

I PRIEDAS

**VAISTO PAVADINIMAS, VAISTO FORMA, VAISTO STIPRUMAS, PASKIRTIES GYVŪNŲ
RŪŠYS, VAISTO VARTOJIMO BŪDAS IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

Valstybė narė	Paraiškos teikėjas arba registracijos liudijimo turėtojas	Sugavotas pavadinimas	Vaisto forma	Stiprumas	Gyvūnų rūšis	Vartojimo būdas ir dažnumas	Rekomenduojama dozė
Belgija, Čekijos Respublika, Vokietija, Graikija, Ispanija, Prancūzija, Italija, Nyderlandai, Lenkija, Portugalija ir Slovakija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Ll obregat (Barselona, Ispanija)	DOXYPREX	premiksas	100 mg/g	Kiaulės (po atjunkymo)	Maišomas į pašarus	10 mg/kg kūno svorio

II PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

1. Įžanga ir prielaidos

Doxyprex 100 mg premikso tiekiamas 5, 20 ir 25 kg hermetiškais pakuotėmis, kuriose yra 100 mg/g doksiciklino hiklato. Ispanijoje šis produktas buvo užregistruotas kaip preparatas, skirtas kiaulių kvėpavimo takų ligoms, kurias sukelia *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* ir *Mycoplasma hyopneumoniae*, gydyti.

Ši indikacija taip pat buvo nurodyta abipusio pripažinimo procedūros (APP) pradžioje. Po CMD(v) diskusijų siūloma indikacija abipusio pripažinimo procedūros metu buvo pakeista šia indikacija: „preparatas skirtas kiaulių kvėpavimo takų ligoms, kurias sukelia doksiciklinui jautrios *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* ir *Mycoplasma hyopneumoniae*, gydyti“.

2006 m. gegužės 30 d. Vokietija pranešė EMEA, kad CMD(v) susitarti dėl šio produkto nepavyko. Remiantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalimi, klausimas buvo perduotas svarstyti Veterinarinių vaistų komitetui.

Taip nuspręsta todėl, kad Vokietijos nacionalinė kompetentinga institucija nutarė, jog veterinarinis vaistas gali kelti didelę riziką gyvulių sveikatai, nes nebuvo pakankamai įrodytas vaisto veiksmingumas.

Veterinarinių vaistų komitetas savo 2006 m. birželio 21-22 d. posėdyje dėl Doxyprex 100 mg premikso pradėjo kreipimosi procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalį. Registravimo liudijimo turėtoji buvo nurodyta pagrįsti indikaciją ir dozavimą, kaip buvo nutarta pastarosios abipusio pripažinimo procedūros metu. Atsakymai EMEA buvo pateikti 2006 m. gruodžio 19 dieną.

2. Diskusija

Pareiškėjas įžanginėje atsakymų dalyje nurodė, kad pateikė šią paraišką atsižvelgdamas į nusistovėjusią vaisto vartojimo tvarką. ES šalyse kiaulėms gydyti skirtus premiksus su doksiciklinu, vartojamus 5 dienas 10 mg/kg per dieną dozėmis, jau buvo leista nuo 1985 metų. ES šalyse taip pat buvo leista naudoti panašius produktus, kuriais gydoma 8 ar 10 dienų.

Direktyvos 2001/82/EB, kurią iš dalies pakeitė Direktyva 2004/28/EB, I priede nurodyta, kad ypatingą reikšmę turi laikotarpio po pateikimo į rinką patirtis, susijusi su kitais vaistais, sudarytais iš tų pačių sudedamųjų dalių, todėl pareiškėjai turėtų skirti šiam klausimui ypatingą dėmesį. Todėl Veterinarinių vaistų komitetas nusprendė, kad pirmiau išvardyti duomenys įrodo doksiciklino saugumą ir veiksmingumą ne tik bendrai, bet ir jį naudojant Ispanijoje parduodamuose specialios sudėties vaistuose.

1. Pagrindinis 10 proc. doksiciklino premikso klinikinis tyrimas

Buvo aptarti teigiamos kontrolės preparatų pasirinkimo ir dozavimo nustatymo klausimai:

Pareiškėjas paaiškino, kad pagrindinio tyrimo metu atliekant teigiamas kontroles nebuvo siekiama palyginti jo preparatą su preparatu, kuris jau naudojamas tokiomis pat dozėmis Bendrijoje mažiausiai 10 metų. Iš esmės abi teigiamos kontrolės buvo atliktos todėl, kad Ispanijoje tuo metu nebuvo sukurta jokio pamatinio premikso su doksiciklinu. Teigiamai kontrolei atlikti buvo pasirinkti kiaulėms skirti gydomieji mišiniai, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos, turinčios poveikio mikroorganizmams, nurodytiems siūlomose indikacijose. Pareiškėjas paaiškino atitinkamos dozės pasirinkimą lėmusias priežastis.

