

PRÍLOHA I

**NÁZOV, LIEKOVÁ FORMA, SILA LIEKOV, DRUHY ZVIERAT, SPÔSOB PODÁVANIA A
DRŽITEĽ POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH**

Členský štát	Uchádzač alebo držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov lieku	Lieková forma	Sila	Druh zvierat'a	Dávkovanie a spôsob podávania	Odporúčaná dávka
Belgicko, Česká republika, Francúzsko, Grécko, Holandsko, Nemecko, Poľsko, Portugalsko, Slovensko, Španielsko a Taliansko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Španielsko)	DOXYPREX	Premix	100 mg/g	Ošípané (po odstavení)	Podáva sa v krmive	10 mg/kg telesnej hmotnosti

PRÍLOHA II
ODBORNÉ ZÁVERY

ODBORNÉ ZÁVERY

1. Úvod a podkladové informácie

Doxyprex 100 mg premix je balený v 5 kg, 20 kg a 25 kg termoizolovaných vreciach obsahujúcich 100 mg/g doxycyklinovej bázy vo forme hyklátu. V Španielsku bol tento produkt schválený na liečbu respiračného ochorenia v prípade ošipaných, zapríčineného baktériami *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* a *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Toto je tiež indikácia, v súvislosti s ktorou bola podaná žiadosť na začiatku postupu vzájomného uznávania. Po rozpravách v Koordinačnej skupine pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy veterinárnych liekov bola navrhnutá indikácia počas postupu vzájomného uznávania zmenená na: „Na liečbu respiračného ochorenia v prípade ošipaných, zapríčineného baktériami *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* a *Mycoplasma hyopneumoniae* citlivými na doxycyklín.“

30. mája 2006 Nemecko oznámilo agentúre EMEA, že Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy veterinárnych liekov nedosiahla dohodu týkajúcu sa tohto produktu. Na základe článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES v znení zmien a doplnkov bola táto záležitosť predložená výboru CVMP.

Dôvod bol ten, že kompetentný štátny orgán v Nemecku usúdil, že tento veterinárny liek by mohol predstavovať potenciálne závažné riziko pre zdravie zvierat, pretože účinnosť nebola v dokumentácii dostatočne doložená.

Výbor CVMP na svojom zasadnutí v dňoch 21. až 22. júna 2006 začal konanie podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES v znení zmien a doplnkov týkajúce sa produktu Doxyprex 100 mg premix. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby odôvodnil indikáciu a dávkovanie, ako bolo uvedené počas rozpravy v rámci nedávneho postupu vzájomného uznávania. Odpovede boli predložené agentúre EMEA 19. decembra 2006.

2. Rozprava

V úvode k odpovediam uchádzač poskytol zdôvodnenie predloženia tejto žiadosti na základe „osvedčeného používania“. V EÚ sú produkty premixov pre ošipané na báze doxycyklinu v odporúčanej dávke 10 mg/kg raz denne počas 5 dní schválené od roku 1985. V EÚ sú tiež dostupné podobné produkty s dĺžkou liečby 8 alebo 10 dní.

V prílohe I k smernici 2001/82/ES v znení smernice 2004/28/ES sa uvádza, že zvláštny význam majú postmarketingové skúsenosti s ďalšími produktmi obsahujúcimi rovnaké zložky a uchádzači by mali klásť na túto otázku mimoriadny dôraz. Výbor CVMP preto usúdil, že uvedené hlásenia poskytujú priaznivý dôkaz o bezpečnosti a účinnosti doxycyklinu všeobecne, ale aj o špecifickom konečnom prípravku, ktorý je na trhu v Španielsku.

1. Pivotalná klinická skúška skúmajúca doxycyklín 10 % premix

Diskutovalo sa o výbere pozitívnych kontrolných produktov a o použitom dávkovacom režime:

Uchádzač vysvetlil, že jeho výber pozitívnych kontrol v pivotnej terénnej skúške nebol určený na porovnanie jeho produktu s produktom, ktorý sa používal v rovnakom navrhnutom dávkovaní v rámci Spoločenstva najmenej 10 rokov. V skutočnosti boli vybrané dve pozitívne kontroly, pretože v tom čase neboli v Španielsku dostupné žiadne referenčné produkty premixov na báze doxycyklinu. Pozitívne kontrolné produkty boli vybrané preto, že to boli tiež liečivé premixy indikované na použitie v prípade ošipaných, ktoré obsahovali jedinou účinnú látku so širokospektrálnym účinkom vrátane účinku na organizmy, ktoré spôsobujú navrhnuté indikácie. Uchádzač vysvetlil voľbu dávky.

Hoci výber pozitívnych kontrol by nebol prijateľný, keby bol určený podľa súčasných noriem, výbor CVMP dospel k záveru, že uchádzač túto skutočnosť zdôvodnil tak, že v tom čase nebol schválený žiadny premix na báze doxycyklinu pre navrhnuté indikácie. Uchádzač má opodstatnené racionálne dôvody pre výber produktov použitých ako pozitívne kontroly. Okrem toho bola použitá aj negatívna kontrola. Za predpokladu, že štatistická analýza je zodpovedajúca, na základe tohto rozvrhu štúdie možno dospieť k záveru, že aktuálna finálna formulácia preukázala terénnu účinnosť v porovnaní s negatívnou kontrolnou skupinou, pričom viedla prinajmenšom k takým dobrým výsledkom ako porovnávaci produkt TM550 (oxytetracyklín).

