

I. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, HATÁSERŐSSÉG, ÁLLATFAJOK, ALKALMAZÁSI
MÓDOK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI**

Tagállam	Kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja	A termék törzskönyvezett neve	Gyógyszerforma	Erősség	Állatfaj	Az adagolás gyakorisága és módja	Ajánlott adag
Belgium, Cseh Köztársaság, Németország, Görögország, Spanyolország, Franciaország, Olaszország, Hollandia, Lengyelország, Portugália és Szlovákia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona, Spanyolország)	DOXYPREX	Premix	100 mg/g	Sertések (elválasztás után)	Takarmányba keverve alkalmazandó	10 mg/ttkg

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Bevezetés és háttér

A Doxyprex 100 mg premix 5 kg-os, 20 kg-os és 25 kg-os, hőforrasztott zsákban kapható, és 100 mg/g doxiciklint tartalmaz, hiklát formájában. A készítményt Spanyolországban a „sertések *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* és *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott légzőszervi betegségeinek kezelése” javallatra engedélyezték.

Ezt a javallatot kérelmezték a kölcsönös elismerési eljárás kezdetén is. A CMD(v)-vel folytatott egyeztetéseket követően a javasolt javallatot a kölcsönös elismerési eljárás során a következőre változtatták: „Sertések doxiciklinre érzékeny *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* és *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott légúti megbetegedéseinek kezelésére”.

Németország 2006. május 30-án értesítette az EMEA-t, hogy a CMD(v) nem tudott megegyezésre jutni a készítményről. A módosított 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdésének megfelelően az ügyet a CVMP-hez utalták.

Ennek oka az volt, hogy Németország nemzeti illetékes hatósága úgy ítélte meg, hogy ez az állatgyógyászati készítmény súlyos potenciális veszélyt jelenthet az állatok egészségére, mivel hatékonyságát a dokumentációban nem bizonyították kielégítően.

A CVMP a 2006. június 21–22-i ülésén a módosított 2001/82/EK irányelv 33. cikke (4) bekezdése alapján betérjesztési eljárást indított a Doxyprex 100 mg premixre vonatkozóan. A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy a közelmúltbeli kölcsönös elismerési eljárás során egyeztetettek szerint támassza alá a javallatot és az adagolást. A válaszokat 2006. december 19-én nyújtották be az EMEA-nak.

2. A benyújtott információk megvitatása

A kérelmező a válaszok bevezetésében a kérelem benyújtását a „jól bevált használat” alapján indokolta. A közöltek szerint az EU-ban 1985 óta engedélyeznek sertéseknek szánt, doxiciklin alapú premix készítményeket, 5 napon át naponta egyszer 10 mg/kg ajánlott adagolással. Az EU-ban elérhetők olyan készítmények is, amelyeknél a kezelés időtartama 8–10 nap.

A 2004/28/EK irányelvvel módosított 2001/82/EK irányelv I. melléklete megállapítja, hogy az ugyanazon összetevőket tartalmazó egyéb készítményekkel kapcsolatos, forgalomba hozatal utáni tapasztalatok különösen fontosak, és a kérelmezőknek külön hangsúlyt kell helyezniük erre a kérdésre. A CVMP ezért úgy vélte, hogy a fent említett jelentések kedvező adatokkal szolgálnak általában véve a doxiciklin biztonságosságára és hatékonyságára, illetve a Spanyolországban forgalmazott konkrét végleges készítményre nézve.

1. A doxiciklin 10%-os premixre vonatkozó döntő klinikai vizsgálat

Megvittatták a pozitív kontrollként alkalmazott készítmények és az alkalmazott adagolási rend megválasztását:

A kérelmező elmagyarázta, hogy a döntő terepi vizsgálatban a pozitív kontrollok megválasztásának célja nem az volt, hogy a készítményt összehasonlítsák egy olyan készítménnyel, amelyet a Közösségben legalább 10 éve használtak ugyanezzel a javasolt adagolással. A két pozitív kontrollt tulajdonképpen azért választották, mert akkoriban Spanyolországban más doxiciklin alapú premix referenciakészítmény nem volt elérhető. A pozitív kontrollkészítményeket azon az alapon választották, hogy azok is sertéseknek szánt gyógyszeres premixek voltak, és egyetlen, olyan spektrumú hatóanyagot tartalmaztak, amelybe a javasolt javallatban szereplő állapotot előidéző kórokozók is beletartoztak. A kérelmező elmagyarázta az adag megválasztását.

Bár a pozitív kontrollok alkalmazása a jelenlegi normák szerint vizsgálva nem lenne elfogadható, a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a kérelmező indoklása szerint akkoriban a javasolt

javallatokra nem volt elérhető doxiciklin alapú engedélyezett premix. Indokolható a kérelmező által alapul vett érvelés, amely szerint a készítményeket pozitív kontrollként alkalmazta. Emellett negatív kontrollt is alkalmaztak. Mivel a statisztikai elemzés megfelelő, a vizsgálat elrendezése alkalmas annak megállapítására, hogy a tényleges végleges készítmény a negatív kontrollcsoporthoz viszonyítva terepi hatékonyságot mutatott, és legalább olyan jó eredményekhez vezetett, mint a TM550 összehasonlító készítmény (oxitetraciklin).