Nors teigiamos kontrolės pasirinkimas ir nevisiškai atitiktų dabartinius reikalavimus, Veterinarinių vaistų komitetas padarė išvadą, kad pareiškėjas įrodė, jog tuo metu nebuvo jokio doksiciklino premikso, įregistruoto naudojimui pagal pasiūlytas indikacijas. Pareiškėjas produktą, naudojamą teigiamai kontrolei, pasirinko pagrįstai. Be to, buvo atlikta ir neigiamą kontrolę. Atsižvelgiant į tai,

kad statistinė analizė yra tinkama, galima padaryti išvadą, jog praktinio tyrimo metu buvo įrodytas dabartinės galutinės sudėties mišinio veiksmingumas, palyginus su neigiamos kontrolės grupe, ir kad vaistas davė bent tokių pat gerų rezultatų kaip lyginamasis preparatas TM550 (oksitetraciklinas).

Pirmiau minėto tyrimo metu nebuvo atlikta jokių dozavimo tyrimų, todėl svarbu, kad pateiktuose duomenyse būtų svarių produkto praktinį veiksmingumą patvirtinančių įrodymų.

Atsakydamas į Veterinarinių vaistų komiteto klausimus, pareiškėjas neaptarė ir nepagrindė, kodėl klinikiniam tyrime naudojo 200 ppm ir 300 ppm Doxyprex dozes. Kita vertus, abipusio pripažinimo procedūros metu pareiškėjas paaiškino, kad klinikinio tyrimo metu į gyvulių pašarus įmaišomo doksiciklino kiekis buvo nustatomas, atsižvelgiant į galimus kiaulių svorio ir pašaro kiekio suvartojimo skirtumus. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo užtikrinti siūlomos 10 mg/kg kūno svorio dozės suvartojimą. Buvo pastebėta, kad per pirmąsias gydymo dienas į pašarus įmaišant 300 ppm preparato buvo labiausiai priartėta prie rekomenduojamos dozės, bet padidėjus suvartojamo pašaro kiekiui, to paties rezultato pasiekta skiriant 200 ppm. Buvo nuspręsta, kad šie duomenys yra priimtini, bet kad Preparato charakteristikų santraukos skirsnį, kuriame nurodomas dozavimas, reikia iš dalies pakeisti, labiau atsižvelgiant į pareiškėjo siūlomą ir dokumentais pagrįstą vaisto vartojimo būdą. Be to, reikia mažiau akcentuoti, kad į įprastai suvartojamą pašarų kiekį įmaišoma standartinis 250 ppm kiekis. Reikia nurodyti ir tai, kad dozė turi būti nustatoma, atsižvelgiant į vidutiniškai suvartojamo maisto kiekį gydymo pradžioje.

CVMP/627/01 ir GCP gairėse nurodyta, kad atsakas į gydymą turi būti vertinamas, jei įmanoma, remiantis klinikiniais ir mikrobiologiniais kriterijais. Reikia pagrįsti duomenų apie išgydymą nuo bakterijų trūkumą ir tai gali turėti įtakos indikacijos formulavimui.

Pareiškėjas pateikė mokslinę ataskaitą dėl kiaulių kvėpavimo ligų komplekso (PRDC) ir taip pat pažymėjo, kad pirmiau minėtos gairės nebuvo parengtos tyrimo metu ar pateikus pirminę paraišką Ispanijos institucijoms. Pagrindinio klinikinio tyrimo metu sergančioms kiaulėms buvo aiškiai nustatytos *P.multocida* ir *B.bronchiseptica*, tačiau po gydymo mėginiai, patvirtinantys išgyjimą nuo bakterijų, paimti nebuvo. Pareiškėjas nurodė, kad *M.hyopneumoniae* buvo nustatyta ne pagal bakteriologinį metodą, kadangi tuo metu buvo sunku atskirti šią bakteriją. Todėl buvo padaryta prielaida, kad bakterijos esama. Pareiškėjas pateikė duomenų, patvirtinančių veikliosios medžiagos doksiciklino poveikį kiaulių *M.hyopneumoniae*, remdamasis paskelbta literatūra ir MIC tyrimais. Visi šie duomenys buvo pateikti kartu su pirmine paraiška.

Tyrimo metu buvo pasirinktos tos fermos, kuriose bent 20 proc. kiaulių pasireiškė klinikiniai kvėpavimo takų ligų požymiai. Visose tirtų kiaulių grupėse pasireiškė klinikiniai kvėpavimo takų ligų požymiai. Klinikinio vertinimo kriterijai buvo „laikas iki klinikinio išgyjimo“ ir „bendras klinikinis išgyjimas“. Atkryčių atvejai buvo įvertinti. Premiksas paprastai duodamas kiaulėms, kurios pasireiškė klinikinį kvėpavimo takų ligų požymių ir su jomis kontaktuojančioms kiaulėms. Taigi, šios veikliosios medžiagos paskirtis – reguliuoti klinikinį ligos požymius. Praktinio tyrimo metu nebuvo nustatyta, kaip vaistas veikia *M.hyopneumoniae*, nes nebuvo įrodytas bakterijos buvimas. Veterinarinių vaistų komitetas nusprendė, kad tai, jog po gydymo nebuvo paimta bakteriologinių mėginių, neleidžia manyti ar teigti, kad buvo išgydyta nuo bakterijų.

