

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κράτος μέλος	Αιτών ή κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία προϊόντος	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Ζωικό είδος	Συχνότητα και οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση
Βέλγιο, Τσεχική Δημοκρατία, Γερμανία, Ελλάδα, Ισπανία, Γαλλία, Ιταλία, Κάτω Χώρες, Πολωνία, Πορτογαλία και Σλοβακία	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Ισπανία)	DOXYPREX	Πρόμικμα	100 mg/g	Χοίροι (μετά τον απογαλακτισμό)	Χορήγηση εντός τροφής	10 mg/kg σωματικού βάρους

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

1. Εισαγωγή και ιστορικό

Το Doxyprex 100 mg πρόμιγμα διατίθεται σε σφραγισμένους με θερμότητα σάκους των 5 kg, 20 kg και 25 kg, οι οποίοι περιέχουν 100 mg/g βάσης doxycycline hyclate. Στην Ισπανία, στο προϊόν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των χοίρων η οποία προκαλείται από *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* και *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Αυτή είναι επίσης η ένδειξη για την οποία υποβλήθηκε αίτηση κατά την έναρξη της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης (MRP). Κατόπιν συζητήσεων στους κόλπους της ομάδας συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – για φάρμακα για κτηνιατρική χρήση (CMD(v)), η προτεινόμενη ένδειξη τροποποιήθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης και έλαβε τη διατύπωση: «Για τη θεραπεία της αναπνευστικής νόσου των χοίρων η οποία προκαλείται από τα ευαίσθητα στη δοξυκυκλίνη βακτήρια *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* και *Mycoplasma hyopneumoniae*.»

Η Γερμανία ενημέρωσε στις 30 Μαΐου 2006 τον EMEA ότι η CMD(v) δεν κατέληξε σε συμφωνία σχετικά με το προϊόν. Σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε, το ζήτημα παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP).

Ο λόγος της παραπομπής ήταν ότι η αρμόδια εθνική αρχή της Γερμανίας έκρινε ότι το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν θα μπορούσε να παρουσιάσει σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για την υγεία των ζώων με την αιτιολογία ότι η αποτελεσματικότητά του δεν είχε τεκμηριωθεί επαρκώς στον φάκελο.

Κατά τη διάρκεια της συνεδριάσής της που πραγματοποιήθηκε στις 21 και 22 Ιουνίου 2006, η CVMP κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/EK, όπως τροποποιήθηκε, για το Doxyprex 100 mg πρόμιγμα. Ζητήθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (KAK) να τεκμηριώσει την ένδειξη και τη δοσολογία, σύμφωνα με τη συζήτηση στο πλαίσιο της πρόσφατης διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Οι απαντήσεις υποβλήθηκαν στον EMEA στις 19 Δεκεμβρίου 2006.

2. Συζήτηση

Στην εισαγωγή των απαντήσεών του, ο αιτών αιτιολόγησε την υποβολή της αίτησής του επί τη βάση της «καθιερωμένης χρήσης». Εντός της ΕΕ, η έγκριση προμιγμάτων με βάση τη δοξυκυκλίνη για χορήγηση σε χοίρους στη συνιστώμενη δόση των 10mg/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες αναφέρεται από το 1985. Εντός της ΕΕ διατίθενται επίσης παρόμοια προϊόντα με διάρκεια θεραπείας 8 ή 10 ημέρες.

Στο παράρτημα I της οδηγίας 2001/82/EK όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 2004/28/EK επισημαίνεται ότι η πείρα που αποκτάται στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας από άλλα προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά είναι ιδιάζουσας σημασίας και ότι οι αιτούντες πρέπει να αποδίδουν ιδιαίτερη προσοχή στο ζήτημα αυτό. Ως εκ τούτου, η CVMP έκρινε ότι οι προαναφερθείσες αναφορές παρέχουν θετικά στοιχεία τόσο για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της δοξυκυκλίνης εν γένει όσο και για το συγκεκριμένο τελικό σκεύασμα όπως κυκλοφορεί στην Ισπανία.

1. Βασική κλινική δοκιμή του προμίκματος δοξυκυκλίνης 10 %

Αντικείμενο συζήτησης αποτέλεσαν η επιλογή των προϊόντων-μαρτύρων με θετικά αποτελέσματα και το δοσολογικό σχήμα:

Ο αιτών διευκρίνισε ότι η επιλογή προϊόντων-μαρτύρων με θετικά αποτελέσματα στη βασική δοκιμή υπό πραγματικές συνθήκες δεν αποσκοπούσε στη σύγκριση του προϊόντος του με προϊόν της ίδιας προτεινόμενης δοσολογίας το οποίο χρησιμοποιούνταν εντός της Κοινότητας για τουλάχιστον 10 έτη.

Οι δύο μάρτυρες με θετικά αποτελέσματα επιλέχθηκαν διότι τη στιγμή εκείνη δεν υπήρχαν στην Ισπανία προμείγματα αναφοράς με βάση τη δοξυκυκλίνη. Η επιλογή των προϊόντων-μαρτύρων με θετικά αποτελέσματα βασίστηκε στο γεγονός ότι επρόκειτο για φαρμακούχα προμείγματα, ενδεικνυόμενα για χρήση σε χοίρους, τα οποία περιείχαν μία μόνο δραστική ουσία με φάσμα δραστηριότητας που περιελάμβανε τους οργανισμούς που προκαλούν τις προτεινόμενες ενδείξεις. Ο αιτών αιτιολόγησε επίσης την επιλογή της δόσης.

Μολονότι η επιλογή των προϊόντων-μαρτύρων με θετικά αποτελέσματα δεν θα γινόταν αποδεκτή σύμφωνα με τα ισχύοντα πρότυπα, η CVMP έκρινε επαρκή την αιτιολόγηση του αιτούντος ότι τη στιγμή εκείνη δεν υπήρχαν εγκεκριμένα για τις προτεινόμενες ενδείξεις προμείγματα με βάση τη δοξυκυκλίνη. Η συλλογιστική του αιτούντος όσον αφορά την επιλογή των προϊόντων που χρησιμοποιήθηκαν ως θετικοί μάρτυρες κρίθηκε αιτιολογημένη. Συν τοις άλλοις, χρησιμοποιήθηκε και ένας προϊόν-μάρτυρας χωρίς θετικά αποτελέσματα. Δεδομένης της καταλληλότητας της στατιστικής ανάλυσης, από τον συγκεκριμένο σχεδιασμό μελέτης μπορεί να εξαχθεί το πόρισμα ότι το τελικό σκεύασμα επέδειξε αποτελεσματικότητα υπό πραγματικές συνθήκες, σε σύγκριση με μια ομάδα αρνητικών μαρτύρων, και ότι τα αποτελέσματά του ήταν εξίσου ικανοποιητικά με αυτά του συγκριτή TM550 (οξυτετρακυκλίνη).

