

ANNESS I

Stat Membru	Applikant jew detentur ta' l-Awtorizzazzjoni tal-Kummerċ	Isem tal-prodott inventat	Ghamla Farmaċewtika	Qawwa	Speċje ta' l-animall	Frekwenza u rotta ta' amministrazzjoni	Doża rakkomandata
Il-Belġju, ir-Repubblika Ċeka, il-Ġermanja, il-Greċja, Spanja, Franza, l-Italja, l-Olanda, il-Polonja, il-Portugall u s-Slovakja	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona, Spain)	DOXYPREX	Premix	100 mg/g	Majjali (wata l-ftim)	Fl-użu ta' l-għalf	10 mg/kg .bw

ANNESS II
KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

1. Introduzzjoni u sfond

Doxyprex 100 mg premix ipprezentat f'boroż magħluqin bis-shana ta' 5 kg, 20 kg u 35 kg li fihom 100 mg/g ta' bażi ta' doxycycline bħala hyclate. Fi Spanja l-prodott gie awtorizzat għall-indikazzjoni tat-trattament tal-marda respiratorja fil-majjali kkawżata minn *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* u *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Din hija l-indikazzjoni applikata fil-bidu tal-proċedura ta' għarfien reċiproku (MRP). Wara diskussjonijiet fis-CMD(v), l-indikazzjoni proposta giet mibdula matul il-kors tal-MRP għal: "Għal trattament tal-marda respiratorja fil-majjali kkawżata minn *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* u *Mycoplasma hyopneumoniae* suxxettibbli għal doxycycline."

Il-Germanja nnotifikat lill-EMEA fit-30 ta' Mejju 2006 li s-CMD(v) ma rnexxilux jilhaq ftehim fir-rigward tal-prodott. Skond l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendat, il-kwistjoni giet riferuta lis-CVMP.

Ir-raġuni għal dan kienet li l-awtorità kompetenti nazzjonali tal-Ġermanja kkunsidrat li dan il-prodott medincinali veterinarju jista' jipprezenta riskju potenzjali serju għas-saħha ta' l-annimali abbazi tal-fatt li l-effikaċja ma gietx issostanzjata biżżejjed fid-dosjer.

Is-CVMP waqt il-laqgħa tiegħu tal-21-22 ta' Ġunju 2006 beda proċedura ta' referenza taht l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendat, għal Doxyprex 100 mg premix. Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ta' Kummerċjalizzazzjoni (MAH) gie mitlub jissostanzja l-indikazzjoni u l-pożoloġija kif diskussa matul l-MRP riċenti. It-tweġibiet ġew ipprezentati lill-EMEA fid-19 ta' Diċembru 2006.

2. Diskussjoni

Fl-introduzzjoni għat-tweġibiet l-applikant ta' ġustifikazzjoni għall-prezentazzjoni ta' din l-applikazzjoni fuq bażi "b'użu stabbilit tajjeb". Fi hdan l-UE, il-prodotti premix ibbażati fuq doxycycline għall-majjali b'rati ta' doża rakkomandati ta' 10mg/kg darba kuljum għal 5 tijiem huma ddikjarati bħala awtorizzati mill-1985. Prodotti simili bi trattament li jdum 8 jew 10 ijiem huma disponibbli wkoll fi hdan l-UE.

L-Anness I tad-Direttiva 2001/82/KE kif emendat bid-direttiva 2004/28/KE jinnota li l-esperjenza ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni ma' prodotti oħrajn li tinkludi l-istess kostitwenti hija ta' importanza partikolari u l-applikanti għandhom jagħmlu enfazi speċjali fuq din il-kwistjoni. Għalhekk, CVMP jikkunsidra li r-rapporti msemmijin hawn fuq jagħtu provi favorevoli għas-sigurtà u l-effikaċja ta' doxycycline in ġenerali, iżda wkoll għall-formulazzjoni finali speċifika kif ikkummerċjalizzata fi Spanja.

1. Prova klinika ewlenija bi Doxycycline 10% premix

L-għażla ta' prodotti ta' kontroll pożittivi u r-regimen tad-doża applikata ġew diskussi:

L-applikant spjega li l-għażla tagħhom ta' kontrolli pożittivi fil-prova klinika ewlenija ma kinitx intiża biex tqabbel il-prodott tagħhom ma' prodott ieħor, li ntuża għall-istess pożoloġija proposta fi hdan il-Komunità għal mill-inqas 10 snin. Fil-fatt iż-żewġ kontrolli pożittivi ntgħażlu peress li f'dak iż-żmien ma kienx hemm prodotti ta' referenza ta' premix ibbażati fuq doxycycline fi Spanja. Il-prodotti ta' kontroll pożittivi ġew magħżulin fuq il-baży li huma kienu wkoll premixes medikati, indikati għall-użu fil-majjali, li kien fihom sustanza attiva unika, li kellha spettru ta' attività li tinkludi dawk l-organiżmi li jikkawżaw l-indikazzjonijiet proposti. L-applikant spjega l-għażla tad-doża.

Għalkemm l-għażla tal-kontrolli pożittivi ma tkunx aċċettabbli meta vvalutata taht l-istandards attwali, CVMP ikkonkluda li l-applikant iġġustifika li f'dak iż-żmien ma kienx hemm premix awtorizzat ibbażat fuq doxycycline għal indikazzjonijiet proposti. L-applikant għandu argument ġustifikabbli wara l-għażla ta' prodotti użati bħala kontrolli pożittivi. Barra minn hekk, intuża kontroll negattiv. Minhabba li l-analiżi statistika hija wahda xierqa, dan id-disinn ta' studju jista' jikkonkludi li l-formulazzjoni finali proprja uriet effikaċja fil-qasam meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll negattiv u għallinqas ipprova riziżtat riżultati tajbin daqs prodott komparattiv TM550 (oxytetracycline).

Ma jidher li ġew ippreżentati ebda studji ta' konferma li r-referenzi pprovduti għandhom jippreżentaw prova robusta għall-effikaċja fil-qasam tal-prodott.

