

LIITE I

**LÄÄKEVALMISTEEN NIMI, LÄÄKEMUOTO, VAHVUUS, ELÄINLAJI, ANTOREITIT JA
MYYNTELUVAN HALTIJA**

Jäsenvaltio	Hakija tai myyntiluvan haltija	Lääkevalmisteen kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Annostustiheys ja antoreitti	Suosittelun annos
Alankomaat, Belgia, Espanja, Italia, Kreikka, Portugali, Puola, Ranska, Saksa, Slovakia ja Tšekin tasavalta	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona, Espanja)	DOXYPREX	Esisekoite	100 mg/g	Porsaat (vieroittamisen jälkeen)	Rehussa	10 mg painokiloa kohden

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

1. Johdanto ja tausta

Doxyprex 100 mg esisekoite on saatavissa 5 kg:n, 20 kg:n ja 25 kg:n kuumasaumatuissa säkeissä, ja se sisältää 100 mg/g doksisykliiniä hyklaattina. Lääkevalmiste on hyväksytty Espanjassa *Pasteurella multocidan*, *Bordetella bronchiseptica* ja *Mycoplasma hyopneumoniae* aiheuttaman porsaiden hengitystiesairauden hoitoon.

Tämä on myös haettu käyttöaihe keskinäisen tunnustamismenettelyn (MRP) alussa. CMD(v):n keskustelujen jälkeen ehdotettu käyttöaihe muutettiin keskinäisen tunnustamismenettelyn aikana seuraavaksi: ”Doksisykliinille herkän *Pasteurella multocidan*, *Bordetella bronchiseptica* ja *Mycoplasma hyopneumoniae* aiheuttaman porsaiden hengitystiesairauden hoito.”

Saksa ilmoitti EMEAlle 30. toukokuuta 2006, että CMD(v) ei pystynyt saavuttamaan lääkevalmistetta koskevaa yksimielisyyttä. Muutetun direktiivin 2001/82/EY 33(4) artiklan mukaisesti asia toimitettiin CVMP:lle.

Tähän oli syynä se, että Saksan kansallinen toimivaltainen viranomainen katsoi tämän eläinlääkevalmisteen voivan olla eläinten terveydelle mahdollinen vakava riski sillä perusteella, että asiakirja-aineistossa ei ole riittävästi näytetty toteen sen tehoa.

Kokouksessaan 21. ja 22. kesäkuuta 2006 CVMP aloitti Doxyprex 100 mg esisekoitetta koskevan lausuntopyyntömenettelyn direktiivin 2001/82/EY 33(4) artiklan, sellaisena kuin se on muutettuna, mukaan. Myyntiluvan haltijaa (MAH) pyydettiin osoittamaan käyttöaihe ja annostus MRP:n viimeisimmässä kokouksessa käytyjen keskustelujen mukaisesti. Nämä vastaukset toimitettiin EMEAlle 19. joulukuuta 2006.

2. Keskustelu

Vastausten johdanto-osassa hakija on perustellut tämän hakemuksen jättämistä ”vakiintuneen käytön” perusteella. Todettiin, että EU:ssa on hyväksytty vuodesta 1985 lähtien doksisykliinipohjaiset esisekoitelääkevalmisteet porsaille suositelluilla annoksilla 10 mg/kg kerran vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan. Vastaavia lääkevalmisteita, joilla hoidon kesto on kahdeksan tai kymmenen vuorokautta, on samoin saatavissa EU:ssa.

Direktiivin 2001/82/EY liitteessä I, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2004/28/EY, todetaan, että tällaisissa tapauksissa myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatu kokemus muilla lääkevalmisteilla, jotka sisältävät samoja ainesosia, on erityisen tärkeää, ja että hakijoiden tulisi tähdentää erityisesti tätä asiaa. CVMP katsoi, että yllä mainitut raportit antavat suotuisan todisteen doksisykliinin turvallisuudesta ja tehosta yleensä ja myös Espanjassa myynnissä olevan nimenomaisen lopullisen lääkevalmisteen turvallisuudesta ja tehosta.

1. Doksisykliinin 10 %:n esisekoitteen kliininen avaintutkimus

Positiivisten verrokkivalmisteiden valinnasta ja käytetystä annostusohjeesta keskusteltiin:

Hakija selitti, että sen avainkentakokeen positiivisten verrokkien valinnan tarkoituksena ei ollut verrata hakijan valmistetta valmisteseeseen, jota oli käytetty samalla ehdotetulla annostuksella yhteisössä vähintään kymmenen vuoden ajan. Itse asiassa kaksi positiivista verrokkia valittiin siksi, että siihen aikaan Espanjassa ei ollut saatavissa doksisykliinipohjaisia esisekoitevalmisteita. Positiiviset verrokkivalmisteet valittiin sillä perusteella, että ne olivat myös lääke-esivalmisteita, joiden käyttöaihe oli käyttö porsaille ja jotka sisälsivät yhtä ainoaa vaikuttavaa ainetta, jonka vaikutuskirjoon ehdotetut käyttöaiheet aiheuttavat organismit sisältyivät. Hakija on antanut selityksen annoksen valinnasta.