Δεδομένου ότι στην προαναφερθείσα μελέτη δεν παρουσιάστηκαν μελέτες επιβεβαίωσης της δοσολογίας, κρίνεται σημαντική η συμπερίληψη στις παρατιθέμενες παραπομπές εμπειριστατικών στοιχείων, τα οποία να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος υπό πραγματικές συνθήκες.

Στην απάντησή του στην ερώτηση της CVMP, ο αιτών δεν σχολίασε ούτε αιτιολόγησε τις δύο δόσεις (200ppm και 300ppm) του Doxyrgex που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική δοκιμή. Εντούτοις, ο αιτών διευκρίνισε στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ότι οι αναλογίες προσθήκης της δοξυκυκλίνης στη ζωοτροφή, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική δοκιμή, επιλέχθηκαν ούτως ώστε να ληφθεί υπόψη η αναμενόμενη διακύμανση υπό πραγματικές συνθήκες ως προς το σωματικό βάρος των χοίρων και την κατανάλωση τροφής. Βασικός στόχος ήταν να διασφαλιστεί η πρόσληψη της προτεινόμενης δόσης των 10 mg/kg σωματικού βάρους. Παρατηρήθηκε ότι κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας η προσθήκη 300 ppm στην τροφή προσέγγισε περισσότερο τη συνιστώμενη δόση, αλλά με την αύξηση της κατανάλωσης τροφής η συνιστώμενη δόση επιτεύχθηκε και με την προσθήκη 200 ppm.

Η αιτιολόγηση κρίθηκε αποδεκτή, όμως κρίνεται σκόπιμη η τροποποίηση του τμήματος της ΠΧΠ σχετικά με τη δοσολογία, ούτως ώστε να περιγράφεται η χρήση όπως προτάθηκε και τεκμηριώθηκε από τον αιτούντα. Η συνήθης προσθήκη 250 ppm, η οποία σχετίζεται με την “κανονική” κατανάλωση τροφής, δεν χρήζει ιδιαίτερης μνείας. Επίσης, είναι σκόπιμο να συμπεριληφθεί η διατύπωση ότι η αναλογία προσθήκης πρέπει να είναι συνάρτηση της μέσης κατανάλωσης τροφής κατά την έναρξη της θεραπείας.

Στην κατευθυντήρια γραμμή CVMP/627/01 καθώς και στις κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή κλινική πρακτική (GCP) αναφέρεται ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε κλινικά και μικροβιολογικά κριτήρια, όποτε είναι αυτό εφικτό. Η έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τη βακτηριολογική ίαση ενδέχεται να επηρεάσει τη διατύπωση της ένδειξης και ως εκ τούτου πρέπει να αιτιολογηθεί.

Ο αιτών υπέβαλε μια επιστημονική έκθεση σχετικά με το Αναπνευστικό Σύνδρομο των Χοίρων (Porcine Respiratory Disease Complex-PRDC), επισημαίνοντας παράλληλα ότι οι προαναφερθείσες κατευθυντήριες γραμμές δεν βρίσκονταν σε ισχύ κατά την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης ούτε κατά την αρχική υποβολή στην ισπανική αρχή. Αν και στη βασική κλινική δοκιμή καταδείχθηκε η παρουσία *P.multocida* και *B.bronchiseptica* σε πάσχοντες χοίρους, μετά τη θεραπεία δεν διεξήχθη δειγματοληψία ούτως ώστε να διαπιστωθεί η βακτηριολογική ίαση. Ο αιτών υποστήριξε ότι η παρουσία του *M.hyor pneumoniae* δεν αποδείχθηκε με βακτηριολογικές μεθόδους λόγω της δυσκολίας απομόνωσης του βακτηρίου την περίοδο εκείνη. Η παρουσία του *M.hyor pneumoniae* πιθανολογήθηκε και τα αποδεικτικά στοιχεία που παρουσίασε ο αιτών όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της δραστικής ουσίας, δοξυκυκλίνης, κατά του *M.hyor pneumoniae* στους χοίρους προήλθαν από τη

δημοσιευμένη βιβλιογραφία καθώς και από μελέτες της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC). Τα στοιχεία αυτά παρασχέθηκαν στο σύνολό τους ως παραπομπές κατά την αρχική υποβολή.

Επιλέξιμα αγροκτήματα ήταν εκείνα στα οποία το 20 % τουλάχιστον των χοίρων παρουσίαζε κλινικές ενδείξεις αναπνευστικής νόσου. Οι ομάδες που υποβλήθηκαν στη μελέτη περιελάμβαναν όλες χοίρους που παρουσίαζαν κλινικές ενδείξεις. Τα κλινικά τελικά σημεία ήταν «ο χρόνος μέχρι την κλινική ίαση» και «η συνολική κλινική ίαση». Αξιολογήθηκαν επίσης οι υποτροπές. Στην πράξη, το πρόμιγμα χορηγείται συνήθως στην τροφή χοίρων που παρουσιάζουν κλινικές ενδείξεις καθώς και χοίρων σε επαφή με αυτούς, όπερ σημαίνει ότι η συγκεκριμένη δραστική ουσία προορίζεται για τον έλεγχο των κλινικών ενδείξεων της νόσου. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα κατά του *M. hyopneumoniae* δεν τεκμηριώθηκε στο πλαίσιο της μελέτης σε πραγματικές συνθήκες, γεγονός που οφείλεται στην έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την παρουσία του.

Η CVMP θεωρεί ότι η μη λήψη βακτηριολογικών δειγμάτων μετά τη θεραπεία συνεπάγεται ότι δεν ευσταθούν υποθέσεις ή ισχυρισμοί περί βακτηριολογικής ίασης.