Pokiaľ ide o vyššie uvedenú štúdiu, neboli predložené žiadne štúdie na potvrdenie dávky, a preto je dôležité, aby poskytnuté odkazy predstavovali priamy dôkaz o terénnej účinnosti produktu.

Uchádzač v odpovedi na otázku výboru CVMP nehovoril o dvoch dávkach (200 ppm a 300 ppm) Doxyprexu použitého v klinickej skúške, ani ich neodôvodnil. Uchádzač však počas postupu vzájomného uznávania vysvetlil, že pokiaľ ide o mieru inkorporácie doxycyklinu do krmiva použitého v klinickej skúške, treba vziať do úvahy variabilitu, ktorá by sa mohla zistiť v teréne vzhľadom na telesnú hmotnosť ošipáných a na spotrebu krmiva. Hlavným cieľom bolo pokúsiť sa zabezpečiť príjem navrhutej dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Zistilo sa, že počas prvých dní liečby sa inkorporácia do krmiva v dávke 300 ppm priblížila najviac k odporúčanej dávke, avšak so zvýšením spotreby krmiva sa to dosiahlo pri dávke 200 ppm. Toto odôvodnenie sa považovalo za prijateľné, avšak treba upraviť časť v Súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúcu sa dávkovania tak, aby lepšie odzrkadľovala použitie, ktoré navrhol a dokumentoval uchádzač. Menší dôraz by sa mal klásť na štandardnú inkorporáciu pri dávke 250 ppm vo vzťahu k „normálnej“ spotrebe krmiva. Tiež by sa malo uviesť, že miera inkorporácie má byť založená na priemernej spotrebe krmiva v čase začatia liečby.

Smernica CVMP/627/01 a smernica o dobrej klinickej praxi uvádza, že ak je to možné, reakcia na liečbu sa musí zakladať na klinických a mikrobiologických kritériách. Treba odôvodniť nedostatočný dôkaz o uzdravení z bakteriálnej infekcie, čo môže ovplyvniť znenie indikácie.

Uchádzač predložil odborné hlásenie o komplexe respiračného ochorenia v prípade ošipáných a tiež poukázal na to, že uvedená smernica v čase štúdie alebo prvého predloženia španielskemu orgánu ešte nebola v platnosti. Prítomnosť *P. multocida* a *B. bronchiseptica* v pivotnej klinickej skúške bola v prípade chorých ošipáných jasne preukázaná, avšak po liečbe neboli odobraté vzorky na preukázanie uzdravenia z bakteriálnej infekcie. Uchádzač to odôvodňuje tak, že prítomnosť *M. hyopneumoniae* nebola určená bakteriologickými metódami, pretože v tom čase bolo ťažké uskutočniť izoláciu. Takáto prítomnosť sa predpokladala. Uchádzač poskytol dôkaz o účinnosti účinnej látky, doxycyklinu, proti *M. hyopneumoniae* v prípade ošipáných na základe publikovanej literatúry a na základe štúdií o minimálnej inhibičnej koncentrácii. To sú všetky odkazy predložené spolu s pôvodnou žiadosťou.

Poľnohospodárske podniky boli vybraté, ak mali najmenej 20 % ošipáných s klinickými príznakmi respiračného ochorenia. Z aktuálnych skupín skúmaných ošipáných všetky preukazovali klinické príznaky. Ku klinickým parametrom patrilo „čas do klinického uzdravenia“ a „celkové klinické uzdravenie“. Hodnotili sa relapsy. V praktickej situácii sa premix zvyčajne podáva v krmive ošipánym, ktoré majú klinické príznaky a inkontaktným ošipánym, a preto táto účinná látka slúži na kontrolu klinických príznakov ochorenia. V tejto terénnej štúdii okrem toho nebola stanovená účinnosť proti *M. hyopneumoniae*, pretože prítomnosť tohto mikróbu nebola preukázaná.

Výbor CVMP usúdil, že skutočnosť, že po liečbe neboli odobraté žiadne bakteriologické vzorky, znamená, že uzdravenie z bakteriálnej infekcie sa nedá predpokladať ani nárokovať.

Z týchto dôvodov sa adekvátna indikácia navrhuje nasledovne:

„Na liečbu a prevenciu respiračného ochorenia v prípade ošipáných, zapríčineného baktériami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými na doxycyklín, ak bolo toto ochorenie diagnostikované v stáde.“

Výbor súhlasil s tým, aby v časti 4.5 boli zahrnuté všetky odporúčania týkajúce sa opatrného používania produktu. V dôsledku variability v citlivosti baktérií na doxycyklín používanie tohto produktu má byť založené na odobratí bakteriologických vzoriek a na testovaní citlivosti alebo na súčasných skúsenostiach v poľnohospodárskom podniku.