A jelek szerint a fent említett vizsgálatra vonatkozóan nem ismertettek dózismegerősítő vizsgálatokat, ezért fontos, hogy a megadott hivatkozások megbízhatóan bizonyítsák a készítmény terepi hatékonyságát.

A kérelmező a CVMP kérdésére adott válaszában nem tárgyalta vagy indokolta a Doxyprex klinikai vizsgálatban alkalmazott két adagját (200 ppm és 300 ppm). A kérelmező a kölcsönös elismerési eljárás során azonban elmagyarázta, hogy úgy döntöttek, hogy a klinikai vizsgálatban alkalmazott takarmányban lévő doxiciklin keverési arányát illetően figyelembe veszik a terepen a sertések testtömege és takarmányfogyasztása tekintetében mutatkozó variabilitást. A fő cél az volt, hogy megpróbálják biztosítani a 10 mg/ttkg ajánlott adag bevitelét. Megfigyelték, hogy a kezelés első napja során a 300 ppm keverési arány közelítette meg leginkább az ajánlott adagot, de – mivel a takarmányfogyasztás növekedett – ez 200 ppm-mel elérhető volt.

Az indokolást elfogadhatónak tartották, de az alkalmazási előírást módosítani kell, hogy jobban tükrözze a kérelmező által javasolt és dokumentált alkalmazást. Kevésbé kellene hangsúlyozni a „normál” takarmányfogyasztásra vonatkozó 250 ppm-es standard keverési arányt. Azzal is ki kell egészíteni, hogy a keverési arányt a kezelés megkezdésekor fennálló átlagos takarmányfogyasztásra kell alapozni.

A CVMP/627/01 és a GCP iránymutatás megállapította, hogy a kezelésre adott választ, amikor csak lehetséges, klinikai és mikrobiológiai kritériumokra kell alapozni. A bakteriológiai gyógyulás bizonyításának hiányát meg kell indokolni, és ez hatással lehet a javallat megfogalmazására.

A kérelmező tudományos jelentést nyújtott be a sertések komplex légzőszervi betegségéről (PRDC), és arra is rámutatott, hogy a fent említett iránymutatások a vizsgálat, illetve a kérelemnek a spanyol hatósághoz történő benyújtása idején még nem voltak érvényben. A döntő klinikai vizsgálat során egyértelműen kimutatták a *P. multocida* és a *B. bronchiseptica* jelenlétét a beteg sertésekben, a kezelést követően azonban nem végeztek mintavételt a bakteriológiai gyógyulás igazolására. A kérelmező azt az indokolást adta, hogy a *M. hyopneumoniae*-t azért nem mutatták ki bakteriológiai módszerekkel, mert ennek izolálása abban az időben nehézségekbe ütközött. A jelenlétét feltételezték. A kérelmező a közzétett irodalomból és a minimális gátló koncentrációra (MIC) vonatkozó vizsgálatokból származó adatokkal támasztotta alá a hatóanyag, a doxiciklin *M. hyopneumoniae* elleni hatékonyságát sertések esetében. E hivatkozások mindegyike szerepelt az eredetileg benyújtott dokumentációban.

A gazdaságokat akkor vették fel a vizsgálatba, ha a sertések legalább 20%-ánál jelentkeztek a légzőszervi betegség klinikai jelei. A sertések ténylegesen tanulmányozott csoportjainál mind mutatkoztak a klinikai tünetek. A klinikai végpont a „klinikai gyógyulásig eltelt idő” és az „összesített klinikai gyógyulás” volt. A visszaeséseket is értékelték. A gyakorlati helyzetben a premixet általában klinikai tüneteket mutató sertéseknek és a velük érintkező sertéseknek adják, ezért ez a hatóanyag a betegség klinikai jeleinek kontrollálására szolgál. Emellett a *M. hyopneumoniae* elleni hatékonyságot a terepi vizsgálatban nem állapították meg, mivel annak jelenlétét nem mutatták ki.

A CVMP úgy véli, hogy az a tény, hogy a kezelés után nem vettek bakteriológiai mintákat, azt jelenti, hogy a bakteriológiai gyógyulás nem feltételezhető, illetve nem állítható.

A fenti okokból a megfelelő javasolt javallat a következő:

„Sertések doxiciklinre érzékeny *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* által okozott légzőszervi betegségének kezelésére és megelőzésére, amennyiben a betegséget az állományban diagnosztizálták.”

A bizottság egyetértett abban, hogy a helyes használatra vonatkozó összes ajánlást a 4.5. pontban kell szerepeltetni. A baktériumok doxiciklin iránti érzékenységének variabilitása miatt a készítmény használatát bakteriológiai mintavételre és az érzékenység vizsgálatára vagy az adott gazdaságban előzőleg szerzett tapasztalatokra kell alapozni.