Για τους λόγους αυτούς, κρίνεται κατάλληλη η ακόλουθη προτεινόμενη ένδειξη:

«Για τη θεραπεία και πρόληψη της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που προκαλείται από τα ευαίσθητα στη δοξυκυκλίνη βακτήρια *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*, σε κοπάδια στα οποία έχει διαγνωστεί η νόσος.»

Η επιτροπή συμφώνησε ότι όλες οι συστάσεις για συνετή χρήση πρέπει να συμπεριληφθούν στο τμήμα 4.5. Λόγω της διακύμανσης της ευαισθησίας των βακτηρίων στη δοξυκυκλίνη, η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται στη λήψη βακτηριολογικών δειγμάτων και σε δοκιμές ευαισθησίας ή στην πρόσφατη εμπειρία σε επίπεδο αγροκτήματος.

Κρίνεται επίσης σκόπιμη η συμπερίληψη των τροποποιήσεων στο τμήμα της ΠΧΠ σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες καθώς και των τιμών ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης που περιλαμβάνονται στο παρόν τμήμα.

Ο αιτών πραγματεύτηκε διεξοδικά τις στατιστικές αναλύσεις που διεξήχθησαν για τη βασική δοκιμή. Η στατιστική αυτή αξιολόγηση τέθηκε υπό αμφισβήτηση στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης και κρίθηκε ακατάλληλη. Ως εκ τούτου, ο αιτών διενήργησε νέα στατιστική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας την αρχική βάση δεδομένων. Ο αιτών εκτίμησε πως η αξιολόγηση αυτή ήταν περισσότερο εναρμονισμένη με την κατευθυντήρια γραμμή EMEA/CVMP/816/00 και ότι έχαιρε μεγαλύτερης κλινικής σημασίας. Ως νέο πρωτεύον τελικό σημείο ορίστηκε ο **Χρόνος έως την κλινική ίαση**, δηλαδή ο χρόνος έως την εξάλειψη των κλινικών ενδείξεων.

Ως νέα δευτερεύοντα τελικά σημεία ορίστηκαν **το ποσοστό κλινικά θεραπευμένων χοίρων την 7η ημέρα και τα ποσοστά υποτροπής και θνησιμότητας**. Οι συνολικές εκτιμήσεις κρίθηκαν αιτιολογημένες λόγω της συμπερίληψής τους στη στατιστική κατευθυντήρια γραμμή.

Όσον αφορά τον **Χρόνο έως την κλινική ίαση**, οι ομάδες που έλαβαν 200ppm και 300ppm Doxyprex θεραπεύτηκαν στις 3,2 και 3,33 ημέρες αντιστοίχως, έναντι 8,2 ημερών για την ομάδα που έλαβε TM550, 11,75 ημερών για την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε Stabox και 13,67 ημερών για την ομάδα που έλαβε τα προϊόντα-μάρτυρες. Στη σύγκριση ανά δύο, αμφότερες οι ομάδες που έλαβαν Doxyprex παρουσίασαν σημαντικά ταχύτερη ίαση απ' ό,τι η ομάδα που έλαβε προϊόν-μάρτυρα χωρίς θετικά αποτελέσματα και η ομάδα που έλαβε προϊόν-μάρτυρα με θετικά αποτελέσματα. Ως πρωτεύον τελικό σημείο θεωρήθηκε ο **χρόνος έως την κλινική ίαση**.

Η CVMP έκρινε ότι, σύμφωνα με τις ισχύουσες απαιτήσεις ορθής κλινικής πρακτικής (GCP), ο σχεδιασμός της συγκεκριμένης βασικής μελέτης έπασχε από πολλές ελλείψεις. Η άποψη αυτή βρίσκει σύμφωνη τη γερμανική αρμόδια εθνική αρχή (BVL) και συμπίπτει με τη γνώμη των εμπειρογνομόνων. Εντούτοις, η μελέτη διεξήχθη και αξιολογήθηκε πριν από τη διατύπωση των απαιτήσεων αυτών, συν το γεγονός ότι ο αιτών επεχείρησε πολλές συμπληρωματικές αναλύσεις βάσει των αρχικών δεδομένων, κατορθώνοντας να αιτιολογήσει διάφορες ελλείψεις. Αν και οι επιμέρους

αριθμοί των υπό μελέτη χοίρων φαίνονται εκ πρώτης όψεως μικροί, ο αιτών υποστήριξε ότι λόγω της μεγάλης απόκλισης μεταξύ των αποτελεσμάτων της ομάδας του Doxyprex και των ομάδων των μαρτύρων, ακόμη και μικρός αριθμός ζώων επιτρέπει την επίτευξη στατιστικής ισχύος της τάξης του 80%, ποσοστό το οποίο κρίνεται αποδεκτό. Από όλα τα αποτελέσματα προκύπτει σαφώς η βελτίωση των χοίρων που έλαβαν θεραπεία με Doxyprex, χωρίς υποτροπές και χωρίς θανάτους, σε σύγκριση με το προϊόν-μάρτυρα χωρίς θετικά αποτελέσματα. Ανακεφαλαιώνοντας, προκύπτει ότι ο αιτών διεξήγε κατά τον προσήκοντα τρόπο μια σειρά αναλύσεων βάσει των αρχικών δεδομένων.

Οι ελλείψεις στη βασική κλινική δοκιμή για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος στην αντιμετώπιση των *P.multocida* και *B. bronchiseptica* αντισταθμίστηκαν από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν υπό πραγματικές συνθήκες και τα οποία περιέχονταν στις υποβληθείσες βιβλιογραφικές παραπομπές. Μέσω των παραπομπών αυτών ο αιτών κατέδειξε ότι το προϊόν πληροί τα κριτήρια για αίτηση βάσει καθιερωμένης χρήσης.