Vaikka positiivisten verrokkien valinta ei olisi hyväksyttävä nykyisten standardien mukaisesti arvioitaessa, CVMP katsoi hakijan perustelleen, että siihen aikaan ehdotettuihin käyttöaiheisiin ei ollut hyväksyttyä doksisykliinipohjaista esisekoitevalmistetta. Hakija on valinnut perustellun järkipäisesti positiivisina verrokkeina käytettävät valmisteet. Lisäksi käytettiin negatiivista verrokkia. Ottaen huomioon, että tilastollinen analyysi on tarkoituksenmukainen, tästä tutkimussuunnitelmasta voidaan päätellä, että todellisen lopullisen lääkkeen käyttöteho on osoitettu negatiiviseen verrokkiryhmään verrattuna, ja että se on tuottanut vähintään yhtä hyviä tuloksia kuin vertailuvalmiste TM550 (oksitetrasykliini).

Annosta varmentavia tutkimuksia edellä mainitulle tutkimukselle ei ilmene. Siksi on tärkeää, että esitettyjen viitteiden tulisi esittää vankkoja todisteita valmisteen käyttötehosta.

Vastauksessa CVMP:n kysymykseen hakija ei ole pohtinut tai perustellut kliinisessä tutkimuksessa käytettyä kahta Doxyprexin annosta (200 ppm ja 300 ppm). Hakija selitti kuitenkin keskinäisen tunnustamismenettelyn aikana, että kliinisessä tutkimuksessa käytetyt rehun doksisykliinipitoisuudet oli päätetty ottaen huomioon porsaan ruumiinpainon ja rehun kulutuksen vaihtelu, jota tapahtuisi käytännön olosuhteissa. Pää tavoitteena oli yrittää varmistaa ehdotetun annoksen 10 mg painokiloa kohden nauttiminen. Havaittiin, että ensimmäisten hoitopäivien aikana valmisteen pitoisuudella rehussa 300 ppm päästiin lähimmäksi suositeltua annosta, mutta kun ruuan kulutus kasvoi, suositeltu annos saavutettiin pitoisuudella 200 ppm. Perustelua pidettiin hyväksyttävänä, mutta valmisteyhteenvetoon annostusta koskevaa kohtaa pitäisi muuttaa vastaamaan paremmin hakijan ehdottamaa ja dokumentoimaa käyttöä. ”Normaaliin” rehun kulutukseen liittyvää standardipitoisuutta 250 ppm tulisi painottaa vähemmän. Valmisteyhteenvetoon tulisi myös sisällyttää se, että pitoisuuden tulisi perustua keskimääräiseen rehun kulutukseen hoidon aloitushetkellä.

Asiakirjassa CVMP/627/01 ja hyvän kliinisen tutkimustavan ohjeessa esitettiin, että hoitovasteen tulee perustua kliinisiin ja mikrobiologisiin kriteereihin aina, kun se on mahdollista. Jos bakteriologista paranemista ei voida todistaa, se on perusteltava, ja se saattaa vaikuttaa käyttöaiheen sanamuotoon.

Hakija on toimittanut tieteellisen raportin porsaiden hengitystiesairauksista (Porcine Respiratory Disease Complex, PRDC) ja osoittanut myös, että yllä mainittu ohje ei ollut voimassa tutkimusaikana tai jätettäessä ensimmäistä hakemusta Espanjan viranomaiselle. Kliinisessä avaintutkimuksessa osoitettiin selvästi *P. multocida*n ja *B. bronchiseptica*n esiintyminen sairaisissa porsaisissa, mutta hoidon jälkeen ei kuitenkaan otettu näytteitä bakteriologisen parantumisen osoittamiseksi. Hakija perustelee sitä, että *M. hyopneumoniae*n esiintymistä ei määritetty bakteriologisilla menetelmillä, koska sen eristäminen oli siihen aikaan vaikeaa. Bakterin läsnäolo oletettiin. Hakija todisti julkaistun kirjallisuuden ja MIC-tutkimusten avulla vaikuttavan aineen doksisykliinin tehon porsaiden *M. hyopneumoniae*n. Kaikki nämä viitteet on toimitettu alkuperäisen hakemuksen kanssa.

Maatilat valittiin, jos ainakin 20 % porsaista osoitti hengitystiesairauden kliinisiä oireita. Kaikki tutkittujen varsinaisten ryhmien porsaat osoittivat kliinisiä oireita. Kliinisiä päätepisteitä olivat ”kliiniseen paranemiseen kulunut aika” ja ”kliininen kokonaisparaneminen”. Sairausten uusiutumiset arvioitiin. Käytännön tilanteessa esisekoitetta syötetään tavallisesti porsaille, jotka osoittavat kliinisiä oireita, ja niiden kanssa kosketuksissa oleville porsaille, tästä syystä tämän vaikuttavan aineen tarkoitus on hallita sairauden kliinisiä oireita. Käyttötutkimuksessa ei sitä paitsi ole vielä osoitettu tehoa *M. hyopneumoniae*ta vastaan, koska bakteerin läsnäoloa ei osoitettu.