Úpravy majú byť tiež vložené do časti Súhrn charakteristických vlastností týkajúcej sa farmakokinetiky a pôvodu hodnôt minimálnej inhibičnej koncentrácie zahrnutých do tejto časti.

Uchádzač obširne hovoril o štatistických analýzach, ktoré sa uskutočnili pre pivotnú skúšku. Počas postupu vzájomného uznávania bolo preskúmané toto štatistické vyhodnotenie, pričom sa zistilo, že nie je primerané. Uchádzač preto uskutočnil ďalšie štatistické vyhodnotenie pomocou pôvodnej databázy. Uchádzač sa domnieval, že toto hodnotenie viac zodpovedá smernici EMEA/CVMP/816/00, pričom získal väčší klinický význam. Nový primárny parameter bol definovaný ako **čas do klinického uzdravenia**, t. j. čas do neprítomnosti klinických príznakov.

Nové sekundárne parametre boli definované ako **percento klinicky uzdravených ošípaných na 7. deň, relaps a miera mortality. Globálne hodnotenia boli opodstatnené, pretože ich zahŕňa štatistická smernica.**

Pokiaľ ide o **čas do klinického uzdravenia**, skupiny, ktoré dostávali Doxyprex v dávke 200 ppm a 300 ppm, boli uzdravené na 3,2. deň, resp. na 3,33. deň v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala TM550 a ktorá dosiahla uzdravenie na 8,2. deň, so skupinou, ktorá dostávala Stabox a ktorá dosiahla uzdravenie na 11,75. deň a s kontrolnou skupinou, ktorá dosiahla uzdravenie na 13,67. deň. Na základe analýzy dva ku dvom sa obidve skupiny, ktoré dostávali Doxyprex, uzdravili významne rýchlejšie ako negatívne a pozitívne kontrolné skupiny. **Čas do klinického uzdravenia** sa považoval za primárny parameter.

Výbor CVMP dospel k záveru, že rozvrh tejto pivotnej štúdie má podľa „súčasných“ požiadaviek dobrej klinickej praxe veľa nedostatkov. To je v súlade s kompetentným nemeckým štátnym orgánom (BVL) a so znaleckým posudkom. Avšak štúdia sa uskutočnila a vyhodnotila predtým, ako boli stanovené tieto požiadavky a uchádzač sa pokúsil o mnohé ďalšie analýzy pôvodných údajov, pričom zdôvodnil rôzne nedostatky. Hoci na prvý pohľad sa jednotlivé počty skúmaných ošípaných zdajú byť malé, uchádzač to odôvodnil veľkým rozdielom vo výsledkoch medzi skupinou, ktorá dostávala Doxyprex, a kontrolnými skupinami, pričom malý počet zvierat napriek tomu umožňuje dosiahnuť 80 % účinnosť, a preto by to malo byť prijateľné. Všetky tieto výsledky dokazujú jasné zlepšenie v prípade ošípaných liečených produktom Doxyprex, pričom sa nevyskytol žiadny relaps ani žiadne uhynutie v porovnaní s negatívnou kontrolou. Teda na záver, uchádzač skutočne vykonal niekoľko analýz na základe pôvodných údajov a zdá sa, že boli uskutočnené primerane.

Nedostatky pivotnej klinickej skúšky dokazujúcej účinnosť produktu pri liečbe infekcie spôsobenej baktériami *P. multocida* a *B. bronchiseptica* boli vykompenzované rozpravou o terénnych údajoch v odkazoch na uvedenú literatúru. Uchádzač prostredníctvom týchto odkazov preukázal, že produkt spĺňa kritériá osvedčeného používania.

Uchádzač v závere odôvodnil svoju žiadosť ako osvedčené používanie účinnej látky, doxycyklínu. Predložené odkazy podporili farmakodynamiku vrátane údajov minimálnej inhibičnej koncentrácie (starších ako 5 rokov) a farmakokinetiku účinnej látky, doxycyklínu. Okrem toho bola predložená farmakokinetická štúdia, v ktorej bol použitý konečný prípravok a viac aktualizovaných (2001) údajov minimálnej inhibičnej koncentrácie o respiračných patogénoch izolovaných z ošípaných v Španielsku. Uchádzač na podporu bezpečnosti produktu predložil štúdiu o tolerancii cieľových druhov a postmarketingové údaje o dohľade nad liekmi. Rezistencia bola v literatúre dostatočne vyčerpaná. Uchádzač uskutočnil pivotnú, kontrolovanú, randomizovanú terénnu skúšku s dvomi zameraniami použitím konečného prípravku na dokázanie účinnosti pri respiračnom ochorení zapríčinenom baktériami *P. multocida* a *B. bronchiseptica*. Predložené postmarketingové skúsenosti pozostávajú z:

1. Dohľadu nad liekmi – nebol hlásený žiadny návrat obávaných nežiaducich reakcií na liek ani nedostatočná účinnosť; a

2. Piatich znaleckých posudkov, ktoré napísali veterinárni lekári spolupracujúci s veľkými poľnohospodárskymi podnikmi chovajúcimi ošípané v Španielsku, pričom všetky posudky obsahujú pozitívne názory na používanie tohto produktu. Zo všetkých týchto informácií sa nedá zistiť významné potenciálne závažné riziko ohľadom bezpečnosti Doxyprexu pri liečbe alebo kontrole klinických príznakov respiračného ochorenia v prípade ošípaných, spôsobeného baktériami *P. multocida* a *B. bronchiseptica*.