Az alkalmazási előírás farmakokinetikával foglalkozó részének módosításait és a szerepeltetett MIC értékek eredetét is ebbe a szakaszba kell beilleszteni.

A kérelmező teljes körű leírást adott a döntő vizsgálatra vonatkozóan végzett statisztikai elemzésekről. A kölcsönös elismerési eljárás során ezt a statisztikai értékelést megkérdőjelezték, és úgy találták, hogy nem megfelelő. A kérelmező ezért az eredeti adatbázis felhasználásával újabb statisztikai értékelést végzett. A kérelmező úgy vélte, hogy ez jobban igazodott az EMEA/CVMP/816/00 iránymutatáshoz, és nagyobb klinikai szignifikanciát eredményezett. Az új elsődleges végpontot a **gyógyulásig eltelt időként**, azaz a klinikai jelek megszűnéséig eltelt időként határozták meg.

Az új másodlagos végpontok meghatározása a következő volt: **a 7. napon klinikailag gyógyult egyedek százalékos aránya, visszaesés és halálozási arány**. Az átfogó értékelések indokoltak voltak, mivel ezek szerepelnek a statisztikai iránymutatásban.

A **klinikai gyógyulásig eltelt idő** tekintetében a 200 ppm, illetve 300 ppm Doxyprex-szel kezelt csoportban a 3,2, illetve a 3,33 napon következett be a gyógyulás, szemben a TM550 csoportban megfigyelt 8,2 nappal, a Stabox csoportban megfigyelt 11,75 nappal, valamint a kontrollcsoportban megfigyelt 13,67 nappal. A kettesével végzett elemzésben a Doxyprex-csoportokban mind a negatív kontrollcsoportnál, mind a pozitív kontrollcsoportnál szignifikánsan gyorsabb volt a gyógyulás. A **klinikai gyógyulásig eltelt időt** tekintették az elsődleges végpontnak.

A CMVP arra a következtetésre jutott, hogy a „jelenlegi” GCP előírások szerint a döntő vizsgálat fenti elrendezése sok hiányosságot mutat. Ez megegyezik a német illetékes nemzeti hatóság (BVL) és a szakértők véleményével. A vizsgálatot azonban az említett előírásokat megelőzően végezték és értékelték, és a kérelmező számos további elemzést végzett az eredeti adatokon, és több hiányosságot megindokolt. Bár első pillantásra kevésnek tűnik a vizsgálatba bevont sertések száma, a kérelmező azzal érvelt, hogy a Doxyprex- és a kontrollcsoportok eredményei közötti nagy különbségek miatt a kisszámú állat a próbát tekintve így is 80%-os teljesítményt biztosít. Ezért ennek elfogadhatónak kell lennie. A negatív kontrollhoz képest az összes eredmény a Doxyprex-szel kezelt sertések állapotának egyértelmű javulását mutatja, visszaesések és halálos esetek nélkül. A kérelmező összességében valóban több elemzést végzett az eredeti adatok alapján, és ezeket a jelek szerint megfelelően végezte el.

A készítménynek a *P. multocida* és *B. bronchiseptica* elleni kezelés terén mutatkozó hatékonyságát igazoló döntő vizsgálat hiányosságait úgy ellensúlyozták, hogy a terepi adatokat összevetették a benyújtott irodalmi hivatkozásokkal. A kérelmező e hivatkozások révén igazolta, hogy a készítmény teljesíti a jól bevált használaton alapuló alkalmazás kritériumait.

A fentiek következtében a kérelmező a kérelmét a hatóanyag, a doxiciklin jól bevált használatával indokolta. A benyújtott hivatkozások alátámasztották a hatóanyag (doxiciklin) farmakodinámiáját, beleértve az (5 évesnél régebbi) MIC adatokat, illetve farmakokinetikáját. Ezenfelül ismertették a végleges készítményt, valamint a spanyolországi sertésekből izolált, légúti megbetegedést okozó kórokozókra vonatkozó frissebb (2001-es) MIC adatokat alkalmazó farmakokinetikai vizsgálat eredményeit. A kérelmező a készítmény biztonságosságának alátámasztása érdekében a célfajok toleranciájára vonatkozó vizsgálatot, illetve forgalomba hozatal utáni farmakovigilanciái adatokat nyújtott be. A rezisztenciát irodalmi adatok alapján megfelelően ismertették. A kérelmező a végleges készítmény alkalmazásával kontrolllos, randomizált, két helyszínen zajló, döntő terepi vizsgálatot végzett, hogy bizonyítsa annak hatékonyságát a *P. multocida* és *B. bronchiseptica* által okozott légzőszervi betegség ellen. A benyújtott, forgalomba hozatal utáni tapasztalatok a következőkből állnak:

(1) Farmakovigilancia – feltételezett mellékhatásokról és a hatásosság elmaradásáról nem érkezett jelentés; és

(2) Öt szakértői vélemény, amelyet nagy spanyolországi sertéstelepekkel szorosan együttműködő állatorvosok írtak, és mindegyik pozitív észrevételeket tartalmazott a készítmény alkalmazásával kapcsolatban. Mindezen információk alapján a Doxyrex biztonságosságára vagy hatékonyságára vonatkozóan nem állapítható meg jelentős súlyos potenciális kockázat a sertések *P. multocida* és *B. bronchiseptica* által okozott légzőszervi megbetegedéséből eredő klinikai tünetek kezelése vagy kontrollálása terén.