CVMP katsoi, että se tosiasia, että hoidon jälkeen ei otettu bakteriologisia näytteitä, merkitsee sitä, että bakteriologista paranemista ei voida olettaa tai väittää tapahtuneen.

Näistä syistä sopivaksi ehdotetuksi käyttöaiheeksi ehdotetaan seuraavaa:

”Doksisykliinille herkän *Pasteurella multocida*n ja *Bordetella bronchiseptica*n aiheuttaman porsaiden hengitystiesairausten hoito ja ehkäisy, kun sairaus on diagnosoitu sikalan sioista.”

Komitea katsoi, että kaikki harkittua käyttöä koskevat suositukset tulisi sijoittaa 4.5 kohtaan. Koska bakteerien herkkyys doksisykliinille vaihtelee, valmisteen käytön tulisi perustua bakteriologiseen näytteenottoon ja herkkyyden määrittämiseen tai tilalta saatuaan viimeisimpään kokemukseen.

Valmisteyhteenvedon farmakokinetiikkaa koskevaan kohtaan tulisi tehdä muutoksia, samoin tähän kohtaan sisältyvään MIC-arvojen alkuperään.

Hakija on pohtinut perusteellisesti avaintutkimusta varten suoritettuja tilastollisia analyyskejä. Keskinäisen tunnustamisenmenettelyn aikana tämä tilastollinen arviointi kyseenalaistettiin, ja sen katsottiin olevan riittämätön. Hakija suoritti tästä syystä toisen tilastollisen arvioinnin käyttäen alkuperäistä tietokantaa. Hakija katsoi, että tämä sopeutettiin paremmin vastaamaan ohjetta EMEA/CVMP/816/00 ja että sillä saavutettiin suurempi kliininen merkittävyys. Uusi ensisijainen päätepiste määriteltiin **kliiniseen paranemiseen kuluneena aikana**, so. aikana, jonka kuluttua kliinisiä oireita ei ollut.

Määriteltiin uudet toissijaiset päätepiisteet: **kliinisesti parantuneet 7. päivänä uudelleen sairastuneet ja kuolleisuusluvut**. Maailmanlaajuiset arviot olivat perusteltuja, koska ne sisältyvät tilastolliseen ohjeeseen.

Kliiniseen paranemiseen kulunut aika: Doxyprexia 200 ppm ja 300 ppm pitoisuuksina saaneet ryhmät paransivat 3,2 ja 3,33 vuorokaudessa, TM550-ryhmä parani 8,2 vuorokaudessa, Stabox-ryhmä 11,75 vuorokaudessa ja verrokkiryhmä 13,67 vuorokaudessa. Nelikenttäanalyysissä molemmat Doxyprex-ryhmät paransivat merkittävästi nopeammin kuin negatiiviset ja positiiviset verrokkiryhmät. **Kliiniseen paranemiseen kulunut aika** katsottiin ensisijaiseksi päätepiisteeksi.

CVMP katsoi, että tämän avaintutkimuksen tutkimussuunnitelmassa on ”tämänhetkisen” hyvän kliinisen tutkimustavan vaatimusten mukaan useita puutteita. Tästä on samaa mieltä Saksan kansallinen toimivaltainen viranomainen (BVL), ja myös asiantuntijalausunnossa yhdytään tähän. Tutkimus suoritettiin ja arvioitiin kuitenkin ennen näitä vaatimuksia, ja hakija on yrittänyt suorittaa useita alkuperäisten tietojen lisäanalyyskejä ja puolustanut erilaisia puutteita. Vaikka mukana olleiden porsaiden yksittäiset lukumäärät näyttävät pinnallisesti katsoen pieniltä, hakija on perustellut tätä sillä, että Doxyprexin ja verrokkiryhmien tulosten suuren eron vuoksi eläinten pienestä lukumäärästä huolimatta saavutetaan silti 80 %:n teho. Tästä syystä tämä tulisi hyväksyä. Kaikki tulokset osoittavat Doxyprexillä hoidettujen porsaiden selvän kohentumisen verrattuna negatiiviseen verrokkiin, sairauden uusiutumista ja kuolemia ei esiintynyt. Yhteenvetona todettiin, että hakija on todella suorittanut useita alkuperäisiin tietoihin perustuvia analyyskejä, ja näyttää siltä, että ne on suoritettu asianmukaisesti.

Puutteet kliinisessä avaintutkimuksessa, jossa osoitettiin valmisteen teho *P. multocidan* ja *B. bronchiseptica* hoidossa, tasapainotettiin käsittelemällä toimitettujen kirjallisuusviitteiden käyttötietoja. Hakija osoitti näiden viitteiden avulla, että valmiste täyttää vakiintuneen käytön soveltamista koskevat kriteerit.