2. K druhej klinickej štúdii Účinnosť doxycyklínu v krmive pri kontrole pneumónie zapríčinennej baktériami *P. multocida* a *Mycoplasma hyopneumoniae*

V tejto štúdii neboli prezentované žiadne štúdie na potvrdenie dávky, a preto bolo dôležité, aby poskytnuté odkazy predstavovali silný dôkaz o terénnej účinnosti produktu. Pulmodox je indikovaný na prevenciu klinického respiračného ochorenia a nie na liečbu.

Pokiaľ ide o stanovenie, že Doxyprex má podobnú biologickú dostupnosť ako produkt Pulmodox 5 % premix, uchádzač sa odvolal na informácie zo Súhrnu charakteristických vlastností lieku a na webovú stránku hevra.org. Bolo poukázané na to, že hoci existujú malé rozdiely v dávkovaní, priemerná a maximálna plazmatická koncentrácia v ustálenom stave sú podobné.

Existujú však rozdiely v odporúčanej dávke (12,5 mg/kg/deň v porovnaní s 10 mg/kg/deň) aj v dĺžke liečby (8 v porovnaní so 7 dňami).

Výbor CVMP na základe týchto informácií súhlasil s tým, že predložené odkazy nie sú vhodné ako **pivotný** dôkaz o klinickej účinnosti produktu Doxyprex pre navrhnutú indikáciu a dávkový režim pre *M. Hyopneumoniae*.

3. Závery a odporúčania

Výbor CVMP odporučil udeliť povolenie na uvedenie na trh pre Doxyprex 100 mg/g premix do liečivého krmiva pre ošípané pre nasledujúcu navrhnutú indikáciu z dôvodu pozitívneho rizika: bola preukázaná analýza prínosu a nebolo zistené žiadne potenciálne závažné riziko.

„Na liečbu a prevenciu respiračného ochorenia v prípade ošípaných, zapríčineného baktériami *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými na doxycyklín, ak bolo toto ochorenie diagnostikované v stáde.“

Riziko: analýza prínosu sa nemohla uskutočniť pre nedostatok pivotných dôkazov o klinickej účinnosti pre indikáciu *M. hyopneumoniae*. Preto sa odporúča odstrániť tento patogén z indikácií.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Doxyprex 100 mg/g Premix

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý gram obsahuje:

Účinná látka:

100 mg Doxycyklín hyklát

Pomocné látky:

Krupica q.s.

Kompletný zoznam pomocných látok vid' v sekcii 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Premix do liečivej krmnej zmesi

Doxyprex je dodávaný v žltých granuliach.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Cieľový druh

Prasiatka (odstavčatá)

4.2. Indikácie pre použitie so špecifikovaním cieľového druhu

Pre liečbu a prevenciu respiračných ochorení ošipaných spôsobených *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, citlivých na doxycyklín, keď bolo ochorenie diagnostikované v stáde.

4.3. Kontraindikácie

Nepodávať zvieratám s precitlivosťou na tetracyklíny.

Nepodávať zvieratám s hepatálnymi zmenami.

4.4. Osobitné upozornenia

Príjem liečivého krmiva zvieratami môže byť ovplyvnený v dôsledku ochorenia. V prípade nedostatočného príjmu krmiva je potrebné zvieratá liečiť parenterálne.

4.5. Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

V dôsledku kolísavosti citlivosti baktérií na doxycyklín musí byť použitie produktu založené na odbere bakteriologických vzoriek a skúške citlivosti, alebo nedávnych skúsenostiach na farme a je potrebné zohľadniť oficiálne a miestne antimikrobiálne predpisy.

Osobitné bezpečnostné opatrenia ktoré má urobiť osoba, podávajúca veterinárny liek zvieratám

Nemanipulujte s liekom pri precitlivenosti na tetracyklíny.

Narábajte s liekom opatrne a zabráňte kontaktu s ním počas miešania lieku do krmiva, ako aj počas podávania liečivého krmiva zvieratám.

Prijmite vhodné opatrenia na zabránenie prašenia počas miešania lieku do krmiva.

Používajte protiprachovú masku (v súlade s normou EN140FFP1), rukavice, pracovnú kombinézu a ochranné okuliare.

Zabráňte kontaktu s pokožkou a očami. V prípade kontaktu umyte pokožku a vypláchnite oči dostatočným množstvom čistej vody.

Nefajčite, nejedzte ani nepite počas manipulácie s liekom.