2. A második klinikai vizsgálat: „A takarmányhoz adott doxiciklin hatékonysága a *P. multocida* és *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott tüdőgyulladás kontrollálásában”

A jelek szerint nem ismertettek dózismegerősítő vizsgálatokat, ezért fontos, hogy a megadott hivatkozások megbízhatóan bizonyítsák a készítmény terepi hatékonyságát.

A Pulmodox a klinikai légzőszervi betegségek megelőzésére javallt, nem pedig azok kezelésére.

Annak megállapítása érdekében, hogy a Doxyrex biológiai hasznosulása hasonló a Pulmodox 5% premixéhez, a kérelmező az alkalmazási előírásban, illetve a hevra.org honlapon szereplő információkra hivatkozott. Rámutatott, hogy – bár az adagolásban van némi különbség – az átlagos és maximális egyensúlyi plazmakoncentráció hasonló.

Az ajánlott adagokban (12,5 mg/kg/nap, illetve 10 mg/kg/nap) és a kezelés időtartamában (8, illetve 7 nap) azonban vannak különbségek.

Ezen információk alapján a CVMP egyetértett abban, hogy a benyújtott hivatkozások a Doxyrex készítmény klinikai hatékonyságának **döntő** bizonyítékaként a *M. hyopneumoniae*-re vonatkozó javasolt javallatot és adagolási rendet illetően nem megfelelők.

3. Következtetés és ajánlás

Mivel a kockázat/haszon arány igazoltan pozitív, és nem azonosítottak potenciális súlyos kockázatot, a CVMP a forgalomba hozatali engedély kiadását javasolja a „Doxyrex 100 mg/g sertéseknek szánt gyógyszeres takarmányhoz való premix” készítményre, az alábbi javasolt javallatra vonatkozóan:

„Sertések doxiciklinre érzékeny *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* által okozott légzőszervi betegségének kezelésére és megelőzésére, amennyiben a betegséget az állományban diagnosztizálták.”

A klinikai hatékonyságra vonatkozó döntő bizonyíték hiánya miatt a *M. hyopneumoniae*-re vonatkozó javallat tekintetében nem volt lehetőség kockázat/haszon elemzés elvégzésére. Ezért az ajánlás szerint ez a kórokozó a javallatból eltávolítandó.

III. sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA, CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Doxyprex 100 mg/g premix

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény grammonként tartalmaz:

Hatóanyag:

Doxiciklin-hiklát 100 mg

Segédanyagok:

Szemolina q.s.

A segédanyagok teljes listáját lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyógyipremix

Doxyprex sárga színű granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1. Célállat fajok

Sertés (elválasztás után)

4.2. Terápiás javallatok célállat fajonként

Sertés doxiciklinre érzékeny *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* baktériumok által okozott légzőszervi megbetegedésének kezelésére és megelőzésére azt követően, hogy a betegséget az adott állományban diagnosztizálták.

4.3. Ellenjavallatok

Nem alkalmazható tetraciklinekkel szembeni túlérzékenység esetén.

Nem alkalmazható májkárosodás esetén.

4.4. Különleges figyelmeztetések

Az állatok gyógyszeres takarmány felvétele betegség esetén megváltozhat. Ha a fogyasztás jelentősen csökken, parenterális kezelést kell alkalmazni.

4.5. Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Különleges figyelmeztetések az állatokon való alkalmazáshoz

A baktériumok doxiciklinnel szembeni érzékenységében tapasztalt eltérések miatt a készítményt bakteriológiai mintavétel és antibiotikum érzékenységi vizsgálat elvégzését követően, vagy az állattartó telepen szerzett közelmúltbeli tapasztalatok alapján kell alkalmazni, valamint figyelembe kell venni a hivatalos, illetve helyi irányelveket.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

Ne dolgozzon a készítménnyel tetraciklinek iránti túlérzékenység esetén.

A készítménnyel való érintkezés elkerülése érdekében a készítmény takarmányba történő bekeverése, valamint a gyógyszeres takarmány adagolása során gondosan kell eljárni.

Megfelelő intézkedéseket kell tenni annak érdekében, hogy a készítmény takarmányba történő bekeverése során a por ne szóródjon szét.

Porálarc (az EN140FFP1 szabályzat szerint), kesztyű, munkaruha és engedélyezett védőszemüveg használata javasolt.

Kerülje a készítmény bőrrel vagy szemmel való érintkezését. Amennyiben ez mégis bekövetkezik, bő vízzel mossa le az érintett testrészt.