Bi tweġiba għall-mistoqsija ta' CVMP l-applikant ma ddiskutiex jew ma ġġustifikax iż-żewġ dożi (200ppm u 300ppm) ta' Doxyprex applikati fil-prova klinika. Matul l-MRP l-applikant madankollu spjega li r-rati ta' inkorporazzjoni ta' doxycycline fl-għalf użat fil-prova klinika ġew deċiżi li jiehdu f'kont il-varjabbli li ser jinstab fil-qasam f'rigward tal-piż tal-ġisem tal-majjal u l-konsum ta' l-ikel. Il-mira prinċipali kienet li jsir tentattiv sabiex jiġi żgurat it-tehid tad-doża proposta ta' 10 mg/kg b.w. Huwa osservat li matul l-ewwel granet ta' trattament, l-inkorporazzjoni ta' l-ikel 300 ppm kien l-eqreb tad-doża rakkomandata, iżda meta żdied il-konsum ta' l-ikel dan inkiseb b'200ppm. Il-ġustifikazzjoni kienet ikkunsidrata aċċettabbli, iżda s-sezzjoni dwar id-doża ta' l-SPC għandha tiġi emendata biex tirrifletti ahjar l-użu kif propost u dokumentat mill-applikant. Għandu jkun hemm inqas enfazi fuq l-inkorporazzjoni standard ta' 250 ppm. Fir-rigward ta' konsum ta' ikel "normali". Għandu jiġi inkluz ukoll li r-rata ta' inkorporazzjoni għandha tkun ibbażata fuq il-konsum medju ta' ikel fiż-żmien meta jinbeda t-trattament.

Il-linja gwida CVM/627/01 u l-GCP iddikjaraw li t-tweġiba għat-terapija għandha tkun ibbażata fuq kriterji kliniċi u mikrobiologiċi kull fejn possibbli. In-nuqqas ta' provi ta' kura bijologiċa għandhom jiġu ġġustifikati u dan jista' taffettwa l-formulazzjoni ta' l-indikazzjoni.

L-applikant ippreżenta rapport xjentifiku dwar il-Kumpless tal-Marda Respiratorja tal-Majjali (PRDC) u indika wkoll li l-Linja Gwida msemmija hawn fuq ma kinitx fis-sehh fiż-żmien ta' l-istudju jew meta saret il-preżentazzjoni inizjali lill-Awtorità Spanjola. Fil-prova klinika ewlenija, il-preżenza ta' *P.multocida* u *B.bronchiseptica* kienet murija biċ-ċar f'majjali morda, madankollu ma ttiehed ebda kampjun ta' wara t-trattament biex juri kura batterjologiċa. L-applikant jiġġustifika li l-preżenza ta' *M.hypopneumoniae* ma kinitx stabbilita b'metodi batterjologiċi peress li huwa diffiċli li tiġi iżolata f'dak iż-żmien. Il-preżenza kienet assunta. L-applikant ipprova prova ta' l-effikaċja tas-sustanza attiva, doxycycline, kontra *M.hypopneumoniae* fil-majjali minn letteratura ppubblikata u minn studji tal-MIC. Dawn huma r-referenzi kollha pprovduti mal-preżentazzjoni originali.

L-irziezet intaġġżlu jekk mill-inqas 20% tal-majjali kienu qed juru sinjali kliniċi ta' mard respiratorju. Il-gruppi propja ta' majjali studjati kienu kollha qed juru sinjali kliniċi. Il-punti ta' tmiem kliniċi kienu "Żmien għal kura klinika" u "kura klinika globali". Ir-reċidivi kienu vvalutati. Fis-sitwazzjoni Prattika, il-premix huma normalment mitmugħ lill-majjali li qed juru sinjali kliniċi u majjali li huma f'kuntatt, għalhekk din is-sustanza attiva tintuża biex jiġu kkontrollati s-sinjali kliniċi tal-mard. Barra minn hekk, l-effikaċja kontra *M.hypopneumoniae* għadha ma ġietx stabbilita fl-istudju tal-qasam, peress li l-preżenza tagħha ma ġietx murija.

CVMP iddiskuta li l-fatt li ma ttiehd ebda kampjuni batterjologiċi ta' wara t-trattament tfisser li l-kura batterjologiċa ma tistax tiġi assunta jew iddikjarata.

Għal dawn ir-raġunijiet, l-indikazzjoni proposta xierqa hija ssuġġerita kif ġej:

"Għat-trattament u l-prevenzjoni tal-marda respiratorja fil-majjali ikkawżata minn *Pasteurella multocida* u *Bordetella bronchiseptica*, suxxettibbli għal doxycycline, meta l-marda ġiet djanjostikata fil-merħla."

Il-Kumitat qabel li r-rakkomandazzjonijiet kollha għal użu prudenti għandhom jitqieghdu taht 4.5. Minhabba l-varjabbli fis-suxxejbiltà ta' batterji għal doxycycline, l-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq it-tehid ta' kampjuni batterjoloġiċi u l-ittestjar suxxettibbli jew l-esperjenza riċneta fir-razzett.

L-emendi għat-taqsimi farmakokinetika ta' l-SPC u l-orijini tal-valuri tal-MIC inkluzi f'din it-taqsimi għandhom jiġu inseriti, ukoll.

L-Applikant ta' diskussjoni shiha dwar l-analiżi statistiċi mwettqin għal prova ewlenija. Matul il-Proċedura ta' Għarfien Reċiproku din l-evalwazzjoni statistika għet mistoqsija u nstabt li ma kinitx xierqa. Għalhekk l-applikant wettaq evalwazzjoni statistika oħra bl-użu tad-*database* originali. L-applikant haqq li din kienet adattata aktar għal-Linja gwida EMEA/CVM/816/00 u kisbet sinifikanza klinika akbar. Punt ta' tmiem primarju għad kien definit bħala **Żmien għal kura klinika**, jiġifieri, iż-żmien għall-assenza ta' sinjali kliniċi.