Dėl šių priežasčių indikaciją siūloma formuluoti taip:

„Preparatas, skirtas kiaulių kvėpavimo takų ligoms, kurias sukelia doksiciklinui jautrios *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydyti, kai liga nustatoma bandoje“.

Komitetas nusprendė, kad visos preparato apdairaus naudojimo rekomendacijos turi būti pateiktos 4.5 punkte. Kadangi bakterijų jautrumas doksiciklinui skiriasi, prieš vartojant vaistą reikia paimti bakteriologinius mėginius ir nustatyti bakterijų jautrumą šiam preparatui arba vadovautis naujausia ferme įgyta patirtimi.

Taip pat reikia iš dalies pakeisti Preparato charakteristikos santraukos skyrių, kuriame nurodytos vaisto farmakokinetinės savybės, ir nurodyti MIC verčių kilmę.

Pareiškėjas plačiai aptarė pagrindinio tyrimo metu atliktą statistinę analizę. Abipusio pripažinimo procedūros metu buvo išreikšta abejonių dėl šių statistinių duomenų ir jie pripažinti netinkamais. Tačiau pareiškėjas atliko kitą statistinį įvertinimą, naudodamasis pirmine duomenų baze. Pareiškėjo nuomone, toks metodas labiau atitiko EMEA/CVMP/816/00 rekomendacijas ir buvo reikšmingesnis klinikiniu požiūriu. Buvo apibrėžtas naujas pirminis vertinimo kriterijus – **laikas iki klinikinio išgijimo**, t.y. laikas, kol nebelieka jokių klinikinų požymių.

Nauji antriniai vertinimo kriterijai buvo apibrėžti kaip: **klinikinio išgijimo atvejų 7 dieną procentas ir atkryčių bei mirštamumo rodikliai. Bendri įvertinimai buvo pagrįsti, nes yra įtraukti į statistines gaires.**

Laikas iki klinikinio išgijimo. Doxyprex 200 ppm ir 300 ppm gydomos grupės pasveiko atitinkamai per 3,2 ir 3,33 dienas; palyginus su TM550 grupe – per 8,2 dienas, Stabox grupe – per 11,75 dienas ir kontroline grupe – per 13,67 dienas. Porinių tyrimų metu abi Doxyprex grupės pasveiko greičiau negu teigiamos ir neigiamos kontrolės grupės. **Laikas iki klinikinio išgijimo** buvo nustatytas kaip pirminis vertinimo kriterijus.

Veterinarinių vaistų komitetas nutarė, kad atsižvelgiant į dabartinius Geros klinikinės praktikos reikalavimus, pagrindinis tyrimas turi daug trūkumų. Su tuo sutiko ir Vokietijos kompetentinga nacionalinė institucija (BVL), ir ekspertai. Tačiau tyrimas buvo atliekamas ir vertinamas dar prieš įsigaliojant šiems reikalavimams ir pareiškėjas atliko daug papildomų pradinių duomenų analizių, taip pagrįsdamas daugelį trūkumų. Nors iš pirmo žvilgsnio tirtų kiaulių skaičius atrodo mažas, pareiškėjas tai grindė tuo, kad dėl didelio rezultatų skirtumo tarp Doxyprex ir kontrolinio vaisto tyrimų grupių nedidelis tirtų gyvūnų skaičius vis tiek leidžia pasiekti 80 proc. rezultatą. Šio skaičiaus turėtų užtekti. Visi duomenys rodo aiškų Doxyprex gydytų kiaulių būklės pagerėjimą, be atkryčių ir mirties atvejų, palyginus su neigiamos kontrolės grupe. Apibendrinant, galima teigti, kad pareiškėjas iš tiesų atliko įvairių pirminiais duomenimis grindžiamų tyrimų ir, panašu, kad jie buvo atlikti kaip pridera.

Per pagrindinį klinikinį tyrimą, kurio metu buvo nustatomas produkto poveikis *P.multocida* ir *B. bronchiseptica*, atsiradę trūkumai buvo kompensuoti nurodytuose literatūros šaltiniuose pateikta diskusijos apie praktinio tyrimo duomenis informacija. Šiais duomenimis pareiškėjas parodė, kad jo produktas atitinka nusistovėjusio vaisto vartojimo kriterijus.

Galiausiai pareiškėjas savo paraišką pagrindė nurodydamas, kad veiklioji medžiaga doksiciklinas yra naudojama pagal nusistovėjusią vaisto vartojimo tvarką. Pateikti duomenys patvirtina veikliosios medžiagos doksiciklino farmakodinamines savybes, įskaitant MIC duomenis (daugiau kaip 5 metų senumo), ir farmakokinetines savybes. Be to, pareiškėjas pateikė galutinės sudėties preparato farmakokinetinių savybių tyrimą ir naujausius MIC duomenis apie patogeninius Ispanijos kiaulių kvėpavimo takų mikroorganizmus. Pareiškėjas pateikė produkto saugumą patvirtinančius duomenis apie tiriamųjų rūšių atsparumą ir farmakologinio budrumo duomenis po registracijos. Atsparumo klausimas taip pat buvo aptartas literatūroje. Norėdamas įrodyti preparato veiksmingumą gydant *P.multocida* ir *B. bronchiseptica* sukeltą kvėpavimo takų ligas, pareiškėjas atliko galutinės sudėties vaisto pagrindinį kontroliuojamą dvicentrį randomizuotą praktinį tyrimą. Po registracijos buvo pateikti šie duomenys:

- (1) farmakologinis budrumas – nebuvo pastebėta jokių šalutinių poveikių ar veiksmingumo stokos;
- (2) penkių veterinarų, nuolat naudojusių šį produktą didelėse Ispanijos kiaulių fermose, teigiami įvertinimai. Remiantis visa pateikta informacija, nustatyta, kad gydant ar reguliuojant *P.multocida* ir *B. bronchiseptica* sukeltą kvėpavimo takų ligų klininius požymius nėra nustatyta jokios žymesnės rizikos Doxyprex saugumui ar veiksmingumui.