V prípade, že sa po kontakte s liekom objavia symptómy ako kožné vyrážky, konzultujte ich s lekárom a predložte mu túto písomnú informáciu pre používateľa. Zápal na tvári, na perách, zápal očí, alebo dýchacie ťažkosti sú ťažšími príznakmi, ktoré vyžadujú okamžité vyhľadanie lekárskej pomoci.

4.6. Nežiadúce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Ako pri všetkých tetracyklínoch, môže sa objaviť alergická alebo fotosenzitívna reakcia.

Pri prolongovanej liečbe sa môžu objaviť poruchy trávenia kvôli črevnej disbióze.

4.7. Použitie počas ťarchavosti, laktácie, znášky

Neodporúča sa použitie počas ťarchavosti a laktácie.

4.8. Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Absorpcia doxycyklinu sa môže znížiť v prípade prítomnosti vysokých množstiev Ca, Fe, Mg alebo Al v potrave. Nepodávať spolu s antacidmi, kaolínom a železitými prípravkami.

Nepodávať spolu s baktericídnymi antibiotikami ako betalaktámy.

4.9. Dávkovanie a spôsob podania lieku

Podávanie v krmive.

Odporúčaná dávka je 10 mg doxycyklinu/kg živej hmotnosti/deň (rovnajúca sa 1 g Doxyprexu/10 kg ž.h.) počas 7 za sebou nasledujúcich dní. Pre ošipané s dennou spotrebou 40 g krmiva/kg živej hmotnosti/deň táto dávka zodpovedá 250 mg doxycyklinu na kg krmiva, čo dáva pomer dávky na zmes 2,5 kg/tonu krmiva. Konzumácia krmiva závisí od klinického stavu zvierat'a. Pre zabezpečenie správneho dávkovania je potrebné prispôbiť koncentráciu antimikrobiálneho lieku s ohľadom na dennú spotrebu krmiva na začiatku liečby.

Na vypočítanie dávky je možné použiť nasledujúci výpočet:

$1 \text{ mg Doxyprexu/kg krmiva} = 10 \text{ mg doxycyklinu/kg živej hmotnosti} \times 10 \times \text{telesná hmotnosť (kg)/denný príjem krmiva (kg)}$

Pokyny pre vytvorenie zmesi:

Premix je určený len na zmiešanie do granulovaných liečivých kŕmnych zmesí.

Nasledovné kompletne krmivo pre prasiatka sa môže použiť na výrobu liečivých kŕmnych zmesí:

Krmivo pre odstavené prasiatka I (kompletne krmivo do cca 20 kg živej hmotnosti)

Krmivo pre odstavené prasiatka II (kompletne krmivo do cca 35 kg živej hmotnosti)

Kompletne krmivo pre vykrmovanie prasiatok do cca 50 kg živej hmotnosti

Kompletne krmivo pre vykrmovanie prasiatok s živou hmotnosťou cca 50 kg

Kompletne krmivo pre vykrmovanie prasiatok s živou hmotnosťou cca 35 kg

Na zamiešanie produktu do krmiva použite horizontálny pásový mixér. Odporúča sa zamiešať najskôr jednu časť Doxyprexu do jednej časti krmiva, potom pridať zvyšok krmiva a dobre premiešať. Liečivé krmivo je potom možné granulovať. Pred peletizovaním je potrebné prísady spracovať parou pri 55-65°C a 10% vlhkosti. Pred granulovaním nesmie múka dosiahnuť teplotu vyššiu než 55 °C.

4.10. Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá) ak sú potrebné

Pri uskutočnených štúdiách, pri ktorých bola podávaná liečivá kŕmna zmes so 600 ppm 20-30 kilogramovým zvieratám počas dvojnásobne dlhšej doby než je odporúčané, neboli zistené symptómy intolerancie na liek.

4.11. Ochranná lehota

Mäso a vnútornosti: 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriálne lieky pre systematické použitie. Tetracyklíny, ATCvet kód: QJ01AA02.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Doxycyklín je širokospektrálne antibiotikum s bakteriostatickým účinkom, ktorý účinkuje tak, že narušuje bakteriálnu proteínovú syntézu citlivých druhov.

Doxycyklín je semisyntetický tetracyklín derivovaný z oxytetracyklínu, ktorý účinkuje na podjednotke 30 S bakteriálneho ribozómu, ku ktorému sa pripája reverzibilným spôsobom, blokuje väzbu aminoacyl-tRNA (transfer RNA) na komplexný formát cez mRNA a na ribozómy, zabraňuje pripojeniu nových aminokyselín k rastúcej peptidickej väzbe a tým narušuje syntézu proteínov.

Je aktívny voči:

Pasteurella multocida a *Bordetella bronchiseptica*

„V Španielsku bola v priebehu roka 2001 zistená citlivosť *in vitro* na doxycyklín u kmeňov *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, vyskytujúcich sa u ošípaných, pričom hodnoty MIC₉₀ boli dosiahnuté z 0,795 µg/ml a 0,053 µg/ml.“

V súlade s Klinickými a laboratórnymi normami (CLSI) sa organizmy iné než streptokoky považujú za citlivé pri hodnotách MIC ≤ 4 µg/ml, za stredne citlivé pri 8 µg/ml a pri hodnotách MIC ≥ 16 za rezistentné na doxycyklín.