Punti ta' tmiem sekondarji godda kienu definiti bħala **perċentwali ta' kurati klinikament fis-7 jum rati ta' reċidiva u mortalità**. Evalwazzjonijiet globali kienu ġustifikati peress li l-linja gwida statistika tinkorporahom.

Għal **Żmien għal kura klinika**, gruppi fuq Doxyrex 200ppm u 300ppm ġew ikkurati f'3.2 u 3.33 jiem rispettivament meta mqabbla mal-grupp TM550 ta' 8.2 jiem, il-grupp Stabox ta' 11.75 jiem u l-grupp ta' kontroll ta' 13.67 jiem. F'analizi tnejn-bi-tnejn, iż-żewġ gruppi ta' Doxyrex ġew ikkurati ferm aktar malajr mill-kontroll negattiv u l-gruppi ta' kontroll pożittiv. Iż-**Żmien għal kura klinika** kien ikkunsidrat bħala l-punt ta' tmiem primarju.

CVMP ikkonkluda li skond il-htigiet ta' GCP "attwali" dan id-disinn ta' studju ewleni għandu hafna nuqqasijiet. Dan huwa ftehim ma' l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Germaniża (BVL) u l-opinjoni esperta. Madankollu, l-istudju kien immexxi u vvalutat qabel dawn il-htigiet u l-applikant ipprova bosta analizi addizzjonali dwar id-data originali u ġġustifika diversi nuqqasijiet. Għalkemm fil-wieċ, in-numri individwali ta' majjali involuti jidhru żgħar, l-applikant iġġustifika li minhabba d-differenza kbira fir-riżultati bejn Doxyrex u l-gruppi ta' kontroll, in-numru iżgħar ta' annimali xorta jippermetti li tinkiseb saħħa ta' 80%. Dan għalhekk għandu jkun aċċettabbli. Ir-riżultati kollha juru titjib ċar ta' majjali ittrattati b'Doxyrex, mingħajr reċidivi u mingħajr imwiet, meta mqabbel mal-kontroll negattiv. Fil-qosor l-applikant tassew wettaq numru ta' analizi bbażati fuq id-data originali u dawn jidhru li twettqu b'mod xieraq.

Id-defiċjenzi fil-prova klinika ewlenija li turi l-effikaċja tal-prodott għat-trattament ta' *P. multocida* u *B. bronchiseptica* ġew ikkompensati b'diskussjoni tad-data fil-qasam fir-referenza tal-letteratura pprovduta. L-applikant wera permezz ta' dawn ir-referenzi li l-prodott jissodisfa l-kriterji għal applikazzjoni ta' l-użu stabbilita tajjeb.

F'konkluzjoni l-applikant iġġustifika l-applikazzjoni tagħhom bħala użu stabbilit tajjeb tas-sustanza attiva, doxycycline. Ir-referenzi pprezentati appoġġaw il-farmakodinamiċi inkluz id-data MIC (aktar minn 5 snin) u farmakokinetika tas-sustanza attiva, doxycycline. Barra minn hekk l-istudju farmakokinetiku uża l-formulazzjoni finali tagħhom u hemm ipprovdut data (2001) ta' MIC aktar aġġornata għal patoġeni respiratorji izolati minn majjali fi Spanja. L-applikant ipprezenta studju ta' tolleranza għal speċi fil-mira u tagħrif ta' farmakovigilanza ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni biex jappoġġa s-sigurtà tal-prodott. Ir-reżistenza kienet koperta b'mod adegwat fil-letteratura. L-applikant mexxa prova tal-qasam b'żewġ ċentri b'ordni każwali u kkontrollata ewlenija bl-użu tal-formulazzjoni finali tagħhom biex juri l-effikaċja għal mard respiratorju kkawżat minn *P. multocida* u *B. bronchiseptica*. L-esperjenza ta' wara l-kummerċjalizzazzjoni pprezentata tikkonsisti f':

(1) Framkovigilanza – rapportaġġ ta' ebda ritorn għal reazzjonijiet negattivi suspettati dwar droga u nuqqas ta' effikaċja; u

(2) Hames opinjonijiet esperti miktubin minn veterinarji li jahdmu mill-qrib ma' rziezet kbar tal-majjali fi Spanja, il-koll fihom kummenti pożittivi dwar l-użu tagħhom ta' dan il-prodott. Minn din l-informazzjoni kollha, riskju serju potenzjali sinifikanti għas-sigurtà jew l-effikaċja ta' Doxyrex, għat-

trattament jew il-kontroll ta' sinjali kliniċi ta' mard respiratorju fil-majjali ikkaġunat minn *P. multocida* u *B. bronchiseptica* ma jistax jiġi identifikat.

2. Għat-tieni studju kliniku “L-effikaċja ta' doxycycline fl-għalf għall-kontroll tal-pnewmonja ikkaġunata minn *P. multocida* u *Mycoplasma hyopneumoniae*”

Ebda studji ta' konferma ta' doża ma jidhru li ġew ippreżentati f'dan l-istudju u għalhekk kien importanti li r-referenzi pprovduti għandhom jippreżentaw prova robusta għall-effikaċja fil-qasam tal-prodott.

Pulmodox huwa indikat għall-prevenzjoni tal-mard respiratorju kliniku u mhux għal trattament,

Sabiex jiġi stabbilit li Doxyprex huwa bijodisponibbli b'mod simili għall-prodott Pulmodox 5% Premix, l-applikant irrefera l-informazzjoni mill-SPC u l-websajt hebra.org. Gie nnotat li minkejja li hemm differenzi żgħir fid-doża l-istat kostanti intermedju u massimu ta' konċentrazzjoni ta' plazma huma simili.

Hemm madankollu differenzi kemm fid-doża rakkomandata (12.5 mg/kg/gurnata kontra 10 mg/kg/gurnata) kif ukoll fit-tul ta' żmien tat-trattament (8 kontra 7 ijiem).