Johtopäätös oli, että hakija on perustellut hakemustaan vaikuttavan aineen doksisykliinin vakiintuneella käytöllä. Toimitetut viitteet, mukaan lukien (yli viisi vuotta vanhemmat) MIC-tiedot, tukivat vaikuttavan aineen doksisykliinin farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa. Lisäksi on toimitettu farmakokinetiikkaa koskeva tutkimus, jossa on käytetty hakijan lopullista lääkevalmistetta, ja uudempia (2001) MIC-tietoja Espanjassa porsaista eristetyistä hengitystiepatogeenistä. Hakija esitti kohde-eläinlajin siedettävyydetutkimuksen ja valmisteen turvallisuutta tukevia, myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä lääketurvatiietoja. Resistenssiä käsiteltiin riittävästi kirjallisuudessa. Hakija suoritti avainkontrolloidun satunnaistetun kahden keskuksen käyttötutkimuksen, jossa käytettiin hakijan lopullista lääkettä, osoittamaan teho *P. multocidan* ja *B. bronchiseptica* aiheuttamissa hengitystiesairauksissa. Toimitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus on seuraava:

- (1) Lääketurvatoiminta – ei ole raportoitu epäilyistä haittavaikutuksista eikä tehon puutteesta.
- (2) Viisi asiantuntijalausuntoa, joiden kirjoittajat ovat läheisesti Espanjan suurilla sikatiloilla työskenteleviä eläinlääkäreitä, sisältävät myönteisiä kommentteja heidän käytettyään tätä valmistetta. Mistään näistä tiedoista ei voida tunnistaa Doxyprexin merkittävää potentiaalista vakavaa terveysriskiä tai tehoa koskevaa riskiä, kun sillä hoidetaan tai hallitaan *P. multocidan* ja *B. bronchiseptica* aiheuttaman porsaiden hengitystiesairauden kliinisiä oireita.

2. Toinen kliininen tutkimus ”Doksisykliinin teho rehussa *P. multocidan* ja *Mycoplasma hyopneumoniae* aiheuttaman keuhkokuumeen hallinnassa”

Tästä tutkimuksesta ei ilmene, että annosta oikeaksi osoittavaa tutkimusta olisi esitetty. Sen vuoksi oli tärkeää, että toimitetut viitteet esittäisivät vankan todistuksen valmisteen käyttötehosta.

Pulmodoxin käyttöaihe on kliinisen hengitystiesairauden estäminen eikä sen hoito.

Hakija viittasi valmisteyhteenvedon ja www-sivuston hevra.org tietoihin osoittaakseen, että Doxyrex on biologisesti samanarvoinen kuin valmiste Pulmodox 5 % esisekoite. Huomautettiin, että vaikka annostuksessa on pieniä eroja, tasapainotilan keskimääräinen ja suurin plasman pitoisuus ovat samanlaiset.

Sekä annossuosituksessa (12,5 mg/kg/vuorokausi ja 10 mg/kg/vuorokausi) että hoidon kestossa (8 vuorokautta ja 7 vuorokautta) on kuitenkin eroja.

Näiden tietoja perusteella CVMP päätti, että toimitetut viitteet eivät kelpaa **avaintodisteeksi** valmisteen Doxyrex klinisestä tehosta *M. hyopneumoniae* ehdotetussa käyttöaiheessa ja annostusmenettelyssä.

3. Johtopäätös ja suositus

CVMP suosittelee, että Doxyrex 100 mg/g esisekoitteelle myönnetään myyntilupa porsaiden lääkerehussa seuraavassa ehdotetussa käyttöaiheessa, koska on osoitettu positiivinen riski-hyötyanalyysi ja koska ei ole tunnistettu potentiaalista vakavaa riskiä.

”Doksisykliinille herkän *Pasteurella multocidan* ja *Bordetella bronchiseptica* aiheuttaman porsaiden hengitystiesairauden hoito ja ehkäisy, kun sairaus on diagnosoitu eläimestä.”

Riski-hyötyanalyysiä ei voitu suorittaa, koska ei ollut avaintodisteita klinisestä tehosta käyttöaiheessa *M. hyopneumoniae*. Tästä syystä suositellaan, että käyttöaiheista poistetaan tämä patogeeni.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxyprex 100 mg/g esisekoite

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi gramma sisältää:

Vaikuttavaa ainetta:

100 mg doksisykliiniä doksisykliinihyklaattina

Apuaineet:

Semolina q.s.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Esisekoite lääkerehua varten

Keltaisia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Kohde-eläinlajit

Sika (vieroituksen jälkeen)

4.2. Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Pasteurella multocida- ja *Bordetella bronchiseptica* –bakteerien aiheuttamien sikojen hengitystiesairauksien hoito ja ennaltaehkäisy doksisykliinillä, jos tartunta leviää karjaan.

4.3. Vasta-aiheet

Ei saa antaa eläimille, jotka ovat yliherkkiä tetrasykliinille.

Ei saa antaa eläimille, joilla on maksavaurioita.

4.4. Erityisvaroitukset

Lääkerehun kulutus voi muuttua sairauden vuoksi. Jos eläin ei syö riittävästi, sitä on hoidettava parenteraalisesti.