Na tetracyklíny existujú najmenej dva mechanizmy rezistencie. Najdôležitejší mechanizmus je spôsobený poklesom bunkovej akumulácie lieku. Je to spôsobené tým, že sa vytvorí cesta vylučovania antibakteriálneho lieku odčerpávaním resp. zmenou v systéme prenosu, ktorý limituje vychytávanie tetracyklínu do exteriéru bunky v závislosti na energii. Zmena v systéme prenosu je vyvolaná indukčivými proteínmi, ktoré sú kódované v plazmidoch a transpozónoch. Druhý mechanizmus sa prejavuje poklesom afinity ribozómu komplexným Tetracyklínom-Mg²⁺ v dôsledku mutácií v chromozóme. Medzi rôznymi tetracyklínmi je často skrížená rezistencia.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia po perorálnom alebo intramuskulárnom podaní vykazuje vysokú biodisponibilitu. Keď sa podáva perorálne, dosahuje hodnoty viac než 70% u väčšiny druhov.

Potrava môže mierne zmeniť perorálnu biodisponibilitu doxycyklínu.

Doxycyklín sa ľahko distribuuje do celého organizmu vďaka jeho fyziokémickým vlastnostiam, keďže je vysoko rozpustný v tukoch. Dosahuje dobre prekrvené (centrálne), ako aj periférne tkanivá. Koncentruje sa v pečeni, obličkách, kostiach a črevách; v črevách sa kumuluje v dôsledku enterohepatálneho cyklu. V pľúcach vždy dosahuje vyššie koncentrácie než v plazme. Bol zistený v

terapeutickej koncentrácii v očnom moku, srdcovom svale, v reprodukčných tkanivách, v mozgu a v mliečnych žľazách. Napojenie na plazmatické proteíny je 90-92%.

Asi 40% lieku sa metabolizuje a vo veľkej miere sa vylučuje výkalmi (prostredníctvom žlče a črevnou cestou), väčšia časť sa vylučuje vo forme mikrobiologicky inaktívnych konjugátov.

Prasiatka (odstavčatá)

Perorálna biodisponibilita doxycyklínu osciluje medzi hodnotami 50-60%. Po absorpcii sa vysoké percento lieku (93%) spojí s plazmatickými proteínmi.

S ohľadom na lipofylické vlastnosti sa doxycyklín ľahko distribuuje do tkanív zvierat, rozsah distribúcie predstavuje 0,53 l/kg. Jeho hepatálny metabolizmus je zriedkavý, vykazuje stopy metabolitu na renálnej úrovni. Exkrécia sa uskutočňuje cez črevnú sliznicu a v menšej miere cez biliárne vylučovanie, výsledkom sú hodnoty plazmatického riedenia 1,7 ml/min/kg.

Nasledujúce podanie jednej dávky $C_{\max}$ bolo 1,70 $\mu\text{g/ml}$ a $T_{\max}$ 6 hodín. Podávaním produktu v súlade s navrhnutým režimom dávkovania sa dosahuje maximálna plazmatická koncentráciu $2,0 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ v rovnovážnom stave. Po skončení podávania lieku je jeho priemerná dĺžka fázy ukončenia 6 hod. Vylučuje sa predovšetkým cez tenké črevo, čo predstavuje výhodu v porovnaní s ostatnými tetracyklínmi, keďže sa neakumuluje v organizme pri zníženej renálnej funkcii, pretože to nie je cesta jeho väčšinového vylučovania.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Zoznam pomocných látok

Roztok sorbitolu, nekryštalizujúci

Tekutý parafín

Krupica (*uvedená v označení ako nosič*)

6.2. Inkompatibility

Nepodávať s oxidantmi.

6.3. Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho liečivého prípravku v balení pre predaj: 3 roky.

Čas použiteľnosti balenia po otvorení vnútorného obalu: 3 mesiace.

Čas použiteľnosti po primiešaní do granulovanej kŕmnej zmesi: 3 mesiace.

Po otvorení obal udržiavať dôkladne uzatvorený. Uchovávať na suchom mieste.

6.4. Osobitné bezpečnostné opatrenia pre uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5. Charakter a zloženie vnútorného obalu

Balenie 1 kg, 5 kg, 20 kg a 25 kg.

Vaky z komplexného filmu, vytvoreného tepelným zvarom, pozostávajúce z vonkajšej polyesterovej vrstvy, strednej hliníkovej vrstvy a vnútornej polyetylénovej vrstvy, ktorá je v kontakte s produktom. Pri baleniach 5 kg, 20 kg a 25 kg obsahuje baliaci materiál doplnkovú strednú vrstvu z nylonu.

Uzatvreté sú tepelným zvarom.

Nie všetky veľkosti balenia sa môžu uvádzať na trh.