Abbażi ta' din l-informazzjoni CVMP qabel li r-referenzi pprovduti mhumie xierqa bħala provi ewlenin ta' l-effikaċja klinika tal-prodott Doxyprex għall-indikazzjoni proposta u għar-reġimen tad-doża għal *M. Hyopneumoniae*

3. Konklużjoni u rakkomandazzjoni

Ir-rakkomandazzjoni ta' CVMP hija li tagħti awtorizzazzjoni ta' kummerċjalizzazzjoni għal Doxyprex 100 mg/g Premix għal oġġetti ta' l-għalf medikati għall-majjali bl-indikazzjoni ssuġġerita li ġejja peress li intweriet analiżi riskju:benefiċċju pożittiva u ma gie identifikat ebda riskju serju potenzjali.

“Għat-trattament u l-prevenzjoni tal-marda respiratorja fil-majjali ikkaġunata minn *Pasteurella multocida* u *Bordetella bronchiseptica*, suxxettibbli għal doxycycline, meta l-marda ġiet djanjostikata fil-merħla.”

Ma setgħetx titwettaq analiżi tar-riskju: benefiċċju minhabba nuqqas ta' provi ewlenin dwar l-effikaċja klinika għall-indikazzjoni *M. hyopneumoniae*. Għalhekk, ir-rakkomandazzjoni hija li dan il-patoġen jitneħħa mill-indikazzjonijiet.

ANNEX III

KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR, TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF FIL-PAKKETT

KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Doxyprex 100 mg/g Tahlita għall-Lest

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull gramma fiha:

Sustanza attiva:

100 mg ta' bażi ta' Doxycycline bħala hyclate

Sustanzi mhux attivi:

Semoline q.s.

Għal-lista shiħa ta' l-ingredjenti (mhux attivi), ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ikel imħallat mal-mediċina għal-lest
Doxyprex hu fornut fi granuli sofor.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1. Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Qżieqeż (wara l-ftim)

4.2. Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Għat-trattament u l-prevenzjoni ta' marda respiratorja tal-qżieqeż ikkawżata minn *Pasteurella multocida* u *Bordetella bronchiseptica*, suxxettibbli għal doxycycline, meta l-marda tkun iddijanjestikata fil-merħla.

4.3. Kontra indikazzjonijiet

Tagħtix lill-annimali b' sensittività eċċessiva għal tetracyclines.
Tagħtix lill-annimali bi hsara fil-fwied.

4.4. Twissijiet speċjali

It-tehid ta' għalf medikat mill-annimali jista' jinbidel bħala konsegwenza ta' mard. F'każ ta' tehid insuffiċjenti ta' għalf, l-annimali għandhom jiġu ttrattati b'mod parenterali.

4.5. Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Minhabba l-varjabilità fis-suxxettibilità tal-batterji għal doxycycline, l-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq il-kampjuni batterjoloġiċi u fuq it-testijiet tas-sensittività, jew fuq esperjenza riċenti fir-razzett, u għandhom jiġu kkunsidrati l-*policies* uffiċjali u lokali kontra l-mikrobi.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Evita l-immanigġjar tal-prodott jekk teżisti sensittività eċċessiva għat-tetracyclines.

Ghandha tinghata attenzjoni biex jiġi evitat il-kuntatt mal-prodott meta jiġi miżjud ma' l-ghalf kif ukoll matul l-ġhota ta' l-ghalf bil-medicina lill-annimali.

Miżuri adegwati għandhom jittiehdu biex jiġi evitat it-tixrid tat-trab meta jiġi miżjud il-prodott ma' l-ghalf.

Hu rakkomandat li tuża maskra mhux tat-trab (skond regolament EN140FFP1), ingwanti, libsa tax-xogħol u nuċċalijiet approvati tas-sigurtà .

Evita kuntatt mal-ġilda u ma' l-ghajnejn. Jekk dan isehh, hu rakkomandat li tahsel iż-żona b'hafna ilma.

Tpejjipx, tikelx u l-anqas tixrob meta tkun qed timmanigġja l-prodott.

Jekk jidhru sintomi wara l-esponiment bħala eruzzjoni tal-ġilda, għandu jiġi kkonsultat tabib u dawn it-twissijiet jintwerewlu. Infjammazzjoni tal-wieċċ, tax-xufftejn u ta' l-ghajnejn jew diffikultà respiratorja, huma sinjali iktar severi li jeħtieġu attenzjoni medika urgenti.

4.6. Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Reazzjonijiet allergiċi u s-sensittività għad-dawl jistgħu jidhru, bħalma jiġri bit-tetracyclines kollha. Bidliet diġestivi minn disbijosi intestinali għandhom mnejn jidhru f'trattamenti fuq firxa twila hafna ta' żmien.

4.7. Użu fit-Tqala, fi żmien il-halib u meta jbidu l-bajd

L-użu tiegħu mhux rakkomandat matul it-tqala u jew fi żmien il-halib.

4.8. Effetti fuq prodotti mediċinali oħra jew effetti oħra

L-assorbiment ta' doxycycline jista' jtnaqqas fil-preżenza ta' kwantitajiet għoljin ta' Ca, Fe, Mg jew Al fid-dieta. Tagħtix flimkien ma' antacids, kaolin u preparazzjonijiet tal-hadid. Tagħtix flimkien ma' antibijotiċi batteriċidjali, bħal beta-lactames.

4.9. Doża rakkomandata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Biex jintuża ma' l-ghalf.

Id-doża rakkomandata hi ta' 10 mg ta' doxycycline/kg ta' piż tal-ġisem/kuljum (ekwivalenti għal 1 g ta' Doxyprex/10 kg ta' p.ġ.) għal 7 ijiem konsekuttivi. Għal qżieq li jikkonsmaw kuljum 40 g ta' għalf/kg p.ġ/kuljum, din id-doża tikkorrispondi għal 250 mg ta' doxycycline għal kull kilogramm ta' għalf, li tagħti rata ta' inkorporazzjoni ta' 2.5 kg/Tunnellata. Il-konsum ta' l-ghalf ser ikun jiddependi fuq il-kundizzjoni klinika ta' l-annimal. Biex tikseb dożaġġ korrett, il-koncentrazzjoni ta' l-aġent kontra l-mikrobi għandu jkun aġġustat billi jiġi kkunsidrat il-konsum ta' kuljum ta' l-ghalf fil-bidu tat-trattament.