A készítmény kezelése közben ne dohányozzon, illetve ne fogyasszon ételt vagy italt.

Ha a készítménnyel történt érintkezést követően tüneteket, például bőrkiütést észlel magán, forduljon orvoshoz és mutassa meg neki ezt a figyelmeztetést. Az arc, az ajkak, a szemek duzzadása, vagy a légzési nehézségek súlyosabb tünetek, amelyek sürgős orvosi ellátást igényelnek.

4.6. Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Mint általában a tetraciklinek esetében, allergiás reakciók és fényérzékenység alakulhat ki. Elhúzódó kezelés esetén az emésztés bél dysbiosis következtében megváltozhat.

4.7. Vemhesség, laktáció, tojásrakás idején történő alkalmazás

Alkalmazása vemhesség és laktáció alatt nem javallott.

4.8. Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

A táplálék magas Ca, Fe, Mg vagy Al tartalma megakadályozhatja a doxiciklin felszívódását. Nem adható együtt antacidokkal, kaolin- vagy vaskészítményekkel.

Nem adható együtt baktericid antibiotikumokkal, azaz például béta-laktámokkal.

4.9. Adagolás és alkalmazási mód

Takarmányban adagolandó.

A javasolt adag 10 mg doxiciklin/ttkg/nap (megfelel 1 g Doxyprex/10 ttkg-nak) 7 egymást követő napig. Napi 40 g takarmány/ttkg fogyasztás esetén ez az adag megfelel 250 mg doxiciklin/kg takarmánynak, ami 2,5 kg/tonna keverési arányt eredményez. A takarmányfogyasztás függ az állat klinikai állapotától. A helyes adag meghatározása érdekében az antibakteriális hatóanyag-koncentráció beállításánál figyelembe kell venni a kezelés kezdeténél tapasztalt napi takarmányfelvételt.

Az adag meghatározására a következő számítás alkalmazható:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg takarmány} = 10 \text{ mg doxiciklin/ttkg} \times 10 \times \text{testtömeg (kg)/napi takarmányfelvétel (kg)}$

Bekeverési utasítások:

A premix kizárólag granulált gyógyszeres takarmányokba keverhető be.

A gyógyszeres takarmányok előállításához az alábbi teljes értékű sertéstakarmányok használhatók:

Malac starter takarmánykeverék I (teljes értékű takarmánykeverék kb. 20 kg testtömegig)

Malac starter takarmánykeverék II (teljes értékű takarmánykeverék kb. 35 kg testtömegig)

Teljes értékű takarmánykeverék legfeljebb kb. 50 kg testtömegű hízóknak

Teljes értékű takarmánykeverék kb. 50 kg testtömegű hízóknak

Teljes értékű takarmánykeverék kb. 35 kg testtömegű hízóknak

A terméket vízszintes tengelyű szalagos keverőgéppel kell belekeverni a takarmányba. Először a Doxyprex egy részét a takarmány egy részébe keverjük, majd a takarmány másik részét is hozzáadva jól összekeverjük. A gyógyszeres takarmányt ezt követően lehet granulálni. A pelletálási feltételek biztosításához az összetevők 55-65°C hőmérsékleten és 10%-os páratartalom mellett történő kondicionálására van szükség. A granulálás előtt a liszt hőmérséklete nem haladhatja meg az 55°C-t.

4.10. Túladagolás

A készítménnyel szembeni intoleranciára utaló tünetek nem jelentkeztek azokban a kísérletekben, amikor 20-30 kg súlyú állatokat 600 ppm koncentrátumú gyógypremix-szel etettek (az ajánlott mennyiség 2,4-szeresével) az ajánlottnál kétszer hosszabb ideig.

4.11. Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Hús és egyéb ehető szövetek: 7 nap.

5. GYÓGYSZERÉSZETI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok szisztémás felhasználásra. Tetraciklinek, ATCvet kód: QJ01AA02.

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

A doxiciklin széles hatásspektrummal rendelkező, bakteriosztatikus hatású antibiotikum, amely az érzékeny fajoknál a baktérium fehérjeszintézisének gátlása révén fejti ki hatását.

A doxiciklin oxitetra-ciklinből nyert félszintetikus tetraciklin, amely a 30S riboszóma bakteriális alegységéhez kötődve megakadályozza az aminoacil-tRNS (transzfer RNS) kötődését az mRNS-riboszóma komplexhez és így gátolja a fehérjeszintézis során növekvő peptid-lánchoz újabb aminosavak hozzáillesztését.

A doxiciklin hatásos:

Pasteurella multocida és *Bordetella bronchiseptica* ellen.

„2001-ben Spanyolországban végzett vizsgálatok a *Pasteurella multocida* és a *Bordetella bronchiseptica* sertéseket fertőző törzseinek doxiciklin iránti *in vitro* érzékenységét állapították meg, melynek eredményeként 0,795 µg/ml, illetve 0,053 µg/ml MIC₉₀ értékek jelentkeztek.”

A Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) szabályzata szerint a streptococcusokat leszámítva, a 4 µg/ml-nél kisebb vagy azzal egyenlő MIC értékű organizmusok érzékenyek minősülnek a doxiciklin iránt, a 8 µg/ml MIC értékűek közepesen érzékenyek, míg a 16 µg/ml MIC értékűek rezisztensek a doxiciklinnel szemben.

A tetraciklinekkel szemben legalább kétféle rezisztencia mechanizmus ismert. A legfontosabb mechanizmus a gyógyszer sejtbeli akkumulációjának csökkenése miatt jelentkezik. Ezt okozhatja egy eliminációs útvonal keletkezése az antibakteriális hatóanyag pumpálása révén, vagy pedig a szállítórendszer módosulása, aminek eredményeként korlátozott, energiafüggő tetraciklin tapad meg a sejt külső falán. A szállítórendszer módosulását a plazmidokban és transzpozonokban kódolt indukálható fehérjék idézik elő. A másik mechanizmust a riboszóma a Tetraciklin-Mg²⁺ komplex iránti affinitásának a kromoszóma mutációi miatt fellépő csökkenése bizonyítja. A tetraciklinek között gyakori a keresztrezisztencia.

5.2. Farmakokinetikai sajátosságok

Az orális, illetve intramuszkuláris adagolás utáni felszívódás magas fokú biológiai hasznosulást mutat. Orális adagolás után a legtöbb fajnál több mint 70%-os értékek figyelhetők meg.

A táplálék csekély mértékben módosíthatja a doxiciklin orális biológiai hasznosulását.

Fizikai és kémiai jellemzőinek, illetve zsírolékonyságának köszönhetően a doxiciklin széles körben eloszlik a szervezetben. Eljut az irrigált és perifériás szövetekbe. A májban, vesében, csontokban és a bélben koncentrálódik; ez utóbbi esetben a bél-máj ciklus eredményeként. A tüdőbe eljutó koncentrációk minden esetben magasabbak, mint a tüdőben. Terápiás koncentrációt találtak a vizes testnedvekben, a szívizomban, a nemzőszervekben, az agyban és a tejmirigyekben. A plazmafehérjékhez való kötődés mintegy 90-92%. A gyógyszer 40%-a metabolizálódik és főleg a székletben ürül (az epe- és bélcsatornán keresztül), leginkább mikrobiológiailag inaktív konjugátok formájában.

Sértés (elválasztás után)

A doxiciklin orális biológiai hasznosulásának értéke 50-60% között mozog. A felszívódás után a gyógyszer igen magas arányban (93%) kötődik a plazmafehérjékhez.

Zsírhoz kötődő tulajdonságai miatt a doxiciklin könnyen szétoszlik az állati szövetekben, az eloszlási volumen 0.53 l/kg. A májban történő metabolizmus ritka, bizonyos metabolitok nyomai a vese szintjén jelentek meg. A bélnyálkahártyán, illetve kisebb mértékben az epén keresztül választódik ki, plazma clearance értéke 1,7 ml/min/kg.

Egy dózis adagolása után a C_{max} 1,70 µg/ml volt, a T_{max} 6 óra. A készítmény a javasolt adagolás szerint történő alkalmazásánál a maximális plazma koncentráció steady state állapotban $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. A gyógyszer visszavonása után a végső fázis felezési ideje 6 óra. Főleg a vékonybélben keresztül eliminálódik, ami előnyt jelenthet a többi tetraciklinnel szemben, mivel nem akkumulálódik a szervezetben csökkent vesefunkció esetén, ugyanis nem az az elsődleges távozási útvonala.

6. GYÓGYSZERÉSZETI SAJÁTOSSÁGOK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Folyékony, nem kristályosodó szorbitol
Folyékony paraffin,
Szemolina (*a címkén vivőanyagként van feltüntetve*)

6.2 Fontosabb inkompatibilitások

Nem adható együtt oxidáló anyagokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény lejárati ideje: 3 év.

A közvetlen csomagolás első felbontása utáni lejárati idő: 3 hónap.

Takarmányba keverés utáni lejárati idő: 3 hónap

Az első felbontást követően jól lezárt csomagolásban tartandó. Száraz helyen tartandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

1, 5, 20 és 25 kg-os tartályok.

Rétegelt, hővel lezárt fóliazsákok, amelyeknek külső rétege poliészter, középső rétege alumínium, és a termékkel érintkező belső rétege polietilén.

Az 5, 20 és 25 kg-os kiszereléseknél a zsákok egy belső nylon réteget is tartalmaznak.

A zsákok lezárása hővel történt.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6. A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy ilyen termék felhasználásából származó hulladékok kezelésére, megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint az állatgyógyászati készítményből származó hulladék anyagokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE VAGY CÉGJELZÉSE ÉS CÍME VAGY SZÉKHELYE

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain

tel +34 934 706 270

fax +34 933 727 556

e-mail invesa@invesagroup.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)/ KÖLCSÖNÖS ELISMERÉSI ELJÁRÁS (MRP) SZÁMA

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

04/02/2004

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

{NN/HH/ÉÉÉÉ}

A NAGY- ÉS KISKERESKEDELMI FORGALMAZÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK

Nem értelmezhető.

CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Doxyprex 100 mg/g Premix

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

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Doxyprex 100 mg/g Premix

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Doxyprex sárga színű granulátum, amely grammonként 100 mg doxiciklin-hiklátot tartalmaz. Vivőanyagként szemolinát tartalmaz.

4. JAVALLAT(OK)

Sertés doxiciklinre érzékeny *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* baktériumok által okozott légzőszervi megbetegedésének kezelésére és megelőzésére azt követően, hogy a betegséget az adott állományban diagnosztizálták.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható tetraciklinekkel szembeni túlérzékenység esetén.
Nem alkalmazható májkárosodás esetén.

6. MELLÉKHATÁSOK

Mint általában a tetraciklinek esetében, allergiás reakciók és fényérzékenység alakulhat ki. Elhúzódo kezelés esetén az emésztés bél dysbiosis következtében megváltozhat.
Ha a címkén fel nem tüntetett egyéb súlyos hatásokat vagy egyéb hatásokat észlel, kérjük, értesítse az állatorvosát.

7. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés (elválasztás után)

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD

Takarmányban adagolandó

A javasolt adag 10 mg doxiciklin/ttkg/nap (megfelel 1 g Doxyprex/10 ttkg-nak) 7 egymást követő napig. Napi 40 g takarmány/ttkg fogyasztás esetén ez az adag megfelel 250 mg doxiciklin/kg takarmánynak, ami 2,5 kg/tonna keverési arányt eredményez.

A takarmányfogyasztás függ az állat klinikai állapotától. A helyes adag meghatározása érdekében az antibakteriális hatóanyag koncentrációjának beállításánál figyelembe kell venni a kezelés kezdeténél tapasztalt napi takarmányfelvételt.

Az adag meghatározására a következő számítás alkalmazható:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg takarmány} = 10 \text{ mg doxiciklin/ttkg} \times 10 \times \text{testtömeg (kg)/napi takarmányfelvétel (kg)}$

9. FELHASZNÁLÁSI JAVASLAT

Bekeverési utasítások:

A premix kizárólag granulált gyógyszeres takarmányokba keverhető be.

A gyógyszeres takarmányok előállításához az alábbi teljes értékű sertéstakarmányok használhatók:

Malac starter takarmánykeverék I (teljes értékű takarmánykeverék kb. 20 kg testtömegig)

Malac starter takarmánykeverék II (teljes értékű takarmánykeverék kb. 35 kg testtömegig)

Teljes értékű takarmánykeverék legfeljebb kb. 50 kg testtömegű hízóknak

Teljes értékű takarmánykeverék kb. 50 kg testtömegű hízóknak

Teljes értékű takarmánykeverék kb. 35 kg testtömegű hízóknak

A terméket vízszintes tengelyű szalagos keverőgéppel kell belekeverni a takarmányba. Először a Doxyprex egy részét a takarmány egy részébe keverjük bele, majd hozzáadva a takarmány másik részét is, jól keverjük össze. A gyógyszeres takarmányt ezt követően lehet granulálni. A pelletálási feltételek biztosításához az összetevők 55-65°C hőmérsékleten és 10%-os páratartalom mellett történő kondicionálására van szükség. A granulálás előtt a liszt hőmérséklete nem haladhatja meg az 55°C-t.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Hús és egyéb ehető szövetek: 7 nap.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó

Az első felbontást követően jól lezárt csomagolásban tartandó. Száraz helyen tartandó.

LEJÁRATI IDŐ {hónap/év}

A lejáratí időt követően nem használható.

A közvetlen csomagolás első felbontása utáni lejáratí idő: 3 hónap.

Takarmányba keverés utáni lejáratí idő: 3 hónap

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉSEK

A baktériumok doxiciklinnel szembeni érzékenységében tapasztalt eltérések miatt a készítményt bakteriológiai mintavétel és antibiotikum érzékenységi vizsgálat elvégzését követően, vagy a telepen szerzett közelmúltbeli tapasztalatok alapján kell alkalmazni, valamint figyelembe kell venni a hivatalos, illetve helyi irányelveket.

A táplálék magas Ca, Fe, Mg vagy Al tartalma megakadályozhatja a doxiciklin felszívódását. Nem adható együtt antacidokkal, kaolin- vagy vaskészítményekkel. Nem adható együtt baktericid antibiotikumokkal, azaz például béta-laktámokkal.

Nem adható együtt oxidáló anyagokkal.

Az állatok gyógyszeres takarmány fogyasztása betegség esetén megváltozhat. Ha a fogyasztás jelentősen csökken, parenterális kezelést kell alkalmazni.

Ne dolgozzon a készítménnyel tetraciklinek iránti túlérzékenység esetén.