Εν κατακλείδι, ο αιτών αιτιολόγησε την αίτησή του επί τη βάσει της καθιερωμένης χρήσης της δραστικής ουσίας, δοξυκυκλίνης. Οι υποβληθείσες παραπομπές τεκμηρίωσαν τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, περιλαμβανομένων των δεδομένων ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) (άνω των 5 ετών) καθώς και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας δοξυκυκλίνης. Πέραν της φαρμακοκινητικής μελέτης του τελικού σκευάσματος, παρέχονται πιο επίκαιρα (2001) δεδομένα ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) σχετικά με παθογόνους παράγοντες αναπνευστικών παθήσεων, οι οποίοι απομονώθηκαν από χοίρους στην Ισπανία. Για την τεκμηρίωση της ασφάλειας του προϊόντος, ο αιτών υπέβαλε μια μελέτη ανοχής του είδους προορισμού καθώς και δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Η ανθεκτικότητα καλύφθηκε επαρκώς στη βιβλιογραφία. Ο αιτών διεξήγε μια βασική, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, διπλο-κεντρική μελέτη του τελικού σκευάσματος υπό πραγματικές συνθήκες, ούτως ώστε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα έναντι της αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από *P.multocida* και *B.bronchiseptica*. Η υποβληθείσα εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας συνίσταται σε:

- (1) Φαρμακοεπαγρύπνηση –καμία αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών ή έλλειψη αποτελεσματικότητας· και
- (2) Πέντε γνωμοδοτήσεις εμπειρογνομόνων οι οποίες συντάχθηκαν από κτηνιάτρους που συνεργάζονται στενά με μεγάλα χοιροστάσια στην Ισπανία, όπου όλες περιέχουν θετικά σχόλια σχετικά με τη χρήση του συγκεκριμένου προϊόντος. Βάσει του συνόλου των στοιχείων αυτών δεν είναι δυνατόν να συναχθεί η ύπαρξη σοβαρού δυνητικού κινδύνου σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Doxyprex στη θεραπεία ή τον έλεγχο των κλινικών ενδείξεων της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που προκαλείται από *P.multocida* και *B.bronchiseptica*.

2. Όσον αφορά τη δεύτερη κλινική μελέτη «Αποτελεσματικότητα της δοξυκυκλίνης εντός τροφής για τον έλεγχο της πνευμονίας που προκαλείται από *P. multocida* και *Mycoplasma hyopneumoniae*»

Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν παρουσιάστηκαν μελέτες επιβεβαίωσης της δοσολογίας και ως εκ τούτου κρίθηκε σημαντική η συμπερίληψη στις παρατιθέμενες παραπομπές εμπειριστατών στοιχείων, τα οποία να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος υπό πραγματικές συνθήκες.

Το Pulmodox ενδείκνυται για την πρόληψη της κλινικής αναπνευστικής νόσου και όχι για θεραπεία.

Προκειμένου να τεκμηριωθεί ότι το Doxyprex είναι παρόμοιας βιοδιαθεσιμότητας με το προϊόν Pulmodox 5% πρόμιγμα, ο αιτών επικαλέστηκε πληροφορίες από την ΠΧΠ και τον δικτυακό κόμβο hevro.org. Επισημάνθηκε ότι, παρά τις μικρές διαφορές στη δοσολογία, οι μέσες και μέγιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα είναι παρόμοιες.

Υπάρχουν ωστόσο διαφορές τόσο στη συνιστώμενη δόση (12,5 mg/kg/ημέρα έναντι 10 mg/kg/ημέρα) όσο και στη διάρκεια της θεραπείας (8 έναντι 7 ημερών).

Βάσει των στοιχείων αυτών, η CVMP συμφώνησε ότι οι υποβληθείσες παραπομπές δεν μπορούν να χρησιμεύσουν ως **βασικά** αποδεικτικά στοιχεία της κλινικής αποτελεσματικότητας του Doxyprex για την προτεινόμενη ένδειξη και το δοσολογικό σχήμα στην αντιμετώπιση του *M.Hyopneumoniae*.

3. Πόρισμα και σύσταση

Δεδομένου ότι καταδείχθηκε θετική σχέση ωφέλειας/κινδύνου και ότι δεν διαπιστώθηκαν σοβαροί δυνητικοί κίνδυνοι, η CVMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Doxyprex 100 mg/g πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους για την ακόλουθη προτεινόμενη ένδειξη.

«Για τη θεραπεία και πρόληψη της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που προκαλείται από τα ευαίσθητα στη δοξυκυκλίνη βακτήρια *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*, σε κοπάδια στα οποία έχει διαγνωστεί η νόσος.»

Η διεξαγωγή ανάλυσης ωφέλειας/κινδύνου δεν κατέστη εφικτή λόγω της έλλειψης βασικών αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα για την ένδειξη του *M. hyopneumoniae*. Ως εκ τούτου, συνιστάται η απαλοιφή του συγκεκριμένου παθογόνου παράγοντα από τις ενδείξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doxyprex 100 mg/g Πρόμιγμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο περιέχει:

Δραστική ουσία:

100 mg Δοξυκυκλίνης βάσης ως hyclate

Έκδοχα :

Σεμολίνη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε το τμήμα 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή

Το Doxyprex έχει τη μορφή κίτρινων κόκκων.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Χοίρος (μετά τον απογαλακτισμό)

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για τη θεραπεία και πρόληψη της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που προκαλείται από *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*, βακτήρια ευαίσθητα στην δοξυκυκλίνη, σε περίπτωση που η νόσος διαγνωστεί στο κοπάδι.

4.3. Αντενδείξεις

Να μη χορηγείται σε ζώα με γνωστή υπερευαισθησία στις τετρακυκλίνες (όπου ανήκει και η δοξυκυκλίνη).

Να μη χορηγείται σε ζώα με ηπατική ανεπάρκεια.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις

Η απορρόφηση της φαρμακευτικής τροφής από τα ζώα μπορεί να μεταβληθεί λόγω ασθένειας. Σε περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης της φαρμακευτικής τροφής, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά.

4.5. Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση για τα ζώα

Εξαιτίας της ποικιλομορφίας των βακτηρίων ευαίσθητα στη δοξυκυκλίνη, η χρήση του προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται σε βακτηριολογικό δείγμα και έλεγχο ευαισθησίας ή σε πρόσφατη εμπειρία στο αγρόκτημα και να ακολουθεί τα επίσημα και τοπικά πλαίσια αντιμικροβιακής πολιτικής.

Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση για το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν στα ζώα

Να μη γίνεται χειρισμός του προϊόντος από άτομα υπερευαίσθητα στις τετρακυκλίνες.

Ο χειρισμός του προϊόντος θα πρέπει να γίνεται με προσοχή ώστε να μην έρχεται σε επαφή με το χειριστή, τόσο κατά την ανάμιξη του φαρμακούχο προμείγματος με τη τροφή, όσο και κατά την χορήγηση της φαρμακούχο τροφής στα ζώα.