Il-kalkulazzjoni li ġejja tista' tintuża biex tikkalkula d-dożaġġ:

$1 \text{ mg ta' Doxyprex/kg ta' għalf} = 10 \text{ mg ta' doxycycline/kg p.ġ.} \times 10 \times \text{piż tal-ġisem (kg)/Konsum ta' kuljum ta' l-ghalf (kg)}$

Struzzjonijiet tat-taħlit:

It-taħlita għal-lest hi intenzjonata biss biex tkun miżjuda mal-ghalf bil-medicina li jkun imfarrak.

L-ghalf shih li ġej għal qżieq jista' jintuża għall-manifattura ta' għalf bil-medicina:

Għalf tal-bidu għal qżieq zghar I (għalf shih sa madwar 20 kg ta' piż tal-ġisem)

Għalf tal-bidu għal qżieq zghar II (għalf shih sa madwar 35 kg ta' piż tal-ġisem)

Għalf shih għas-simna tal-qżieq sa madwar 50 kg ta' piż tal-ġisem

Għalf shih għas-simna tal-qżieq ta' madwar 50 kg ta' piż tal-gisem

Għalf shih għas-simna tal-qżieq ta' madwar 35 kg ta' piż tal-gisem

Ribbon mixer orizzontali għandu jintuża biex iżied il-prodott go l-għalf. Hu rakkomandat li parti wahda ta' Doxyprex l-ewwel tithallat ma' parti wahda ta' l-għalf, segwita mill-bqija ta' l-għalf, u mbagħad thallat kolloxx tajjeb. L-għalf bil-medicina jista' mbagħad jitfarrak. Il-kundizzjonijiet ta' l-ikel imnixxef u ppreparat minn qabel jinvolvu li l-ingredjenti jkunu pre-kundizzjonati bil-fwar f'temperatura ta' 55-65°C u umdità ta' 10%. Qabel jitfarrak, it-tiq m'għandux jilhaq temperatura oghla minn 55°C.

4.10. Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti) jekk ikun hemm bżonn

L-ebda sintomi ta' intolleranza għall-ispeċjalità ma kienu osservati fl-istudji li saru li fihom l-għalf bil-medicina b'600 ppm (2.4 darbiet tad-doża rakkomandata) ingħata lill-annimali ta' 20-30 kg matul id-doppju tal-perijodu rakkomandat.

4.11. Perjodu ta' Tiżmim

Laħam u l-ġewwieni ta' l-annimali: 7 ijiem

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp Farmako-terapewtiku: Antibatterjali għall-użu sistemiku - Tetracyclines, Kodici ATC veterinarja: QJ01AA02.

5.1. Kwalitajiet Farmakodinamiċi

Doxycycline hu antibijotiku *broad spectrum* b'attività batterjostatika li taġixxi billi tinterferixxi fuq is-sintesi tal-proteini batterjali ta' l-ispeċi sensittiva.

Doxycycline hu tetracycline semi-sintetiku li jinkiseb minn oxytetracycline li jaġixxi fuq is-sotto-unità batterjali tar-ribosom 30S f'unjoni reversibbli, billi jimblokka t-twaħhil ta' aminoacyl-tRNA (*transference RNA*) mal-kumpless mRNA/ribosom, u jevita ż-żieda ta' *amino acids* godda mal-katina tal-peptide li tkun qed tikber u għalhekk, jinterferixxi fuq il-proċess tas-sintesi tal-proteina.

Hu attiv kontra:

Pasteurella multocida u *Bordetella bronchiseptica*

“Fi Spanja matul l-2001, is-sensittività *in vitro* għal doxycycline kienet stabbilita kontra razez ta' batterji tal-qżieq ta' *Pasteurella multocida* u *Bordetella bronchiseptica* li rriżultat f'valuri MIC₉₀ ta' 0.795 µg/ml u 0.053 µg/ml rispettivament.”

Skond ir-regolament tal-Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), organiżmi li mhumex *streptococci* b'valuri MIC ta' ≤ 4 µg/ml huma kkunsidrati li huma sensittivi, f'valuri intermedji ta' 8 µg/ml, u valuri MIC ta' ≥ 16 rezistenti għal doxycycline.

Jeżistu mill-inqas żewġ mekkaniżmi ta' rezistenza għat-tetracyclines. L-iktar mekkaniżmu importanti hu minhabba it-tnaqqis ta' l-akkumulazzjoni ċellulari tal-medicina. Dan jiġri minhabba l-holqien ta' rotta ta' l-eliminazzjoni bl-ippumpjar ta' sustanza anti-batterika jew minhabba bidla fis-sistema tat-trasport, li tirriżulta fil-qabda ta' tetracycline li tiddependi fuq l-enerġija fin-naha ta' barra taċ-ċellula. Il-bidla fis-sistema tat-trasport tiġi prodotta mill-proteini *inducible* li huma kkodifikati fil-plasmids u transposons. Il-mekkanizmu l-iehor jidher permezz ta' tnaqqis fl-affinità tar-ribosom għall-kumpless Tetracycline-Mg²⁺ minhabba l-mutazzjonijiet fil-kromosoma. Reżistenza inkroċjata hi frekwenti bejn tetracyclines.

5.2 Taghrif Farmakokinetiċi

L-assorbiment wara l-ghoti mill-halq u ġol-muskoli juri bijodisponibilità għolja. Wara l-ghoti mill-halq, fil-biċċa l-kbira ta' l-ispeċi, jintlahqu valuri oghla minn 70%.