A készítménnyel való érintkezés elkerülése érdekében a készítmény takarmányba történő bekeverése, valamint a gyógyszeres takarmány adagolása során gondosan kell eljárni.

Kerülje a készítmény bőrrel vagy szemmel való érintkezését. Amennyiben ez mégis bekövetkezik, bő vízzel mossa le az érintett testrészt.

A készítmény kezelése közben ne dohányozzon, illetve ne fogyasszon ételt vagy italt. Megfelelő intézkedéseket kell tenni annak érdekében, hogy a készítmény takarmányba történő bekeverése során a por ne szóródjon szét.

Porvédő maszk (az EN140FFP1 szabályzat szerint), kesztyű, munkaruha és engedélyezett védőszemüveg használata javasolt.

Ha a készítménnyel történt érintkezést követően tüneteket, például bőrkiütést észlel magán, forduljon orvoshoz és mutassa meg neki ezt a figyelmeztetést. Az arc, az ajkak, a szemek duzzadása, vagy a légzési nehézségek súlyosabb tünetek, amelyek sürgős orvosi ellátást igényelnek. Alkalmazása vemhesség és laktáció idején nem javallott.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKÁNAK KEZELÉSÉRE, MEGSEMMISÍTÉSÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK, (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint az állatgyógyászati készítményből származó hulladék anyagokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

14. HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK DÁTUMA

{NN/HH/ÉÉÉÉ}

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Csak állatorvosi vényre adható ki.

KISZERELÉSI EGYSÉG

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
{A CSOMAGOLÁS LEÍRÁSA/TÍPUSA}

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Doxyprex 100 mg/g premix

2. HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Doxyprex sárga színű granulátum, amely grammonként 100 mg doxiciklin-hiklátot tartalmaz. Vivőanyagként szemolinát tartalmaz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyógypremix.

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés (elválasztás után)

6. JAVALLATOK

Sertés doxiciklinre érzékeny *Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* baktériumok által okozott légzőszervi megbetegedésének kezelésére és megelőzésére azt követően, hogy a betegséget az adott állományban diagnosztizálták.

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Takarmányban adagolandó.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Hús és egyéb ehető szövetek: 7 nap.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉSEK

A baktériumok doxiciklinnel szembeni érzékenységében tapasztalt eltérések miatt a készítményt bakteriológiai mintavétel és antibiotikum érzékenységi vizsgálat elvégzését követően, vagy a telepen szerzett közelmúltbeli tapasztalatok alapján kell alkalmazni, valamint figyelembe kell venni a hivatalos, illetve helyi irányelveket.

A táplálék magas Ca, Fe, Mg vagy Al tartalma megakadályozhatja a doxiciklin felszívódását. Nem adható együtt antacidokkal, kaolin- vagy vaskészítményekkel. Nem adható együtt baktericid antibiotikumokkal, például béta-laktámokkal.

Nem adható együtt oxidáló anyagokkal.

Az állatok gyógyszeres takarmány felvétele betegség esetén megváltozhat. Ha a fogyasztás jelentősen csökken, parenterális kezelést kell alkalmazni.

Ne dolgozzon a készítménnyel tetraciklinek iránti túlérzékenység esetén.

A készítménnyel való érintkezés elkerülése érdekében a készítmény takarmányba történő bekeverése, valamint a gyógyszeres takarmány adagolása során gondosan kell eljárni.

Kerülje a készítmény bőrrel vagy szemmel való érintkezését. Amennyiben ez mégis bekövetkezik, bő vízzel mossa le az érintett testrészt.

A készítmény kezelése közben ne dohányozzon, illetve ne fogyasszon ételt vagy italt.

Megfelelő intézkedéseket kell tenni annak érdekében, hogy a készítmény takarmányba történő bekeverése során a por ne szóródjon szét.

Porálarc (az EN140FFP1 szabályzat szerint), kesztyű, munkaruha és engedélyezett védőszemüveg használata javasolt.

Ha a készítménnyel történt érintkezést követően tüneteket, például bőrkiütést észlel magán, forduljon orvoshoz és mutassa meg neki ezt a figyelmeztetést. Az arc, az ajkak, a szemek duzzadása, vagy a légzési nehézségek súlyosabb tünetek, amelyek sürgős orvosi ellátást igényelnek.

Alkalmazása vemhesség és laktáció idején nem javallott.

10. LEJÁRATI IDŐ

LEJÁRATI IDŐ {hónap/év}

A lejárat időt követően nem használható.

A közvetlen csomagolás első felbontása utáni lejárat idő: 3 hónap.

Takarmányba keverés utáni lejárat idő: 3 hónap

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó

Az első felbontást követően jól lezárt csomagolásban tartandó. Száraz helyen tartandó.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZER-KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK MEGSEMMISÍTÉSÉRE

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint az állatgyógyászati készítményből származó hulladék anyagokat a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

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

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

Gyermekek előtt gondosan el kell zárni.

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain

16. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási tétel: {szám}