Να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία σκόνης κατά την ανάμιξη του προϊόντος στη τροφή.

Να χρησιμοποιείται μάσκα προσώπου (με προδιαγραφές σύμφωνες με EN1 40FFP1), γάντια και προστατευτικά γυαλιά.

Να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα και με τα μάτια. Σε περίπτωση επαφής να ξεπλένεται με άφθονο νερό.

Να μη καπνίζεται, να μη τρωτε ή να μη πίνετε κατά τη διάρκεια του χειρισμού.

Σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαίσθησίας μετά από επαφή με το προϊόν όπως φαγούρα του δέρματος, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική φροντίδα και να επιδειχθεί η προειδοποίηση αυτή. Το πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και των ματιών ή δύσπνοια αποτελούν σοβαρά συμπτώματα που απαιτούν άμεση ιατρική αντιμετώπιση.

4.6. Παρενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Όπως σε όλες τις τετρακυκλίνες μπορούν να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις και φωτοευαισθησία.

Σε παρατεταμένες χορηγήσεις μπορούν να εμφανιστούν πεπτικές αλλαγές εξαιτίας της δυσβίωσης του εντέρου.

4.7. Χρήση κατά την εγκυμοσύνη, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Η χρήση του δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.

4.8. Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες αλληλεπιδράσεις

Το φάρμακο πρόμιγμα δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται σε τροφή με μεγάλη συγκέντρωση σε δισθενή τρισθενή κατιόντα όπως Ca, Fe, Mg ή Al. Να μην χορηγείται μαζί με το αντιοξύ, καολίνη και με παρασκευάσματα σιδήρου.

Να μην χορηγείται ταυτόχρονα με αντιβιοτικά όπως η β-λακτάμες..

4.9. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορήγηση εντός τροφής.

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δοξυκυκλίνης/kg σωματικού βάρους/μέρα (ισοδύναμο με 1 g του Doxyprex/10 kg σωματικού βάρους) για 7 συνεχόμενες μέρες. Για χοίρους με καθημερινή κατανάλωση 40 g τροφής/kg σωματικού βάρους/μέρα, αυτή η δόση αντιστοιχεί σε 250 mg δοξυκυκλίνης ανά κιλό τροφής με ρυθμό ενσωμάτωσης 2,5 kg/Ton. Η κατανάλωση τροφής θα εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ζώου. Για σωστή δοσολογία, η συγκέντρωση του αντιμικροβιακού προϊόντος θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα με την καθημερινή κατανάλωση τροφής κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ο ακόλουθος υπολογισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να υπολογισθεί η δοσολογία:

1 mg Doxyprex/kg ανά τροφής = 10 mg δοξυκυκλίνης/kg σωματικού βάρους x 10 x του σωματικού βάρους (kg)/ημερήσια λήψης τροφής (kg)

Οδηγίες μίξης:

Ο προορισμός του προμείγματος είναι η ενσωμάτωσή του σε κοκκώδη φαρμακούχο τροφή.
Η παρακάτω ολοκληρωμένη τροφή για χοίρους μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή της φαρμακούχο τροφής.

Τροφή για γουρουνάκια Ι (ολοκληρωμένο τροφή για περίπου 20 kg βάρους)

Τροφή για γουρουνάκια ΙΙ (ολοκληρωμένο τροφή για περίπου 35 kg βάρους)

Ολοκληρωμένη τροφή για χοίρους παχύνσεως μέχρι βάρους 50 kg.

Ολοκληρωμένη τροφή για χοίρους παχύνσεως βάρους περίπου 50 kg.

Ολοκληρωμένη τροφή για χοίρους παχύνσεως βάρους περίπου 35 kg.

Ένας οριζόντιος αναδευτήρας θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την ενσωμάτωση του προϊόντος στην τροφή. Συνιστάται η αρχική μίξη ενός μέρους του Doxyrex με ένα μέρος της τροφής, και εν συνεχεία η πολύ καλή μίξη της υπόλοιπης τροφής. Η φαρμακούχο τροφή μπορεί τότε να πάρει κοκκώδη μορφή. Οι συνθήκες δημιουργίας σβώλων περιλαμβάνουν την έκθεση των υλικών σε ατμό στους 55-65°C και 10% υγρασία. Πριν τη κοκκοποίηση, το αλεύρι δεν θα πρέπει να έχει θερμοκρασία μεγαλύτερη των 55°C.

4.10. Υπερβολική δόση (συμπτώματα, πρώτες βοήθειες, αντίδοτα), αν χρειάζεται

Δεν έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα έλλειψης ανεκτικότητας του προϊόντος κατά την μελέτη που έγινε στην χορήγηση της ζωοτροφής με φάρμακο με 600 πμ (2,4 φορές την ενδεικτική δόση) σε ζώα των 20-30 kg σε μια διπλή συνιστώμενη χρονική περίοδο.

4.11. Χρόνος αναμονής

Κρέας και εντόσθια: 7 ημέρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιβακτηριακό για συστηματική χρήση. Τετρακυκλίνη, Κωδικός ATCvet: QJ01AA02.

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η δοξυκυκλίνη είναι αντιμικροβιακό ευρέου φάσματος με βακτηριοστατική δράση το οποίο ενεργεί παρεμβαίνοντας στη σύνθεση βακτηριακών πρωτεϊνών από ευαίσθητα στελέχη.

Η Δοξυκυκλίνη είναι μισοσυνθετική τετρακυκλίνη προερχόμενη από την οξυτετρακυκλίνη και ο μηχανισμός δράσης της στηρίζεται στην ικανότητα της να δεσμεύει την υπομονάδα 30S των ριβοσωμάτων, αντιστρέφτά, με αποτέλεσμα να αναστέλλει τη σύνθεση του m-RNA από το t-RNA και να παρεμποδίζει την αποδοχή των νέων αμινοξέων στην αλυσίδα της ανάπτυξης των πεπτικών στην παρέμβαση της σύνθεσης των πρωτεϊνών.

Είναι ενεργή απέναντι στα βακτήρια:

Pasteurella multocida και *Bordetella bronchiseptica*

«Το 2001 στην Ισπανία, η οριστική ευαισθησία *in vitro* στην δοξυκυκλίνη έναντι στα στελέχη των χοίρων *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica* με αξίες MIC₉₀ που παίρνεται 0,795 μg/ml, 0,053 μg/ml αντιστοίχως.»