L-ikel jista' jimmodifika xi ftit il-bijodisponibilità orali ta' doxycycline.

Doxycycline hu ddistribwit hafna ġo l-organizmu minhabba l-karatteristiċi fiżiko-kimiċi tiegħu, sakemm ikun jinhall hafna fil-lipidi. Jilhaq tessut li jkun irrigat tajjeb u dak periferali. Hu kkonċentrat fil-fwied, fil-kliewi, fl-ghadam u fl-imsaren; fil-każ ta' dan ta' l-ahhar, dan jiġri minhabba ċiklu enteroepatiku. Il-konċentrazzjonijiet li jintlahqu fil-pulmuni jkunu dejjem oghla minn dawk fil-plażma. Konċentrazzjonijiet terapewtiċi kienu osservati fil-*watery humor*, fil-mijokardju, fit-tessut riproduttiv, fil-moħħ u u fil-glandola mammarja. It-twaħħil ma' proteini plażmatiċi hu ta' madwar 90-92%. 40% tal-medicina ikun metabolat u fil-biċċa l-kbira tiegħu jitneħħa ma' l-ippurgar (rotta biljari u intestinali), l-iktar bhala konjugati mikrobijologikament inattivi.

Qżieqeż (wara l-ftim)

Il-bijodisponibilità orali ta' doxycycline tvarja bejn il-valuri ta' 50 u 60%. Ġaladarba tkun assorbita, il-medicina teħel f'percentwali għoli hafna (93%) mal-proteini plażmatiċi.

Minhabba l-proprjetajiet lipofiliċi tiegħu, doxycycline jiġi ddistribwit faċilment fit-tessut ta' l-animall, u juri volumi tad-distribuzzjoni ta' 0.53 l/kg. Il-metabolizmu tiegħu fil-fwied hu baxx, u juri traċċi ta' xi metaboliti fil-livell tal-kliewi. It-tneħħija tiegħu ssir permezz tal-mukuża intestinali, u fi grad iktar baxx, permezz tat-tneħħija minn ġol-bila, li tirriżulta f'valuri tat-tneħħija plażmatika ta' 1.7 ml/min/kg.

Wara l-ghoti ta' doża wahda, is- C_{max} kienet ta' 1.70 µg/ml b' T_{max} ta' 6 sigħat. L-ghoti tal-prodott skond il-pożoloġija rakkomandata tirriżultata f'konċentrazzjoni plażmatika massima fl-istat fiss ta' 2.0 ± 0.4 µg/ml. Wara li l-medicina titwaqqaf, il-*half-life* tal-faży terminali hi ta' 6 sigħat. Hi primarjament eliminata minn ġol-musrana ż-żghira, u hu maħsub li dan hu ta' vantaġġ fir-rigward tal-bqija tat-tetracyclines, sakemm ma tkunx akkumulata fl-organizmu meta l-funzjoni tal-kliewi tonqos, għax din mhijiex ir-rotta ewlenija ta' l-eliminazzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1. Lista ta' ingredjenti

Liquid sorbitol, non-crystallising

Liquid paraffin

Semolinea (*iddikjarata fuq it-tikketta bhala carrier*)

6.2. Inkompabilitajiet

Taghtix ma sustanzi ossidanti.

6.3. Żmien ta' kemm il-prodott idum tajjeb

Żmien li l-prodott medicinali veterinarju jista' jinżamm fuq l-ixkaffa ippakkjat għall-bejgħ: 3 snin.

Żmien li l-prodott jibqa' tajjeb wara li jkun tneħħa mill-ewwel ippakkjar: 3 xhur.

Żmien li l-prodott jibqa' tajjeb wara li jiġi miżjud ma' l-ikel imnixxef u ppreparat minn qabel: 3 xhur.

Wara li jinfetah għall-ewwel darba, zomm il-pakkett magħluq tajjeb. Ahżen f'post xott.

6.4 Taghrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Ahżen f'temperaturi anqas minn 30 °C.

6.5. In-natura u l-ghamla ta' l-ewwel ippakkjar

Kontenituri ta' 1 kg, 5 kg, 20 kg u 25 kg.

Boroż *thermosealed* ta' rita kumplessa maghmula minn saff estern tal-polyester, saff intermedju ta' l-aluminju u saff intern tal-polyethylene li jmiss mal-prodott.

Fil-preżentazzjonijiet tal-5 kg, 20 kg u 25 kg, il-boroż fihom saff addizzjonali intermedju tan-nylon.

L-gheluq hu permezz ta' *thermosealing*.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistghu jitpoġġew fis-suq

6.6. Prekawzzjonijiet speċjali ghar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użata jew materjal iehor ghar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Mediċina veterinarja li ma gietx użata jew prodotti ohra li ntużaw għal din il-mediċina għandhom jintremew skond kif titlob il-liġi tal-pajjiż.

7. L-ENTITÀ LI GħANDHA L-AWTORIZZAZZJONI TAL-KUMMERĊ

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spanja

Tel: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

e-mail: invesa@invesagroup.com

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-KUMMERĊ/ NUMRU TAL-PROCEDURA MRP

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

04/02/04

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA DIN IL-KITBA

{<JJ/XX/SSSS>}

PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISTA, U/JEW UŻU

Mhux applikabbli.

TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF FIL-PAKKETT

FULJETT TA' TAGHRIF FIL-PAKKETT

Doxyprex 100 mg/g Tahlita għall-Lest

- 1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAS-SID TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-KUMMERĊ, U L-ISEM U L-INDIRIZZ TAS-SID TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI LI JHALLI L-KONSENJA TMUR FIS-SUQ , JEKK DIFFERENTI**

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

- 2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU**

Doxyprex 100 mg/g tahlita għall-lest

- 3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA**

Doxyprex hu fornut fi granuli sofor li fihom 100 mg ta' bażi ta' doxycycline bħala hyclate f'kull gramma ta' prodott. Semoline jintuża bħala *carrier*.