2. Antrasis klininis tyrimas „I gyvulių pašarus įmaišyto doksiciklino veiksmingumas gydant *P. multocida* ir *Mycoplasma hyopneumoniae* sukeltą pneumoniją“

Šio tyrimo metu nebuvo atlikta jokių dozė patvirtinančių tyrimų, todėl labai svarbu, kad pateiktuose duomenyse būtų svarių vaisto praktinį veiksmingumą patvirtinančių įrodymų.

Pulmodox skiriamas kvėpavimo takų ligų profilaktikai, bet ne gydymui.

Norėdamas įrodyti, kad Doxyprex yra panašiai biologiškai įsisavinamas kaip ir 5 proc. Pulmodox, pareiškėjas nurodė Preparato charakteristikų santraukoje ir tinklalapyje *hevra.org* pateiktą informaciją. Pažymima, kad nors ir yra nežymių dozavimo skirtumų, mažiausia ir didžiausia pastovi vaisto koncentracija plazmoje yra panaši.

Kita vertus, yra skirtumų tarp rekomenduojamų dozių (atitinkamai 12,5 mg/kg per dieną ir 10 mg/kg per dieną) bei gydymo trukmės (atitinkamai 8 ir 7 dienos).

Remdamasis šia informacija, Veterinarinių vaistų komitetas nusprendė, kad pateikti duomenys **neįrodo** klinikinio Doxyprex veiksmingumo, vartojamo gydyti *M. hyopneumoniae* nustatytomis dozėmis ir pagal siūlomą indikaciją.

3. Išvados ir rekomendacijos

Veterinarinių vaistų komitetas rekomendavo suteikti kiaulėms skirtą gydomąjį Doxyprex 100 mg/g mišinį, vartojamą pagal siūlomą indikaciją, registravimo liudijimą, kadangi jo teikiama nauda yra didesnė už riziką ir nebuvo nustatyta jokios galimos žymesnės rizikos.

„Preparatas skirtas kiaulių kvėpavimo takų ligoms, kurias sukelia doksiciklinui jautrios *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydyti, kai liga nustatoma bandoje“.

Nebuvo atlikta naudos ir rizikos analizės, kadangi nebuvo pateikta esminių vaisto klinikinį veiksmingumą gydant *M. hyopneumoniae* patvirtinančių įrodymų. Todėl komitetas rekomenduoja iš indikacijos teksto išbraukti šį sukėlėją.

III PRIEDAS

VAISTO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

VAISTO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Doxyprex 100 mg/g mišinys

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename grame yra:

Veiklioji medžiaga:

100 mg doksiciklino bazės hiklato pavidalu

Pagalbinės medžiagos:

Manų kruopos q.s.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Mišinys medikamentiniam pašarui

Doxyprex yra tiekiamas geltonomis granulėmis.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšys

Kiaulės (po nujunkimo)

4.2. Naudojimo indikacijos nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Kiaulių kvėpavimo takų ligos, sukeltos doksiciklinui jautrių *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydymui ir prevencijai, diagnozavus ligą bandoje.

4.3. Kontraindikacijos

Neskirti gyvuliams su padidėjusiu jautrumu tetraciklinams.

Neskirti gyvuliams su kepenų pažeidimais.

4.4. Specialieji nurodymai

Medikamentinio pašaro suvartojimas gali būti pakitęs ligos pasėkoje. Esant nepakankamam pašaro suvartojimui, gyvuliai turi būti gydomi parenteraliai.

4.5. Specialios naudojimo atsargumo priemonės

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Dėl bakterijų jautrumo doksiciklinui svyravimo šio preparato vartojimas turi būti paremtas bakteriologiniais tyrimais ir jautrumo nustatymu arba nesena fermos patirtimi bei turi būti atsižvelgiama į oficialią ir vietinę antimikrobinę politiką.

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems veterinarinį vaistą gyvūnams

Venkite dirbti su preparatu, jei yra padidėjęs jautrumas tetraciklinams.

Turi būti imamasi atsargumo priemonių, kad būtų išvengta sąlyčio su preparatu jo įvedimo į pašarą metu bei skiriant medikamentinį pašarą gyvuliams.

Turi būti imamasi adekvačių priemonių, kad būtų išvengta miltelių išsibarstymo preparato įvedimo į pašarą metu.

Rekomenduojama naudoti kaukę nuo dulkių (remiantis EN140FFP1 nurodymu), pirštines, darbinį drabužį ir aprobuotus saugumo akinius.