4.5. Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Koska bakteerien herkkyys doksisykliinille vaihtelee, tuotteen käytön on perustuttava bakteriologisiin näytteisiin ja herkkyystesteihin tai maatilalla aiemmin saatuihin kokemuksiin. Tämän lisäksi on otettava huomioon viralliset sekä paikalliset antimikrobiset määräykset.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Vältä tuotteen käsittelyä, mikäli olet yliherkkä tetrasykliinille.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava tuotteen ja rehun sekoituksen aikana sekä lääkerehun annostelemisen aikana.

Asianmukaisia menetelmiä on käytettävä jauheen leviämisen välttämiseksi tuotteen ja rehun sekoituksen aikana.

Naamarin (EN140FFP1-standardin mukaisesti), suojakäsineiden, työhaalarin ja hyväksytyjen suojalasien käyttö on suositeltavaa.

Vältä tuotteen pääsemistä iholle ja silmiin. Jos niin kuitenkin käy, huuhtelee alue runsaalla vedellä.

Älä tupakoi, syö tai juo tuotteen käsittelyn aikana.

Jos altistumisen jälkeen esiintyy ihottumaa, ota yhteyttä lääkäriin ja näytä lääkärille nämä varoitukset. Kasvojen, huulien ja silmien tulehtuminen tai hengitysvaikeudet ovat vakavia merkkejä, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa.

4.6. Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Yliherkkyysoireita ja valoyliherkkyttä voi esiintyä, kuten kaikkien tetrasykliinien käytön yhteydessä.

Suoliston dysbioosin aiheuttamia muutoksia ruoansulatuksessa voi esiintyä hyvin pitkäaikaisen hoidon yhteydessä.

4.7. Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Käyttöä ei suositella tiineyden ja laktation aikana.

4.8. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksisykliinin imeytyminen voi heikentyä, jos rehussa on suuria määriä kalsiumia, rautaa, magnesiumia tai alumiinia. Ei saa antaa yhdessä antasidi-, kaoliini- ja rautavalmisteiden kanssa.

Ei saa antaa samanaikaisesti beetalaktaamien kaltaisten bakteereja tappavien antibioottien kanssa.

4.9. Annostus ja antotapa

Rehussa.

Suosittelava annos on 10 mg doksisykliinia/painokilo/päivä (vastaa 1 g Doxyprexia/10 painokiloa) 7 päivän ajan. Sioilla, joiden päivittäinen rehunkulutus on 40 g rehua/painokilo/päivä, tämä annos vastaa 250 mg doksisykliinia rehukiloa kohti, jolloin sekoitussuhde on 2,5 kg/tonni. Rehunkulutus riippuu eläimen kliinisestä tilasta. Oikean annostuksen löytämiseksi antimikrobisen aineen pitoisuus tulee tarkistaa päivittäisen rehunkulutuksen mukaan hoidon alkaessa.

Seuraavaa kaavaa voidaan käyttää annostuksen laskemiseen:

$1 \text{ mg Doxyrex/rehukilo} = 10 \text{ mg doksisykliinia/painokilo} \times 10 \times \text{painokilo (kg)/päivittäinen rehunkulutus (kg)}$

Sekoitusohjeet:

Esisekoite on tarkoitettu sekoitettavaksi ainoastaan granuloituun lääkerehuun.

Seuraavia sikojen täysrehuja voidaan käyttää lääkerehujen valmistukseen:

Pienen porsaan rehu I (täysrehua korkeintaan noin 20 painokiloa)

Pienen porsaan rehu II (täysrehua korkeintaan noin 35 painokiloa)

Täysrehu kasvaville porsaille korkeintaan noin 50 painokiloa

Täysrehu kasvaville porsaille noin 50 painokiloa

Täysrehu kasvaville porsaille noin 35 painokiloa

Tuote tulee sekoittaa rehuun vaakasuooraan nauhasekoitinta käyttäen. Yksi osa Doxyprexia on suositeltavaa sekoittaa ensin osaan rehua, lisätä tämän jälkeen loput rehut ja sekoittaa hyvin. Lääkerehu voidaan tämän jälkeen granuloida. Pelletointi vaatii aineksien esikäsittelyä 55–65°C:een höyryssä ja 10 %:n kosteudessa. Ennen granulointia jauhot eivät saa kuumentua yli 55°C:seen.

4.10. Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Tutkimuksissa, joissa 600 ppm (2,4 kertaa suositeltu annos) lääkerehua annettiin 20-30 kg painaville eläimille kaksi kertaa suositeltu lääkitysaika, ei todettu mitään intoleranssin oireita lääkkeelle.

4.11. Varoaika

Liha ja sisälmykset 7 vuorokautta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bakteerilääke järjestelmälliseen käyttöön. Tetrasykliinit, ATCvet-koodi: QJ01AA02.

5.1. Farmakodynamiikka

Doksisykliini on laajaspektrinen bakteriostaattinen antibiootti, joka estää herkkien lajien bakteeriproteiinin synteesin.