- 4. INDIKAZZJONI(JIET)**

Għat-trattament u l-prevenzjoni ta' marda respiratorja tal-qżieqż ikkawżata minn *Pasteurella multocida* u *Bordetella bronchiseptica*, suxxettibbli għal doxycycline, meta l-marda tkun iddijanjustikata fil-merħla.

- 5. KUNTRADIZZJONIJIET**

Taghtix lill-annimali b'sensittività eċċessiva għal tetracyclines.
Taghtix lill-annimali bi hsara fil-fwied.

- 6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA**

Reazzjonijiet allergiċi u s-sensittività għad-dawl jistgħu jidhru, bħalma jġri bit-tetracyclines kollha. Bidliet diġestivi minn disbijosi intestinali għandhom mnejn jidhru f'trattamenti fuq firxa twila hafna ta' żmien.
Jekk tinnota xi effetti serji jew effetti oħra mhux msemmija f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

- 7. SPEĊJI LI GĦALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT**

Qżieqż (wara l-ftim)

- 8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊJE, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI**

Biex jintuża ma' l-għalf.

Id-doża rakkomandata hi ta' 10 mg ta' doxycycline/kg ta' piż tal-ġisem/kuljum (ekwivalenti għal 1 g ta' Doxyprex/10 kg ta' p.ġ.) għal 7 ijiem konsekuttivi. Għal qżieq li jikkonsmaw kuljum 40 g ta' għalf/kg p.ġ./kuljum, din id-doża tikkorrispondi għal 250 mg ta' doxycycline għal kull kilogramm ta' għalf, li tagħti rata ta' inkorporazzjoni ta' 2.5 kg/Tunnellata.

Il-konsum ta' l-għalf ser ikun jiddependi fuq il-kundizzjoni klinika ta' l-animall. Biex tikseb dożaġġ korrett, il-koncentrazzjoni ta' l-aġent kontra l-mikrobi għandu jkun aġġustat billi jiġi kkunsidrat il-konsum ta' kuljum ta' l-għalf fil-bidu tat-trattament.

Il-kalkulazzjoni li ġejja tista' tintuża biex tikkalkula d-dożaġġ:

1 mg ta' Doxyprex/kg ta' għalf = 10 mg ta' doxycycline/kg p.ġ. x 10 x piż tal-ġisem (kg)/Konsum ta' kuljum ta' l-għalf (kg)

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Struzzjonijiet tat-taħlit:

It-taħlita għal-lest hi intenzjonata biss biex tkun miżjuda mal-għalf bil-medicina li jkun imfarrak. L-għalf shih li ġej għal qżieq jista' jintuża għall-manifattura ta' għalf bil-medicina:

Għalf tal-bidu għal qżieq zghar I (għalf shih sa madwar 20 kg ta' piż tal-ġisem)

Għalf tal-bidu għal qżieq zghar II (għalf shih sa madwar 35 kg ta' piż tal-ġisem)

Għalf shih għas-simna tal-qżieq sa madwar 50 kg ta' piż tal-ġisem

Għalf shih għas-simna tal-qżieq ta' madwar 50 kg ta' piż tal-ġisem

Għalf shih għas-simna tal-qżieq ta' madwar 35 kg ta' piż tal-ġisem

Ribbon mixer orizzontali għandu jintuża biex iżied il-prodott go l-għalf. Hu rakkomandat li parti waħda ta' Doxyprex l-ewwel tithallat ma' parti waħda ta' l-għalf, segwita mill-bqija ta' l-għalf, u mbagħad thallat kolloxx tajjeb. L-għalf bil-medicina jista' mbagħad jitfarrak. Il-kundizzjonijiet ta' l-ikel immixxef u ppreparat minn qabel jinvolu li l-ingredjenti jkunu pre-kundizzjonati bil-fwar f'temperatura ta' 55-65°C u umdità ta' 10%. Qabel jitfarrak, it-tiq m'għandux jilhaq temperatura oghla minn 55°C.

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Laħam u l-ġewwieni ta' l-animalli: 7 ijiem

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Aħżen f'temperaturi anqas minn 30 °C.

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, żomm il-pakkett magħluq tajjeb. Aħżen f'post xott.

JIS {xahar/sena}

Tużax wara d-data tal-iskadenza.

Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott wara li jinfetħ l-ewwel pakkett għall-ewwel darba: 3 xhur.

Iż-żmien ta' kemm idum tajjeb wara li jiġi miżjud go għalf immixxef u ppreparat minn qabel: 3 xhur.

12. TWISSIJIET SPEĊJALI

Minhabba l-varjabilità fis-suxxettibbilità tal-batterji għal doxycycline, l-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq il-kampjuni batterjoloġiċi u fuq it-testijiet tas-sensittività, jew fuq esperjenza riċenti fir-razzett, u għandhom jiġu kkunsidrati l-*policies* uffċjali u lokali kontra l-mikrobi.

L-assorbiment ta' doxycycline jista' jitnaqqas fil-preżenza ta' kwantitajiet għolja ta' Ca, Fe, Mg jew Al fid-dieta. Tagħtihx flimkien ma' antacids, kaolin u preparazzjonijiet tal-hadid.
Tagħtix flimkien ma' antibijotiċi batteriċidjali, bħal beta-lactames.
Tagħtix ma sustanzi li jossidaw.

It-tehid ta' għalf medikat mill-annimali jista' jinbidel bħala konsegwenza ta' mard. F'każ ta' tehid insuffiċjenti ta' għalf, l-annimali għandhom jiġu ttrattati b'mod parenterali.

Evita l-immaniġġjar tal-prodott jekk teżisti sensittività eċċessiva għat-tetracyclines.

Għandha tingħata attenzjoni biex jiġi evitat il-kuntatt mal-prodott meta jiġi miżjud ma' l-għalf kif ukoll matul l-ġholi ta' l-għalf bil-medicina lill-annimali.

Evita kuntatt mal-ġilda u ma' l-għajnejn. Jekk dan iseħh, hu rakkomandat li tahsel iż-żona b'ħafna ilma.