Σύμφωνα με τους κανονισμούς των Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI), οργανισμοί εκτός των στρεπτοκόκκων με τιμές MICs ≤ 4 μg/ml θεωρούνται ευαίσθητοι, με τιμές 8 μg/ml ενδιάμεσοι και με MIC τιμές ≥ 16 ανθεκτικοί στη δοξυκυκλίνη.

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί της αντίστασης στις τετρακυκλίνες. Ο σημαντικότερος μηχανισμός είναι αυτός που πρέπει να μειώσει την κυτταρική συσσώρευση του φαρμάκου. Αυτός πρέπει να γίνεται μέσω μιας διαδρομής της αποβολής με την άντληση του αντιβακτηριακού ή σε μια αλλαγή στο

σύστημα μεταφορών ,όπου περιορίζει τον έλεγχο της τετρακυκλίνης εξαρτώμενη από ενέργεια που γίνεται προς τα έξω από το κύτταρο. Η αλλαγή στο σύστημα των μεταφορών παράγεται από τις προκληθείσες πρωτείνες που κωδικοποιούνται στα πλάσματα και στους τρoνσποσόνες. Ο άλλος μηχανισμός καταδεικνύεται από μια μείωση της συγγένειας των ριβοσωματίων από το σύμπλεγμα της τετρακυκλίνης-Mg²⁺ εξαιτίας των μεταλλαγών στο χρωμόσωμα. Συχνά η αντίσταση διασχίζεται μεταξύ των διαφορετικών τετρακυκλινών.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δοξυκυκλίνη απορροφάται, μετά από την χορήγηση από το στόμα και ενδομυϊκά όπου παρουσιάζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα. Όταν παίρνεται από το στόμα φθάνει στην ανώτερη τιμή σε 70% στα περισσότερα από τα είδη των ζώων.

Με την τροφή μπορεί ελαφρώς να τροποποιήσει τη βιοδιαθεσιμότητα η δοξυκυκλίνη.

Η δοξυκυκλίνη κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό εξαιτίας της φυσικοχημικής ιδιότητας της μιας και είναι λιποδιαλυτή. Φθάνει σε όλους τους ιστούς ,καθώς και στους περιφερειακούς. Συγκεντρώνεται στο συκώτι στα νεφρά στα κόκαλα και έντερο και σε αυτή την τελευταία περίπτωση παρουσιάζει εντεροηπατικό κύκλο. Στον πνεύμονα γίνεται μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου εν σχέση με το πλάσμα. Ανακαλύπτηκαν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο υγρό του ματιού στο μυοκάρδιο στην αναπαραγωγή των ιστών στον εγκέφαλο και στον μαστικό αδένα. Η σύνδεση με τις πρωτείνες του πλάσματος είναι 90-92%. Το 40% του φαρμάκου μεταβολίζεται και αποβάλλεται από τα κόπρανα (μέσο της χολής και του εντέρου) και το μεγαλύτερο μέρος σε μορφή μεταβολιτών είναι μικροβιολογική αδρανής.

Χοίρος (μετά τον απογαλακτισμό)

Η βιοδιαθεσιμότητα της δοξυκυκλίνης μετά από την χορήγηση από το στόμα κυμαίνεται μεταξύ τιμών 50-60%. Όταν γίνεται η απορρόφησή της το φάρμακο έχει υψηλό βαθμό σύνδεσης (93%) με τις πρωτείνες του πλάσματος.

Λόγω των χαρακτηριστικών της λιποφιλίας η δοξυκυκλίνη κατανέμεται σε όλο το σώμα του ζώου όπως αποδεικνύεται μεγάλη συγκέντρωσή της 0,53 l/kg σωματικού βάρους. Στο συκώτι δεν γίνεται κανένας μεταβολισμός, μπορεί να παρουσιαστούν λίγοι μεταβολίτες στο νεφρικό επίπεδο. Η απέκκριση της πραγματοποιείται δια του βλεννογόνου του εντέρου και στο μικρότερο βαθμό απεκκρίνεται μέσο χολής, δίνοντας ένα αποτέλεσμα ισάξιο πλασματικές τιμές 1,7 ml/min./kg.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ήταν 1,70 μg/ml με μέγιστο χρόνο (T_{max}) 6 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι σταθερή στα 2.0 ± 0.4 μg/ml αν η χορήγηση του προϊόντος γίνει σύμφωνα με τη συνιστώμενη ποσολογία. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, η ημιζωή της τερματικής φάσης είναι 6 ώρες. Απεκκρίνεται κυρίως μέσω του λεπτού εντέρου, κάτι που αποτελεί πλεονέκτημα σε σχέση με τις υπόλοιπες τετρακυκλίνες οι οποίες συσσωρεύονται σε οργανισμούς με εξασθενημένη νεφρική λειτουργία αφού αυτή είναι η βασική οδός απέκκρισης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Σορβιτόλη υγρή, μη κρυσταλλωμένη
Παραφίνη υγρή
Σεμολίνη (ορισμένο στην ετικέτα ως φορέας)

6.2. Ασυμβατότητες

Να μην χορηγείται με οξειδωτικές ουσίες

6.3. Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, όπως είναι συσκευασμένο για πώληση: 3 χρόνια.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της άμεσης συσκευασίας: 3 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την ενσωμάτωση στην ξηρή τροφή: 3 μήνες.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, κρατήστε τη συσκευασία καλά κλεισμένη. Αποθηκεύστε σε ένα στεγνό μέρος.

6.4. Ιδιαίτερες συνθήκες αποθήκευσης

Να αποθηκεύεται σε μέρος κάτω των 30 °C.

6.5. Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Συσκευασία 1 kg, 5 kg, 20 kg και 25 kg.

Σάκοι θερμοσφραγισμένοι με μια συνθετική ταινία που αποτελείται από μια εξωτερική συνθετική μεμβράνη, από μια ενδιάμεση από αλουμίνιο και μια εσωτερική από πολυαιθυλένιο η οποία έρχεται σε επαφή με το προϊόν.

Η παρουσίαση των 5 kg, 20 kg, και 25 kg, των σάκων περιέχει μια ακόμη ενδιάμεση μεμβράνη από νάιλον.