Doksisykliini on semisynteettinen oksitetrasykliinistä johtuva tetrasykliini, joka vaikuttaa 30S ribosomaaliseen bakteerin alayksikköön suuntaa vaihtavassa liitoksessa estäen aminoasyyli-siirtäjä-RNA-kompleksin sidonnan m/RNA/ribosomaaliseen kompleksiin ja välttämällä uusien aminohappojen lisääntymisen kasvavaan peptidiketjuun ja estäen näin proteiinin synteesin.

Se vaikuttaa seuraaviin bakteereihin:

Pasteurella multocida ja *Bordetella bronchiseptica*

“Espanjassa määritettiin vuonna 2001 doksisykliinin herkkyys *in vitro* -testeissä sikojen bakteereita *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* vastaan, joiden tuloksina oli vastaavasti MIC₉₀ arvot 0,795 µg/ml ja 0,053 µg/ml.”

Clinical and Laboratory Standard Institute:n (CLSI) määräyksien mukaan muita organismeja kuin MIC-arvon ≤ 4 µg/ml omaavia streptokokkeja pidetään herkkinä, keskimukaisesti herkkinä arvossa 8 µg/ml ja MIC-arvoissa ≥ 16 µg/ml doksisykliinille vastustuskykyisinä.

Vähintään kaksi tetrasykliineille vastustuskykyistä mekanismia on olemassa. Tärkein mekanismi vähentää lääkkeen kertymistä soluihin. Se luo poistoreitin pumppaamalla bakteerilääkettä tai muuttaa sen siirtojärjestelmään niin, että tetrasykliinin energiariippuvainen kiinnitys solun ulko-osaan on rajoitettu. Siirtojärjestelmää muuttavat indusoituvat proteiinit, jotka on kooditettu plasmideihin ja transposoneihin. Toisessa mekanismissa ribosomaalinen affiniteetti tetrasykliini-Mg²⁺ kompleksille vähenee kromosomin muutoksien takia. Tetrasykliinien välillä ristikkäisresistenssi on yleistä.

5.2. Farmakokinetiikka

Oraalisen ja lihaksensisäisen antotavan jälkeen imeytymisen hyötöosuus on korkea. Oraalisen antotavan jälkeen useimmilla lajeilla saavutetaan yli 70 %:n arvot.

Rehu voi muuttaa jonkin verran doksisykliinin hyötöosuutta.

Doksisykliini leviää organismiin laajalti fysikokemiallisten ominaisuuksiensa ansiosta edellyttäen, että se on hyvin rasvaliukoista. Se saavuttaa hyvin kudokset, joiden verensaanti on hyvä, sekä ääreiskudokset. Se keskittyy maksaan, munuaisiin, luihin ja suolistoon. Viimeksi mainitussa on kyse enterohepaattisesta kierrosta. Keuhkojen pitoisuudet ovat aina plasman pitoisuuksia korkeammat. Terapeuttisia pitoisuuksia on havaittu nesteissä, sydämessä, lisääntymiskudoksissa, aivoissa ja maitorauhasissa. Sidonta plasmaproteiineihin on noin 90–92 %. 40 % lääkeaineesta poistuu aineenvaihdunnan mukana erittyen suurilta osin ulosteiden kautta (sappitiehyt ja suolikanava) pääasiassa mikrobiologisesti inaktiivisina konjugaatteina.

Siat (vieroituksen jälkeen)

Doksisykliinin oraalinen hyötyosuus vaihtelee arvojen 50–60 % välillä. Imeytymisen jälkeen lääkeaine sitoutuu suuressa määrin (93 %) plasmaproteiineihin.

Lipofiilisten ominaisuuksiensa ansiosta doksisykliini leviää helposti eläinkudoksiin saavuttaen arvoksi 0,53 l/kg. Sen maksan aineenvaihdunta on niukka, aineenvaihdunnan jälkiä voi havaita munuaisten tasolla. Lääkeaineen erityys tapahtuu suoliston kautta ja vähemmässä määrin sappiteiden kautta. Plasman poistumisarvo on 1,7 ml/min/kg.

Yksittäisen annostuksen jälkeen $C_{\max}$ oli 1,70 µg/ml arvolla $T_{\max}$ 6 tuntia. Tuotteen annostus suositeltavien annostustuloksien mukaan plasman korkeimmassa pitoisuudessa on $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. Lääkkeen annon lopettamisen jälkeen päätösjakson puoliintumisaika on 6 tuntia. Lääkeaine poistuu suurimmaksi osaksi ohutsuoliston kautta, mistä on etua muihin tetrasykliineihin nähden. Lääkeaine ei nimittäin kerääntynyt organismiin munuaistoiminnan vähentyessä, koska se ei ole sen tärkein poistumisreitti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Nestemäinen sorbitoli, kiteytymätön

Nestemäinen parafiini

Semolina (*ilmoitettu kantaja-aineeksi tuoteselosteessa*)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei saa antaa yhdessä hapettavien aineiden kanssa.

6.3. Kestoaika

Avaamattoman eläinlääkevalmisteiden pakkauksen kesto aika: 3 vuotta

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta.

Rehuun tai pellettirehuun sekoittamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta.