Venkite sąlyčio su oda ir akimis. Jei tai įvyksta, rekomenduojama sąlyčio vietą gerai išplauti dideliu kiekiu vandens.

Dirbdami su preparatu nerūkykite, nevalgykite ir negerkite.

Jei po preparato poveikio pasireiškia tokie simptomai kaip odos bėrimas, reikia kreiptis į gydytoją pateikiant šiuos išpėjimus. Veido, lūpų ir akių uždegimas ar pasunkėjęs kvėpavimas yra žymiai sunkesni požymiai, kuriems gali reikėti skubios medicininės priežiūros.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Gali atsirasti alerginės reakcijos ir jautrumas saulės šviesai, kaip ir su visais tetraciklinais.

Ilgalaikio gydymo metu gali atsirasti virškinimo sutrikimai dėl žarnyno disbiozės.

4.7. Naudojimas vaikingoms patelėms, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Vartojimas nerekomenduojamas vaikingoms patelėms ir laktacijos metu.

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Doksiciklino rezorbcija gali būti sumažėjusi esant dideliems Ca, Fe, Mg arba Al kiekiams pašare.

Neskirti kartu su antacidiniais preparatais, kaolinu ir geležies preparatais.

Neskirti kartu su baktericidiniais antibiotikais, tokiais kaip betalaktamai.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Naudojimas su pašaru.

Rekomenduojama dozė yra 10 mg doksiciklino/kg kūno svorio/parą (atitinka 1 g Doxyrex/10 kg k.s.) skiriant 7 dienas iš eilės. Kiaulėms, suvartojančioms 40 g pašaro/kg k.s./parą, ši dozė atitinka 250 mg doksiciklino kg pašaro ir tai yra 2,5 kg/tonai. Pašaro suvartojimas priklausys nuo klinikinės gyvulio būklės. Kad būtų gaunama tinkama dozė, antibakterinio preparato koncentracija turi būti reguliuojama atsižvelgiant į pašaro suvartojimą per parą gydymo pradžioje.

Žemiau pateikta formulė gali būti naudojama dozei apskaičiuoti:

$1 \text{ mg Doxyrex/kg pašaro} = 10 \text{ mg doksiciklino/kg k.s.} \times 10 \times \text{kūno svoris (kg) / pašaro suvartojamas kiekis per parą (kg)}$

Maišymo instrukcijos:

Iš anksto paruoštas mišinys yra skirtas įvesti tik į granulinį medikamentinį pašarą.

Toliau pateikti sukomplektuoti pašarai kiaulėms gali būti naudojami gaminant medikamentinius pašarus:

Kiaulės jauniklių pradinis pašaras I (sukomplektuotas pašaras iki 20 kg kūno svorio)

Kiaulės jauniklių pradinis pašaras II (sukomplektuotas pašaras iki 35 kg kūno svorio)

Sukomplektuotas pašaras mėsiniams kiaulėms iki apytiksliai 50 kg kūno svorio

Sukomplektuotas pašaras mėsiniams kiaulėms apytiksliai 50 kg kūno svorio

Sukomplektuotas pašaras mėsiniams kiaulėms apytiksliai 35 kg kūno svorio

Įvedant preparatą į pašarą turėtų būti naudojamas horizontalus juostinis maišytuvas. Rekomenduojama vieną Doxyrex dalį pirmiausia įmaišyti į vieną pašaro dalį, po to įmaišyti likusią pašaro dalį ir gerai išmaišyti. Tada medikamentinis pašaras gali būti padarytas granuliniu. Granulių gaminimo sąlygos yra pirmiausia sudedamųjų dalių paruošimas garais 55-65°C temperatūroje ir esant 10% drėgmei. Prieš gaminant granules miltai negali pasiekti temperatūros aukštesnės nei 55 °C.

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Jokių netoleravimo simptomų rūšiai nebuvo stebima tyrimuose, kurių metu buvo skiriamas medikamentinis pašaras su 600 ppm (2,4 karto didesnė dozė už rekomenduojamą) 20-30 kg gyvuliams dvigubai ilgesnį periodą nei rekomenduojama.

4.11. Išlauka

Skerdienes ir subproduktų: 7 dienos.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: Antimikrobiniai preparatai skirti sisteminiam vartojimui. Tetraciklinai, ATCvet kodas: QJ01AA02.

5.1. Farmakodinaminės savybės

Doksiciklinas yra plataus spektro antibiotikas su bakteriostatinio aktyvumu, kuris vyksta veikiant bakterijų jautrių štamų baltymo sintezę.

Doksiciklinas yra pusiau sintetinis tetraciklinas, oksitetraciklino derivatas, kuris veikia 30S ribosominę bakterijos subvienetą grįžtama jungtimi, blokuodamas aminoacil-tRNR (transportinės RNR) prisijungimą prie mRNR/ribosomos komplekso, taip sutrikdant naujų amino rūgščių prisijungimą prie ilgėjančios peptidinės grandinės bei veikiant baltymo sintezę.