Το κλείσιμο γίνεται με θερμοσυγκόλληση.

Είναι πιθανό να μη διανεμηθούν όλα τα είδη συσκευασίας.

6.6. Ειδικές προφυλάξεις κατά τη διάθεση αχρησιμοποίητων κτηνιατρικών φαρμάκων ή των τυχόν απορριμμάτων που προκύπτουν από τη χρήση των φαρμάκων αυτών

Αχρησιμοποίητες ποσότητες του προϊόντος ή των απορριμμάτων θα πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες των αρμοδίων αρχών.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain

Τηλ: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

e-mail: invesa@invesagroup.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΜΟΙΒΑΙΑΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

04/02/2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{<HH/MM/EEEE>}

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΠΡΟΜΗΘΕΙΑΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

Δεν υπάρχει.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

Doxyprex 100 mg/g Πρόμικμα

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ Ή ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ, ΑΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΩΠΟ

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

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doxyprex 100 mg/g Πρόμικμα

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΥΛΙΚΑ

Το Doxyprex εμφανίζεται ως κίτρινοι κόκκοι οι οποίοι περιέχουν 100 mg βάση δοξυκυκλίνης ως hyclate αν γραμμάριο του προϊόντος. Η σεμολίνη χρησιμοποιείται ως φορέας.

4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Για τη θεραπεία και πρόληψη της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που προκαλείται από *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*, ευαίσθητα στην δοξυκυκλίνη, σε περίπτωση που η νόσος διαγνωστεί στο κοπάδι.

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μη χορηγείται σε ζώα με γνωστή υπερευαισθησία στις τετρακυκλίνες (όπου ανήκει και η δοξυκυκλίνη).

Να μη χορηγείται σε ζώα με ηπατική ανεπάρκεια.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως σε όλες τις τετρακυκλίνες μπορούν να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις και φωτοευαισθησία.

Σε παρατεταμένες χορηγήσεις μπορούν να εμφανιστούν πεπτικές αλλαγές εξαιτίας της δυσβίωσης του εντέρου.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ -ΣΤΟΧΟΙ

Χοίρος (μετά τον απογαλακτισμό)

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση εντός τροφής

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δοξυκυκλίνης/kg σωματικού βάρους/μέρα (ισοδύναμο με 1 g του Doxyprex/10 kg σωματικού βάρους) για 7 συνεχόμενες μέρες. Για χοίρους με καθημερινή κατανάλωση 40 g τροφής/kg σωματικού βάρους/μέρα αυτή η δόση αντιστοιχεί σε 250 mg δοξυκυκλίνης ανά κιλό τροφής και έχει ως αποτέλεσμα ρυθμό ενσωμάτωσης 2,5 kg/Τον.

Η κατανάλωση τροφής θα εξαρτάται από την κλινική εικόνα του ζώου. Για σωστή δοσολογία, η συγκέντρωση του αντιμικροβιακού προϊόντος θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα με την καθημερινή κατανάλωση τροφής κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ο ακόλουθος υπολογισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να υπολογισθεί η δοσολογία:

1 mg Doxyprex/kg ανά τροφής = 10 mg δοξυκυκλίνης/kg σωματικού βάρους x 10 x του σωματικού βάρους (kg)/ημερήσια λήψης τροφής (kg)

9. ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΓΙΑ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Οδηγίες μίξης:

Ο προορισμός του προμείγματος είναι η ενσωμάτωσή του σε κοκκώδη φαρμακούχο τροφή.

Η παρακάτω ολοκληρωμένη τροφή για χοίρους μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή της φαρμακούχο τροφής.

Τροφή για γουρουνάκια Ι (ολοκληρωμένο τροφή για περίπου 20Kg βάρους)

Τροφή για γουρουνάκια ΙΙ (ολοκληρωμένο τροφή για περίπου 35Kg βάρους)

Ολοκληρωμένη τροφή για χοίρους παχύνσεως μέχρι βάρους 50kg.

Ολοκληρωμένη τροφή για χοίρους παχύνσεως βάρους περίπου 50 kg.

Ολοκληρωμένη τροφή για χοίρους παχύνσεως βάρους περίπου 35kg.

Ένας οριζόντιος αναδευτήρας θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την ενσωμάτωση του προϊόντος στην τροφή. Συνιστάται η αρχική μίξη ενός μέρους του Doxyprex με ένα μέρος της τροφής, και εν συνεχεία η πολύ καλή μίξη της υπόλοιπης τροφής. Η φαρμακούχο τροφή μπορεί τότε να πάρει κοκκώδη μορφή. Οι συνθήκες δημιουργίας σβώλων περιλαμβάνουν την έκθεση των υλικών σε ατμό στους 55-65°C και 10% υγρασία. Πριν τη κοκκοποίηση, το αλεύρι δεν θα πρέπει να έχει θερμοκρασία μεγαλύτερη των 55°C.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Κρέας και εντόσθια: 7 ημέρες.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να αποθηκεύεται σε μέρος κάτω των 30 °C.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, κρατήστε τη συσκευασία καλά κλεισμένη. Αποθηκεύστε σε ένα στεγνό μέρος.

Ημερομηνία λήξης {μήνας/χρόνος}

Μην χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της άμεσης συσκευασίας: 3 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την ενσωμάτωση στην ξηρά τροφή: 3 μήνες.

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Εξαιτίας της ποικιλομορφίας των βακτηρίων ευαίσθητα στη δοξυκυκλίνη, η χρήση του προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται σε βακτηριολογικό δείγμα και έλεγχο ευαισθησίας ή σε πρόσφατη εμπειρία στο αγρόκτημα και να ακολουθεί τα επίσημα και τοπικά πλαίσια αντιμικροβιακής πολιτικής.

Το φάρμακο πρόμιγμα δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται σε τροφή με μεγάλη συγκέντρωση σε δισθενή τρισθενή κατιόντα όπως Ca, Fe, Mg ή Al. Να μην χορηγείται μαζί με το αντιοξύ, καολίνη και με παρασκευάσματα σιδήρου.

Να μην χορηγείται ταυτόχρονα με αντιβιοτικά όπως η β-λακτάμες..