Säilytä avattua pakkausta tiiviisti suljettuna. Säilytettävä kuivassa paikassa.

6.4. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa.

6.5. Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Purkki, 1 kg, 5 kg, 20 kg ja 25 kg.

Lämpösinetöityjä monikerroskalvopusseja, joiden uloin kerros on polyesteriä, keskikerros alumiinia ja sisäkerros, joka on kosketuksissa tuotteeseen, polyeteeniä.

5 kg:n, 20 kg:n ja 25 kg:n pakkauksissa pusseissa on ylimääräinen nailoninen sisäkerros.

Pakkaus on suljettu lämpösinetöinnillä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Espanja
Puhelin: +34 934 706 270
Faksi: +34 933 727 556
Sähköposti: invesa@invesagroup.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)/MPR-MENETTELYN NUMERO

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04/02/2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

(PP/KK/VV)

MYyntiä, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE:

Doxyprex 100 mg/g esisekoite

1. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE, JOS ERI

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

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxyprex 100 mg/g esisekoite

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Keltaisia rakeita, joissa on yhdessä grammassa 100 mg doksisykliiniä doksisykliinihyklaattina. Semolina toimii kantoaineena.

4. KÄYTTÖAIHEET

Pasteurella multocida- ja *Bordetella bronchiseptica* -bakteerien aiheuttamien sikojen hengitystiesairauksien hoito ja ennaltaehkäisy doksisykliinillä, jos tartunta on diagnosoitu sikalassa.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa antaa eläimille, jotka ovat yliherkkiä tetrasykliinille.
Ei saa antaa eläimille, joilla on maksavaurioita.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Yliherkkyyssreaktioita ja valoyliherkkyyttä voi esiintyä, kuten kaikkien tetrasykliinien käytön yhteydessä.
Suoliston dysbioosin aiheuttamia muutoksia ruoansulatuksessa voi esiintyä hyvin pitkäaikaisen hoidon yhteydessä.
Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai joitakin muita sellaisia vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Sika (vieroituksen jälkeen)

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Rehussa.
Suositeltava annos on 10 mg doksisykliiniä/painokilo/päivä (vastaa 1 g Doxyprexia/10 painokiloa) 7 päivän ajan. Sioilla, joiden päivittäinen rehunkulutus on 40 g rehua/painokilo/päivä, tämä annos vastaa 250 mg doksisykliiniä rehukiloa kohti, jolloin sekoitussuhde on 2,5 kg/tonni.

Rehunkulutus riippuu eläimen kliinisestä tilasta. Oikean annostuksen löytämiseksi antimikrobisen aineen pitoisuus tulee tarkistaa päivittäisen rehunkulutuksen mukaan hoidon alkaessa.

Seuraavaa kaavaa voidaan käyttää annostuksen laskemiseen:

$1 \text{ mg Doxyrex/rehukilo} = 10 \text{ mg doksisykliini/painokilo} \times 10 \times \text{painokilo (kg)/päivittäinen rehunkulutus (kg)}$.

9. ANNOSTUSOHJEET

Sekoitusohjeet:

Esisekoite on tarkoitettu sekoitettavaksi ainoastaan granuloituun lääkerahuun.

Seuraavia sikojen täysrehuja voidaan käyttää lääkerahujen valmistukseen:

Pienen porsaan rehu I (täysrehua korkeintaan noin 20 painokiloa).

Pienen porsaan rehu II (täysrehua korkeintaan noin 35 painokiloa).

Täysrehu kasvaville porsaille korkeintaan noin 50 painokiloa.

Täysrehu kasvaville porsaille noin 50 painokiloa.

Täysrehu kasvaville porsaille noin 35 painokiloa.

Tuote tulee sekoittaa rehuun vaakasuoraan nauhasekoitinta käyttäen. Yksi osa Doxyrexia on suositeltavaa sekoittaa ensin osaan rehua, lisätä tämän jälkeen loput rehut ja sekoittaa hyvin. Lääkerehu voidaan tämän jälkeen granuloida. Pelletointi vaatii aineksien esikäsittelyä 55–65°C:een höyryssä ja 10 %:n kosteudessa. Ennen granulointia jauhot eivät saa kuumentua yli 55°C:seen.

10. VAROAIKA

Liha ja sisälmykset 7 vuorokautta.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä avattua pakkausta tiiviisti suljettuna. Säilytettävä kuivassa paikassa.

Viimeinen käyttöpäivämäärä (kuukausi/vuosi)

Ei saa käyttää pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Kestoikä pakkauksen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

Kestoikä sen jälkeen, kun se on yhdistetty rehupelletteihin: 3 kuukautta.

12. ERITYISVAROITUKSET

Koska bakteerien herkkyys doksisykliinille vaihtelee, tuotteen käytön on perustuttava bakteriologisiin näytteisiin ja herkkyystesteihin tai maatilalla aiemmin saatuihin kokemuksiin. Tämän lisäksi on otettava huomioon viralliset sekä paikalliset antimikrobiset määräykset.