6.6. Osobitné bezpečnostné opatrenia pre zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Všetky nepoužité veterinárne lieky prípadne odpadové materiály vytvorené pri používaní týchto liekov musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Španielsko
Tel: +34 934 706 270
Fax: +34 933 727 556
e-mail: invesa@invesagroup.com

8. ČÍSLO(A) POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH/ČÍSLO PROCEDÚRY VZÁJOMNÉHO UZNÁVANIA

9. DÁTUM PRVÉHO POVOLENIA ALEBO DÁTUM PREDĹŽENIA PLATNOSTI POVOLENIA

04/02/2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{<DD/MM/RRRR>}

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Doxyprex 100 mg/g Premix

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

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

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Doxyprex 100 mg/g Premix

3. ZLOŽENIE: ÚČINNÁ LÁTKA (LÁTKY) A INÉ ZLOŽKY

Doxyprex je dodávaný v žltých granuliaciach, obsahujúcich 100 mg doxycyklinu (hyklát) na gram produktu. Ako nosič je použitá krupica.

4. INDIKÁCIA(-E)

Pre liečbu respiračných ochorení ošipaných spôsobených *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, citlivých na doxycyklín, keď bola stanovená prítomnosť ochorenia v stáde.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepodávať zvieratám s precitlivosťou na tetracyklíny.
Nepodávať zvieratám s hepatálnymi zmenami.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Ako pri všetkých tetracyklínoch, môže sa objaviť alergická alebo fotosenzitívna reakcia.
Pri prolongovanej liečbe sa môžu objaviť poruchy trávenia kvôli črevnej disbióze.
Ak zistíte akékoľvek vážne účinky alebo iné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Prasiatka (odstavčatá)

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA (-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Podávanie v krmive
Odporúčaná dávka je 10 mg doxycyklinu/kg živej hmotnosti/deň (rovnajúca sa 1 g Doxyprexu/10 kg ž.h.) počas 7 za sebou nasledujúcich dní. Pre ošipané s dennou spotrebou 40 g krmiva/kg živej hmotnosti/deň táto dávka zodpovedá 250 mg doxycyklinu na kg krmiva, čo dáva pomer dávky na zmes 2,5 kg/tonu krmiva.

Konzumácia krmiva bude závisieť od klinického stavu zvierat'a. Pre zabezpečenie správneho dávkovania je potrebné prispôbiť koncentráciu antimikrobiálneho lieku s ohľadom na dennú spotrebu krmiva na začiatku liečby.

Na vypočítanie dávky je možné použiť nasledujúci výpočet:

$1 \text{ mg Doxyprexu/kg krmiva} = 10 \text{ mg doxycyklinu/kg živej hmotnosti} \times 10 \times \text{telesná hmotnosť (kg)/denný príjem krmiva (kg)}$

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Pokyny pre vytvorenie zmesi:

Premix je určený len na zmiešanie do granulovaných liečivých kŕmnych zmesí.

Nasledovné kompletne krmivo pre prasiatka sa môže použiť na výrobu liečivých kŕmnych zmesí:

Krmivo pre odstavené prasiatka I (kompletne krmivo do cca 20 kg živej hmotnosti)

Krmivo pre odstavené prasiatka II (kompletne krmivo do cca 35 kg živej hmotnosti)

Kompletne krmivo pre vykrmovanie prasiatok do cca 50 kg živej hmotnosti

Kompletne krmivo pre vykrmovanie prasiatok s živou hmotnosťou cca 50 kg

Kompletne krmivo pre vykrmovanie prasiatok s živou hmotnosťou cca 35 kg

Na zamiešanie produktu do krmiva použite horizontálny pásový mixér. Odporúča sa zamiešať najskôr jednu časť Doxyprexu do jednej časti krmiva, potom pridať zvyšok krmiva a dobre premiešať. Liečivé krmivo je potom možné granulovať. Pred peletizovaním je potrebné prísady spracovať parou pri 55-65°C a 10% vlhkosti. Pred granulovaním nesmie múka dosiahnuť teplotu vyššiu než 55 °C.

10. OCHRANNÁ LEHOTA

Mäso a vnútornosti: 7 dní.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Po otvorení obal udržiavať dôkladne uzatvorený. Uchovávať na suchom mieste.

EXSPIRÁCIE {mesiac/rok}

Nepoužívať po dátume expirácie.

Čas použiteľnosti balenia po otvorení vnútorného obalu: 3 mesiace.

Čas použiteľnosti po primiešaní do granulovanej kŕmnej zmesi: 3 mesiace.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

V dôsledku kolísavosti citlivosti baktérií na doxycyklin musí byť použitie produktu založené na odbere bakteriologických vzoriek a skúške citlivosti, alebo nedávnych skúsenostiach na farme a je potrebné zohľadniť oficiálne a miestne antimikrobiálne predpisy.

Absorpcia doxycyklinu sa môže znížiť v prípade prítomnosti vysokých množstiev Ca, Fe, Mg alebo Al v potrave. Nepodávať spolu s antacidmi, kaolínom a železitými prípravkami.

Nepodávať spolu s baktericídnymi antibiotikami ako betalaktámy.

Nepodávať s oxidantmi.