Jis veiklus prieš:

Pasteurella multocida ir *Bordetella bronchiseptica*

„Ispanijoje 2001 metais buvo nustatytas *in vitro* jautrumas doksiciklinui prieš *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica* kiaulės štamus, MIC₉₀ (angl. *minimal inhibitory concentration* - minimali inhibuojanti koncentracija) atitinkamai 0,795 µg/ml ir 0,053 µg/ml.”

Remiantis Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto nuoroda mikroorganizmai, išskyrus streptokokus, kurių MIC vertės ≤ 4 µg/ml, yra laikomi jautriais, esant 8 µg/ml – vidutiniškai jautriais ir esant MIC vertėms ≥ 16 – atspariais doksiciklinui.

Yra mažiausiai du atsparumo tetraciklinams mechanizmai. Svarbiausias mechanizmas yra sumažėjęs vaisto kaupimas ląstelėje. Tai vyksta dėl pašalinimo mechanizmo atsiradimo pumpuojant antibakterinį preparatą arba pakitus transportinei sistemai, ko pasekoje vyksta ribotas tetraciklinų nuo energijos priklausomas prisijungimas prie ląstelės išorės. Transportinės sistemos pakitimai vyksta indukuojant baltymus, užkoduotus plazmidėse ir transpozonuose. Kitas mechanizmas yra ribosomų afiniteto sumažėjimas tetraciklino-Mg²⁺ kompleksui dėl mutacijų chromosomose. Kryžminis rezistentiškumas tarp tetraciklinų yra dažnas.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Rezorbicija po peroralinio suvartojimo ir skyrimo į raumenis rodo gerą biologinį įsisavinimą. Po suvartojimo peroraliai daugumai gyvūnų rūšių įsisavinimas yra didesnis nei 70%.

Maistas gali šiek tiek keisti doksiciklino peroralinį biologinį įsisavinimą.

Doksiciklinas plačiai pasiskirsto organizme dėl jo fizikinių-cheminių charakteristikų – jis yra gerai tirpus riebaluose. Jis pasiekia gerai maitinamus ir periferinius audinius. Kaupiamas kepenyse, inkstuose, kauluose ir žarnyne; pastaruoju atveju tai vyksta dėl enterohepatinio ciklo. Koncentracijos plaučiuose visuomet yra didesnės nei plazmoje. Terapinės koncentracijos nustatytos smegenų skystyje, miokarde, lytinės sistemos audiniuose, smegenyse ir pieno liaukose. Surišimas su plazmos baltymais

yra apie 90-92%. 40% vaisto yra metabolizuojama ir didžiąja dalimi išskiriama su išmatomis (tulžies ir žarnyno kelias) daugiausia mikrobiologiškai neaktyvių kojų pavidalu.

Kiaulės (po nujunkimo)

Doksiciklino peroralinis biologinis įsisavinimas svyruoja tarp 50-60%. Įvykus rezorbcijai vaistas yra labai didele dalimi surišamas su plazmos baltymais (93%).

Dėl doksiciklino lipofilinių savybių jis lengvai pasiskirsto gyvūno audiniuose, pasiskirstymo tūris 0,53 l/kg. Metabolizmas kepenyse yra nežymus, dėl to inkstuose nustatomi kai kurių metabolitų tik pėdsakai. Jo ekskrecija vyksta per žarnyno gleivinę ir, mažesniais kiekiais, šalinant su tulžimi, plazmos klirensas yra 1,7 ml/min/kg.

Po vienkartinės dozės suvartojimo C_{max} buvo 1,70 µg/ml ir T_{max} 6 valandos. Skiriant preparatą nurodytomis dozėmis didžiausia pastovi koncentracija plazmoje yra $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. Nutraukus medikamento skyrimą terminalinės fazės pusinės eliminacijos laikas yra 6 val. Jis yra daugiausia šalinamas per plonąją žarnyną, dėl to vaistas yra pranašesnis už kitus tetraciklinus, nes nekaupiamas organizme, kai yra sutrikusi inkstų funkcija, kadangi tai nėra pagrindinis jo šalinimo mechanizmas.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Skystas sorbitolis, nesikristalizuojantis

Skystas parafinas

Manų kruopos (*ant ženklinimo nurodyta kaip nešėjas*)

6.2. Nesuderinamumai

Neskirti su beisoksiduojančiais paviršiais.

6.3. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės – 3 metai.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas atidarius pirminę pakuotę – 3 mėnesiai.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, įmaišius į granuliuotą pašarą: 3 mėnesiai.

Po pirmo atidarymo pakuotę laikyti gerai uždarytą. Laikyti sausoje vietoje.

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje nei 30 °C temperatūroje.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Pakuotės po 1 kg, 5 kg, 20 kg ir 25 kg.

Termoizoliaciniai maišai iš kompleksinės plėvelės, ji susideda iš poliesterinio išorinio sluoksnio, aliumininio vidurinio sluoksnio ir polietileninio vidinio sluoksnio, kuris liečiasi su preparatu.

5 kg, 20 kg ir 25 kg pakuočių maišuose yra papildomas vidurinis nailoninis sluoksnis.

Uždaryta termoizoliaciniu būdu.

Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudoto veterinarinio vaisto likučiai ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Ispanija
Tel: +34 934 706 270
Faksas: +34 933 727 556
El.paštas: invesa@invesagroup.com

**8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS (-IAI)/ SAVITARPIO PRIPAŽINIMO
PROCEDŪROS (MRP) NUMERIS**

9. REGISTRACIJOS/PERREGISTRACIJOS DATA

04/02/2004

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{<MMMM/mm/DD>}

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS

Doxyprex 100 mg/g mišinys

1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Doxyprex 100 mg/g mišinys

3. VEIKLIOJI (-SIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Doxyprex yra tiekiamas geltonų granulių pavidalu, grame preparato yra 100 mg doksiciklino bazės hiklato pavidalu. Manų kruopos yra nešėjas.

4. INDIKACIJA (-OS)

Kiaulių kvėpavimo takų ligos, sukeltos doksiciklinui jautrių *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydymui ir prevencijai, diagnozavus ligą bandoje.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Neskirti gyvūnams su padidėjusiu jautrumu tetraciklinams.
Neskirti gyvuliams su kepenų pažeidimais.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Gali atsirasti alerginės reakcijos ir jautrumas saulės šviesai, kaip ir su visais tetraciklinais.
Ilgalaikio gydymo metu gali atsirasti virškinimo sutrikimai dėl žarnyno disbiozės.
Pastebėjus bet kokių sunkių poveikį ar kitą šiame informaciniame lapelyje nepaminėtą poveikį, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Kiaulės (po nujunkimo)

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Naudojimas su pašaru.
Rekomenduojama dozė yra 10 mg doksiciklino/kg kūno svorio/parą (atitinka 1 g Doxyprex/10 kg k.s.) skiriant 7 dienas iš eilės. Kiaulėms, suvartojančioms 40 g pašaro/kg k.s./parą, ši dozė atitinka 250 mg doksiciklino kg pašaro ir tai yra 2,5 kg/tonai.

Pašaro suvartojimas priklausys nuo klinikinės gyvulio būklės. Kad būtų gaunama tinkama dozė, antibakterinio preparato koncentracija turi būti reguliuojama atsižvelgiant į pašaro suvartojimą per parą gydymo pradžioje.

Žemiau pateikta formulė gali būti naudojama dozei apskaičiuoti:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg pašaro} = 10 \text{ mg doksiciklino/kg k.s.} \times 10 \times \text{kūno svoris (kg) / pašaro suvartojamas kiekis per parą (kg)}$

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Maišymo instrukcijos:

Iš anksto paruoštas mišinys yra skirtas įvesti tik į granulinį medikamentinį pašarą.

Toliau pateikti sukomplektuoti pašarai kiaulėms gali būti naudojami gaminant medikamentinius pašarus:

Kiaulės jauniklių pradinis pašaras I (sukomplektuotas pašaras iki 20 kg kūno svorio)

Kiaulės jauniklių pradinis pašaras II (sukomplektuotas pašaras iki 35 kg kūno svorio)

Sukomplektuotas pašaras mėsiniams kiaulėms iki apytiksliai 50 kg kūno svorio

Sukomplektuotas pašaras mėsiniams kiaulėms apytiksliai 50 kg kūno svorio

Sukomplektuotas pašaras mėsiniams kiaulėms apytiksliai 35 kg kūno svorio

Įvedant preparatą į pašarą turėtų būti naudojamas horizontalus juostinis maišytuvas. Rekomenduojama vieną Doxyprex dalį pirmiausia įmaišyti į vieną pašaro dalį, po to įmaišyti likusią pašaro dalį ir gerai išmaišyti. Tada medikamentinis pašaras gali būti padarytas granuliniu. Granulių gaminimo sąlygos yra pirmiausia sudedamųjų dalių paruošimas garais 55-65°C temperatūroje ir esant 10% drėgmei. Prieš gaminant granules miltai negali pasiekti temperatūros aukštesnės nei 55 °C.

10. IŠLAUKA

Skerdienos ir subproduktų: 7 dienos.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Laikyti žemesnėje nei 30 °C temperatūroje.

Po pirmo atidarymo pakuotę laikyti gerai uždarytą. Laikyti sausoje vietoje.

TINKA IKI {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikui pasibaigus, preparato vartoti negalima.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas atidarius pirminę pakuotę – 3 mėnesiai.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, įmaišius į granuliuotą pašarą: 3 mėnesiai.

12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Dėl bakterijų jautrumo doksiciklinui svyravimo šio preparato vartojimas turi būti paremtas bakteriologiniais tyrimais ir jautrumo nustatymu arba nesena fermos patirtimi bei turi būti atsižvelgiama į oficialią ir vietinę antimikrobinę politiką.

Doksiciklino rezorbcija gali būti sumažėjusi esant dideliems Ca, Fe, Mg arba Al kiekiams pašare.

Neskirti kartu su antacidiniais preparatais, kaolinu ir geležies preparatais.

Neskirti kartu su baktericidiniais antibiotikais, tokiais kaip betalaktamai.

Neskirti su beisoksiduojančiais paviršiais.

Medikamentinio pašaro suvartojimas gali būti pakitęs ligos pasėkoje. Esant nepakankamam pašaro suvartojimui, gyvuliai turi būti gydomi parenteraliai.