Tpejjipx, tikelx u l-anqas tixrob meta tkun qed timmaniġġja l-prodott.

Miżuri adegwati għandhom jittiehdu biex jiġi evitat it-tixrid tat-trab meta jiġi miżjud il-prodott ma' l-għalf.

Hu rakkomandat li tuża maskra mhux tat-trab (skond regolament EN140FFP1), ingwanti, libsa tax-xogħol u nuċċalijiet approvati tas-sigurtà.

Jekk jidhru sintomi wara l-esponiment bħala eruzzjoni tal-ġilda, għandu jiġi kkonsultat tabib u dawn it-twissijiet jintwerewlu. Infjammazzjoni tal-wieċċ, tax-xufftejn u ta' l-għajnejn jew diffikultà respiratorja, huma sinjali iktar severi li jehtieġu attenzjoni medika urgenti.

Mhux rakkomandat l-użu tiegħu f'annimali tqal u matul il-perijodu tat-treddigh.

13. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻATA JEW MATERJAL IEHOR GħAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Prodotti mediċinali veterinarji jew skart minn dan il-prodott mediċinali veterinarju li ma ġewx użati għandhom jintremew skond kif titlob il-liġi tal-pajjiż.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT INFORMATTIV FIL-PAKKETT

{<JJ/XX/SSSS>}

15. TAGHRIF IEHOR

Sabiex jingħata biss bi preskrizzjoni veterinarja.

DAQS TAL-PAKKETT

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
DETTALJI LI GHANDHOM JIDHRU FUQ L-IPPAKKJAR EWLIENI**

{NATURA/TIP}

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Doxyprex 100 mg/g Tahlita għall-lest

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

Doxyprex hu fornut fi granuli sofor li fihom 100 mg ta' bażi ta' doxycycline bħala hyclate f'kull gramma ta' prodott. Semoline jintuża bħala *carrier*.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ikel imħallat mal-medicina għal-lest

4. DAQS TAL-PAKKETT

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. SPEĊI GĦAL X'HIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Qżieqez (wara l-ftim)

6. INDIKAZZJONI(JIET)

Għat-trattament u l-prevenzjoni ta' marda respiratorja tal-qżieqez ikkawżata minn *Pasteurella multocida* u *Bordetella bronchiseptica*, suxxettibbli għal doxycycline, meta l-marda tkun iddijanjustikata fil-merħla.

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Biex jintuża ma' l-għalf.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

Laħam u l-ġewwieni ta' l-annimali: 7 ijiem.

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

Minhabba l-varjabbilità fis-suxxettibbilità tal-batterji għal doxycycline, l-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq il-kampjuni batterjoloġiċi u fuq it-testijiet tas-sensittività, jew fuq esperjenza riċenti fir-razzett, u għandhom jiġu kkunsidrati l-policijs uffiċjali u lokali kontra l-mikrobi.

L-assorbiment ta' doxycycline jista' jitnaqqas fil-preżenza ta' kwantitajiet għoljin ta' Ca, Fe, Mg jew Al fid-dieta. Taghtix flimkien ma' antacids, kaolin u preparazzjonijiet tal-hadid.
Taghtix flimkien ma' antibijotiċi batteriċidjali, bħal beta-lactames.
Taghtix ma' sustanzi li jossidaw.

It-teħid ta' għalf medikat mill-annimali jista' jinbidel bħala konsegwenza ta' mard. F'każ ta' teħid insuffiċjenti ta' għalf, l-annimali għandhom jiġu ttrattati b'mod parenterali.

Evita l-immaniġġjar tal-prodott jekk teżisti sensittività eċċessiva għat-tetracyclines.

Għandha tingħata attenzjoni biex jiġi evitat il-kuntatt mal-prodott meta jiġi miżjud ma' l-għalf kif ukoll matul l-għoti ta' l-għalf bil-medicina lill-annimali.

Evita kuntatt mal-gilda u ma' l-għajnejn. Jekk dan isehh, hu rakkomandat li tahsel iż-żona b'ħafna ilma.

Tpejjipx, tikoxx u tixroxx meta tkun qed timmanigġja l-prodott.

Miżuri adegwati għandhom jittiehdu biex jiġi evitat it-tixrid tat-trab meta l-prodott jiġi miżjud mal-għalf.

Hu rakkomandat li tuża maskra mhux tat-trab (skond regolament EN140FFP1), ingwanti, libsa tax-xogħol u nuċċalijiet approvati tas-sigurtà.

Jekk jidhru sintomi wara l-esponiment bħala eruzzjoni tal-gilda, għandu jiġi kkonsultat tabib u dawn it-twissijiet jintwerewlu. Infjammazzjoni tal-wieċċ, tax-xufftejn u ta' l-għajnejn jew diffikultà respiratorja, huma sinjali iktar severi li jeħtieġu attenzjoni medika urgenti.

Mhux rakkomandat l-użu tiegħu f'annimali tqal u matul il-perijodi tat-treddigh.

10. DATA TA' SKADENZA

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GħANDU JINHAŻEN

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhri mit-tfal.

Ahžen f'temperaturi anqas minn 30 °C.

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, żomm il-pakkett magħluq tajjeb. Ahžen f'post xott.

JIS {xahar/sena}

Tużax wara d-data ta' l-iskadenza.

Żmien li l-prodott jibqa' tajjeb wara li jkun tneħħa mill-ewwel ippakkjar: 3 xhur.

Żmien li l-prodott jibqa' tajjeb wara li jiġi miżjud ma' ikel immixxef u ppreparat minn qabel: 3 xhur.

**12. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI
JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ**

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju jew skart prodott minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skond kif titlob il-liġi tal-pajjiż.

**13. IL-KLIEM "GHAL TRATTAMENT TA' L-ANIMALI BISS" U KONDIZZJONIJIET
JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVISTA U L-UŻU, jekk applikabbli**

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAS-SID TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-KUMMERĊ

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

16. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-KUMMERĊ

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott: {numru}