Príjem liečivého krmiva zvieratami môže byť ovplyvnený v dôsledku ochorenia. V prípade nedostatočného príjmu krmiva je potrebné zvieratá liečiť parenterálne.

Nemanipulujte s liekom pri precitlivenosti na tetracyklíny.

Narábajte s liekom opatrne a zabráňte kontaktu s ním počas miešania lieku do krmiva, ako aj počas podávania liečivého krmiva zvieratám.

Zabráňte kontaktu s pokožkou a očami. V prípade kontaktu umyte pokožku a vypláchnite oči dostatočným množstvom čistej vody.

Nefajčite, nejedzte ani nepite počas manipulácie s liekom.

Prijmite vhodné opatrenia na zabránenie prášenia počas miešania lieku do krmiva.

Používajte protiprachovú masku (v súlade s normou EN140FFP1), rukavice, pracovnú kombinézu a ochranné okuliare.

V prípade, že sa po kontakte s liekom objavia symptómy ako kožné vyrážky, konzultujte ich s lekárom a predložte mu túto písomnú informáciu pre používateľa. Zápal na tvári, na perách, zápal očí, alebo dýchacie ťažkosti sú ťažšími príznakmi, ktoré vyžadujú okamžité vyhľadanie lekárskej pomoci.

Neodporúča sa použitie počas ťarchavosti a laktácie.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Všetky nepoužívané veterinárne lieky prípadne odpadové materiály vytvorené pri používaní týchto liekov musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

{<DD/MM/RRRR>}

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Len na predpis veterinárneho lekára.

VEĽKOSTI BALENIA

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE

{ DRUH/TYP }

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Doxyprex 100 mg/g Premix

2. ZLOŽENIE: ÚČINNÉ LÁTKY A POMOCNÉ LÁTKY

Doxyprex je dodávaný v žltých granuliach, obsahujúcich 100 mg doxycyklínu (hyklát) na gram produktu. Ako nosič je použitá krupica.

3. LIEKOVÁ FORMA

Premix do liečivej kŕmnej zmesi

4. VEĽKOSŤ BALENIA

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. CIEĽOVÝ DRUH

Prasiatka (odstavčatá)

6. INDIKÁCIA (INDIKÁCIE)

Pre liečbu respiračných ochorení ošipaných spôsobených *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, citlivých na doxycyklín, keď bola stanovená prítomnosť ochorenia v stáde.

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Podávanie v krmive

8. OCHRANNÁ LEHOTA

Mäso a vnútornosti: 7 dní.

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

V dôsledku kolísavosti citlivosti baktérií na doxycyklín musí byť použitie produktu založené na odbere bakteriologických vzoriek a skúške citlivosti, alebo nedávnych skúsenostiach na farme a je potrebné zohľadniť oficiálne a miestne antimikrobiálne predpisy.

Absorpcia doxycyklínu sa môže znížiť v prípade prítomnosti vysokých množstiev Ca, Fe, Mg alebo Al v potrave. Nepodávať spolu s antacidmi, kaolínom a železitými prípravkami.
Nepodávať spolu s baktericídnymi antibiotikami ako betalaktámy.
Nepodávať s oxidantmi.

Príjem liečivého krmiva zvieratami môže byť ovplyvnený v dôsledku ochorenia. V prípade nedostatočného príjmu krmiva je potrebné zvieratá liečiť parenterálne.

Nemanipulujte s liekom pri precitlivenosti na tetracyklíny.

Narábajte s liekom opatrne a zabráňte kontaktu s ním počas miešania lieku do krmiva, ako aj počas podávania liečivého krmiva zvieratám.

Zabráňte kontaktu s pokožkou a očami. V prípade kontaktu umyte pokožku a vypláchnite oči dostatočným množstvom čistej vody.

Nefajčite, nejedzte ani nepite počas manipulácie s liekom.

Prijmite vhodné opatrenia na zabránenie prášenia počas miešania lieku do krmiva.

Používajte protiprachovú masku (v súlade s normou EN140FFP1), rukavice, pracovnú kombinézu a ochranné okuliare.

V prípade, že sa po kontakte s liekom objavia symptómy ako kožné vyrážky, konzultujte ich s lekárom a predložte mu túto písomnú informáciu pre používateľa. Zápal na tvári, na perách, zápal očí, alebo dýchacie ťažkosti sú ťažšími príznakmi, ktoré vyžadujú okamžité vyhľadanie lekárskej pomoci.
Neodporúča sa použitie počas ťarchavosti a laktácie.

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Po otvorení obal udržiavať dôkladne uzatvorený. Uchovávať na suchom mieste.

EXSPIRÁCIE {mesiac/rok}

Nepoužívať po dátume expirácie.

Čas použiteľnosti balenia po otvorení vnútorného obalu: 3 mesiace.

Čas použiteľnosti po primiešaní do granulovanej krmnej zmesi: 3 mesiace.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Všetky nepoužívané veterinárne lieky prípadne odpadové materiály vytvorené pri používaní týchto liekov musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

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

16. ČÍSLO (ČÍSLA) POVOLENIA (POVOLENÍ) NA UVEDENIE NA TRH

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže> { číslo }