.  
Az előírás szerinti hígítás vagy feloldás után tejpótlóban felhasználható: azonnal felhasználandó.

## 12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

### A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A baktériumok doxiciklin-érzékenységének lehetséges (időbeli, földrajzi) változékonysága miatt az adott gazdaságban megbetegedett állatokból bakteriológiai mintavétel és antibiotikum-érzékenységi teszt végzése javasolt.

A házityúkokból izolált *E. coli* esetén a tetraciklinekkel szembeni igen magas rezisztencia arányról számoltak be. Ezért a készítmény az *E. coli* által okozott fertőzések kezelésére kizárólag az érzékenységi vizsgálatok elvégzését követően alkalmazható. Néhány EU országban sertés légzőszervi patogének (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) és borjú patogének (*Pasteurella spp.*) esetén is beszámoltak rezisztenciáról. Mivel a patogének eradikációja nem mindig lehetséges, a gyógyszeres kezelést a jó irányítási gyakorlattal, pl. a megfelelő higiénia és szellőztetés fenntartásával és a zsúfoltság elkerülésével együtt kell alkalmazni.

### Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A szenzibilizáció és a kontakt dermatitisz kockázata miatt a készítmény kezelése során kerülni kell annak bőrre kerülését és a porrészekkék belélegzését. E célból kesztyű és porálarc viselése kötelező.

### Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás alatti használat

Mivel a doxiciklin lerakódik a fiatal állat csontszövetében, a készítmény használatát korlátozni kell a vemhesség és a laktáció idején.

### Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Baktericid hatású antibiotikumokkal, például penicillinekkel vagy cefalosporinokkal együtt nem adható. A tetraciklinek kelátot képezhetnek a kationokkal (pl. Mg, Mn, Fe és Al), amely a biológiai hasznosulás csökkenését eredményezheti.

### Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok)

A javasolt dózis vagy annak többszöröse borjakban akut, néha halálos kimenetelű szívizom-elfajulást okozhat. Mivel ez elsősorban a túladagolás miatt következhet be, fontos az adag megfelelő meghatározása.

**13. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK MEGSEMISÍTÉSÉRE, HA SZÜKSÉGES**

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

**14. HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK DÁTUMA**

*Országonként kitöltendő*

**15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK**

*Országonként kitöltendő*