Venkite dirbti su preparatu, jei yra padidėjęs jautrumas tetraciklinams.

Turi būti imamasi atsargumo priemonių, kad būtų išvengta sąlyčio su preparatu jo įvedimo į pašarą metu bei skiriant medikamentinį pašarą gyvuliams.

Venkite sąlyčio su oda ir akimis. Jei tai įvyksta, rekomenduojama tą vietą gerai išplauti dideliu kiekiu vandens.

Dirbdami su preparatu nerūkykite, nevalgykite bei negerkite.

Turi būti imamasi adekvačių priemonių, kad būtų išvengta miltelių išsibarstymo preparato įvedimo į pašarą metu.

Rekomenduojama naudoti kaukę nuo dulkių (remiantis EN140FFP1 nurodymu), pirštines, darbinį drabužį ir aprobuotus saugumo akinius.

Jei po preparato poveikio pasireiškia tokie simptomai kaip odos bėrimas, reikia kreiptis į gydytoją pateikiant šiuos įspėjimus. Veido, lūpų ir akių uždegimas ar pasunkėjęs kvėpavimas yra žymiai sunkesni požymiai, kuriems gali reikėti skubios medicininės priežiūros.

Nerekomenduojama skirti vaikingoms patelėms ir laktacijos metu.

13. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Nesunaudoto veterinarinio vaisto likučiai ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIOJO APROBAVIMO DATA

{<MMMM/mm/DD>}

15. KITA INFORMACIJA

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

PAKUOTĖS DYDIS

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS
DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

{POBŪDIS/TIPAS}

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Doxyprex 100 mg/g mišinys

2. VEIKLIOJI (-SIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Doxyprex yra tiekiamas geltonų granulių pavidalu, grame preparato yra 100 mg doksiciklino bazės hiklato pavidalu. Manų kruopos yra nešėjas.

3. VAISTO FORMA

Mišinys medikamentiniam pašarui

4. PAKUOTĖS DYDIS

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Kiaulės (po nujunkimo)

6. INDIKACIJA (-OS)

Kiaulių kvėpavimo takų ligos, sukeltos doksiciklinui jautrių *Pasteurella multocida* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydymui ir prevencijai, diagnozavus ligą bandoje.

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Naudojimas su pašaru.

8. IŠLAUKA

Skerdienos ir subproduktų: 7 dienos.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Dėl bakterijų jautrumo doksiciklinui svyravimo šio preparato vartojimas turi būti paremtas bakteriologiniais tyrimais ir jautrumo nustatymu arba nesena fermos patirtimi bei turi būti atsižvelgiama į oficialią ir vietinę antimikrobinę politiką.

Doksiciklino rezorbcija gali būti sumažėjusi esant dideliems Ca, Fe, Mg arba Al kiekiams pašare. Neskirti kartu su antacidiniais preparatais, kaolinu ir geležies preparatais. Neskirti kartu su baktericidiniais antibiotikais, tokiais kaip betalaktamai. Neskirti su beisoksiduojančiais paviršiais.

Medikamentinio pašaro suvartojimas gali būti pakitęs ligos pasėkoje. Esant nepakankamam pašaro suvartojimui, gyvuliai turi būti gydomi parenteraliai.

Venkite dirbti su preparatu, jei yra padidėjęs jautrumas tetraciklinams.

Turi būti imamasi atsargumo priemonių, kad būtų išvengta sąlyčio su preparatu jo įvedimo į pašarą metu bei skiriant medikamentinį pašarą gyvuliams.

Venkite sąlyčio su oda ir akimis. Jei tai įvyksta, rekomenduojama tą vietą gerai išplauti dideliu kiekiu vandens.

Dirbdami su preparatu nerūkykite, nevalgykite bei negerkite.

Turi būti imamasi adekvačių priemonių, kad būtų išvengta miltelių išsibarstymo preparato įvedimo į pašarą metu.

Rekomenduojama naudoti kaukę nuo dulkių (remiantis EN140FFP1 nurodymu), pirštines, darbinį drabužį ir aprobuotus saugumo akinius.

Jei po preparato poveikio pasireiškia tokie simptomai kaip odos bėrimas, reikia kreiptis į gydytoją pateikiant šiuos įspėjimus. Veido, lūpų ir akių uždegimas ar pasunkėjęs kvėpavimas yra žymiai sunkesni požymiai, kuriems gali reikėti skubios medicininės priežiūros.

Nerekomenduojama skirti vaikingoms patelėms ir laktacijos metu.

10. TINKAMUMO DATA

11. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Saugoti nuo vaikų.

Laikyti žemesnėje nei 30 °C temperatūroje.

Po pirmo atidarymo pakuotę laikyti gerai uždarytą. Laikyti sausoje vietoje.

TINKA IKI {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikui pasibaigus, preparato vartoti negalima.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas atidarius pirminę pakuotę – 3 mėnesiai.

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, įmaišius į granuliuotą pašarą: 3 mėnesiai.

12. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO (-IŲ) VAISTO (-Ų) AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA
--

Nesunaudoto veterinarinio vaisto likučiai ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TEIKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, jei taikytina

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“
--

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serija: {numeris}