Doksisykliinin imeytyminen voi heikentyä, jos rehussa on suuria määriä kalsiumia, rautaa, magnesiumia tai alumiinia. Ei saa antaa yhdessä antasidi-, kaoliini- ja rautavalmisteiden kanssa.

Ei saa antaa samanaikaisesti beetalaktaamien kaltaisten bakteereja tappavien antibioottien kanssa.

Ei saa antaa yhdessä hapettavien aineiden kanssa.

Lääkerahun kulutus voi muuttua sairauden vuoksi. Jos eläin ei syö riittävästi, sitä on hoidettava parenteraalisesti.

Tetrasykliinille allergisten on vältettävä valmisteen käsittelyä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava tuotteen ja rehun sekoituksen aikana sekä lääkerahun annostelemisen aikana.

Vältä tuotteen pääsemistä iholle ja silmiin. Jos niin kuitenkin käy, huuhtelee alue runsaalla vedellä.

Älä tupakoi, syö tai juo tuotteen käsittelyn aikana.

Asianmukaisia menetelmiä on käytettävä jauheen leviämisen välttämiseksi tuotteen ja rehun sekoituksen aikana.

Naamarin (EN140FFP1-standardin mukaisesti), suojakäsineiden, työhaalarin ja hyväksytyjen suojalasien käyttö on suositeltavaa.

Jos altistumisen jälkeen esiintyy ihottumaa, ota yhteyttä lääkäriin ja näytä lääkärille nämä varoitukset.

Kasvojen, huulien ja silmien tulehtuminen tai hengitysvaikeudet ovat vakavia merkkejä, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa.

Lääkevalmisteen käyttöä ei suositella tiineille eläimille tai imettäville eläimille.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

(PP/KK/VV)

15. MUUT TIEDOT

Saatavana vain eläinlääkärin määräyksestä.

PAKKAUSKOKO

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

{LAATU/TYYPPI}

1. ELÄINLÄÄKELÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doxyprex 100 mg/g esisekoite

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET

Keltaisia rakeita, joissa on yhdessä grammassa 100 mg doksisykliiniä doksisykliinihyklaattina. Semolina toimii kantoaineena.

3. LÄÄKEMUOTO

Esisekoite lääkerehua varten

4. PAKKAUSKOKO

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Sika (vieroituksen jälkeen)

6. KÄYTTÖAIHEET

Pasteurella multocida- ja *Bordetella bronchiseptica* –bakteerien aiheuttamien sikojen hengitystiesairauksien hoito ja ennaltaehkäisy doksisykliinillä, jos tartunta on diagnosoitu sikalassa.

7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rehussa.

8. VAROAIKA

Liha ja sisälmykset 7 vuorokautta.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)

Koska doksisykliini tehoaa eri bakteereihin eri tavoilla, tuotteen käytön on perustuttava bakteerinäytteisiin tai tilalla hiljattain saatuihin kokemuksiin ja sen käytössä on otettava huomioon viralliset ja paikallisen bakteerien tappamiseen liittyvät säännöt.

Doksisykliinin imeytyminen voi heikentyä, jos rehussa on suuria määriä kalsiumia, rautaa, magnesiumia tai alumiinia. Ei saa antaa yhdessä antasidi-, kaoliini- ja rautavalmisteiden kanssa.

Ei saa antaa samanaikaisesti beetalaktaamien kaltaisten bakteereja tappavien antibioottien kanssa.

Ei saa antaa yhdessä hapettavien aineiden kanssa.

Lääkerehun kulutus voi muuttua sairauden vuoksi. Jos eläin ei syö riittävästi, sitä on hoidettava parenteraalisesti.

Tetrasykliinille allergisten on vältettävä valmisteen käsittelyä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava tuotteen ja rehun sekoituksen aikana sekä lääkerehun annostelemisen aikana.

Vältä tuotteen pääsemistä iholle ja silmiin. Jos niin kuitenkin käy, huuhtelee alue runsaalla vedellä.

Älä tupakoi, syö tai juo tuotteen käsittelyn aikana.

Asianmukaisia menetelmiä on käytettävä jauheen leviämisen välttämiseksi tuotteen ja rehun sekoituksen aikana.

Naamarin (EN140FFP1-standardin mukaisesti), suojakäsineiden, työhaalarin ja hyväksytyjen suojalasien käyttö on suositeltavaa.

Jos altistumisen jälkeen esiintyy ihottumaa, ota yhteyttä lääkäriin ja näytä lääkärille nämä varoitukset. Kasvojen, huulien ja silmien tulehtuminen tai hengitysvaikeudet ovat vakavia merkkejä, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa.

Lääkevalmisteen käyttöä ei suositella tiineille eläimille tai imettäville eläimille.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

11. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä avattua pakkausta tiiviisti suljettuna. Säilytettävä kuivassa paikassa.

Viimeinen käyttöpäivämäärä (kuukausi/vuosi)

Ei saa käyttää pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Kestoikä pakkauksen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

Kestoikä sen jälkeen, kun se on yhdistetty rehupelletteihin: 3 kuukautta.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen

14. MERKINTÄ “EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE.”

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

16. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä {numero}