Να μην χορηγείται με οξειδωτικές ουσίες

Η απορρόφηση της φαρμακευτικής τροφής από τα ζώα μπορεί να μεταβληθεί λόγω ασθένειας. Σε περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης της φαρμακευτικής τροφής, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά.

Να μη γίνεται χειρισμός του προϊόντος από άτομα υπερευαίσθητα στις τετρακυκλίνες.

Ο χειρισμός του προϊόντος θα πρέπει να γίνεται με προσοχή ώστε να μην έρχεται σε επαφή με το χειριστή ,τόσο κατά την ανάμιξη του φαρμακούχο προμείγματος με τη τροφή, όσο και κατά την χορήγηση της φαρμακούχο τροφής στα ζώα

Να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα και με τα μάτια. Σε περίπτωση επαφής να ξεπλένεται με άφθονο νερό.

Να μη καπνίζεται, να μη τρωτε ή να μη πίνετε κατά τη διάρκεια του χειρισμού.

Να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία σκόνης κατά την ανάμιξη του προϊόντος στη τροφή.

Να χρησιμοποιείται μάσκα προσώπου (με προδιαγραφές σύμφωνες με EN1 40FFP1), γάντια και προστατευτικά γυαλιά.

Σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά από επαφή με το προϊόν όπως φαγούρα του δέρματος, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική φροντίδα και να επιδειχθεί η προειδοποίηση αυτή. Το πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και των ματιών ή δύσπνοια αποτελούν σοβαρά συμπτώματα που απαιτούν άμεση ιατρική αντιμετώπιση.

Δεν συνιστάται η χρήση του σε ζώα κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή γαλουχίας.

13. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΤΟΥ ΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΥΧΟΝ ΑΠΟΡΡΙΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αχρησιμοποίητες ποσότητες του προϊόντος ή των απορριμμάτων θα πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες των αρμοδίων αρχών.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ

{<HH/MM/EEEE>}

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Να προμηθεύεται μόνο μετά από κτηνιατρική συνταγή.

ΜΕΓΕΘΟΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΦΕΡΘΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΦΕΡΘΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
{ΦΥΣΗ/ΤΥΠΟΣ}

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doxyprex 100 mg/g Πρόμιγμα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Το Doxyprex εμφανίζεται ως κίτρινοι κόκκοι οι οποίοι περιέχουν 100 mg βάση δοξυκυκλίνης ως hyclate αν γραμμάριο του προϊόντος. Η σεμολίνη χρησιμοποιείται ως φορέας.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή

4. ΜΕΓΕΘΟΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. ΕΙΔΗ -ΣΤΟΧΟΙ

Χοίρος (μετά τον απογαλακτισμό)

6. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Για τη θεραπεία και πρόληψη της αναπνευστικής νόσου των χοίρων που προκαλείται από *Pasteurella multocida* και *Bordetella bronchiseptica*, ευαίσθητα στην δοξυκυκλίνη, σε περίπτωση που η νόσος διαγνωστεί στο κοπάδι.

7. ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορήγηση εντός τροφής

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Κρέας και εντόσθια: 7 ημέρες.

9. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

Εξαιτίας της ποικιλομορφίας των βακτηρίων ευαίσθητα στη δοξυκυκλίνη, η χρήση του προϊόντος θα πρέπει να βασίζεται σε βακτηριολογικό δείγμα και έλεγχο ευαισθησίας ή σε πρόσφατη εμπειρία στο αγρόκτημα και να ακολουθεί τα επίσημα και τοπικά πλαίσια αντιμικροβιακής πολιτικής.

Το φάρμακο πρόμιγμα δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται σε τροφή με μεγάλη συγκέντρωση σε δισθενή τρισθενή κατιόντα όπως Ca, Fe, Mg ή Al. Να μην χορηγείται μαζί με το αντιοξύ, καολίνη και με παρασκευάσματα σιδήρου.

Να μην χορηγείται ταυτόχρονα με αντιβιοτικά όπως η β-λακτάμες..

Να μην χορηγείται με οξειδωτικές ουσίες

Η απορρόφηση της φαρμακευτικής τροφής από τα ζώα μπορεί να μεταβληθεί λόγω ασθένειας. Σε περίπτωση ανεπαρκής πρόσληψης της φαρμακευτικής τροφής, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται παραντερικά.

Να μη γίνεται χειρισμός του προϊόντος από άτομα υπερευαίσθητα στις τετρακυκλίνες.

Ο χειρισμός του προϊόντος θα πρέπει να γίνεται με προσοχή ώστε να μην έρχεται σε επαφή με το χειριστή, τόσο κατά την ανάμιξη του φαρμακούχο προμίσγματος με τη τροφή, όσο και κατά την χορήγηση της φαρμακούχο τροφής στα ζώα

Να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα και με τα μάτια. Σε περίπτωση επαφής να ξεπλένεται με άφθονο νερό.

Να μη καπνίζεται, να μη τρωτε ή να μη πίνετε κατά τη διάρκεια του χειρισμού.

Να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία σκόνης κατά την ανάμιξη του προϊόντος στη τροφή.

Να χρησιμοποιείται μάσκα προσώπου (με προδιαγραφές σύμφωνες με EN1 40FFP1), γάντια και προστατευτικά γυαλιά.

Σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά από επαφή με το προϊόν όπως φαγούρα του δέρματος, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική φροντίδα και να επιδειχθεί η προειδοποίηση αυτή. Το πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και των ματιών ή δύσπνοια αποτελούν σοβαρά συμπτώματα που απαιτούν άμεση ιατρική αντιμετώπιση.

Δεν συνιστάται η χρήση του σε ζώα κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή γαλουχίας.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να αποθηκεύεται σε μέρος κάτω των 30 °C.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, κρατήστε τη συσκευασία καλά κλεισμένη. Αποθηκεύστε σε ένα στεγνό μέρος.

Ημερομηνία λήξης {μήνας/χρόνος}

Μην χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της άμεσης συσκευασίας: 3 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την ενσωμάτωση στην ξηρά τροφή: 3 μήνες.

**12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
Ή ΑΠΟΡΡΙΜΜΑΤΩΝ, ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ**

Αχρησιμοποίητες ποσότητες του προϊόντος ή των απορριμμάτων θα πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες των αρμοδίων αρχών.

**13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΖΩΑ» ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ
ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ, αν υπάρχουν**

**14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {νούμερο}