

DODATEK I

**IME, FARMACEVTSKA OBLIKA, JAKOST ZDRAVILA, ŽIVALSKÉ VRSTE, NAČINI
UPORABE ZDRAVILA IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Država članica	Vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pogostost in pot uporabe zdravila	Priporočeni odmerki
Belgija, Češka republika, Nemčija, Grčija, Španija, Francija, Italija, Nizozemska, Poljska, Portugalska in Slovaška	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Španija)	DOXYPREX	premiks	100 mg/g	prašiči (po odstavitvi)	uporaba v krmi	10 mg/kg TM

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

1. Uvod in obrazložitev

Zdravilo Doxyprex 100 mg premiks je na voljo v 5 kg, 20 kg ali 25 kg toplotno varjenih vrečah, ki vsebujejo doksiciklin v obliki hklata. V Španiji je bil izdelek odobren za zdravljenje boleznih dihal pri prašičih, ki jo povzročajo *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* in *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Ta indikacija je navedena tudi v vlogi za začetek postopka medsebojnega priznavanja (MRP). Po razpravi v usklajevalni skupini za postopke medsebojnega priznavanja in decentralizirane postopke, CMD(v), je bila tekom postopka medsebojnega priznavanja predlagana indikacija spremenjena v: „Za zdravljenje boleznih dihal pri prašičih, ki jo povzročajo za doksiciklin občutljive bakterije *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* in *Mycoplasma hyopneumoniae*.“

Nemčija je 30. maja 2006 obvestila agencijo EMEA, da v usklajevalni skupini CMD(v) ni bilo doseženo soglasje o zdravilu. Zadeva je bila skladno s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES, kot je spremenjena, napotena na Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

Razlog za to je bilo mnenje nacionalnega pristojnega organa Nemčije, da lahko to zdravilo za uporabo v veterinarski medicini predstavlja potencialno resno tveganje za zdravje živali, saj v dosjeju učinkovitost zdravila ni bila zadostno utemeljena.

CVMP je na sestanku 21.-22. junija 2006 za zdravilo Doxyprex 100 mg premiks začel napotitveni postopek po členu 33(4) Direktive 2001/28/ES, kakor je spremenjena. Odbor je zaprosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (MAH), da utemelji indikacijo in odmerjanje na osnovi razprave med zadnjim postopkom medsebojnega priznavanja. Odgovori so bili predloženi agenciji EMEA 19. decembra 2006.

2. Razprava

Vlagatelj je v uvodu k odgovorom utemeljil svojo vlogo z argumentom „dobro uveljavljene uporabe“. Navaja, da so bili v EU premiksi na osnovi doksiciklina za prašiče pri priporočenih odmerkih 10 mg/kg enkrat dnevno v trajanju zdravljenja 5 dni odobreni od leta 1985. V EU so na voljo tudi podobna zdravila s trajanjem zdravljenja 8 ali 10 dni.

Priloga I k Direktivi 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena z Direktivo 2004/28/ES, določa, da so zelo pomembne izkušnje, pridobljene po uvedbi drugih zdravil v promet, ki vsebujejo enake sestavine, in da se morajo vlagatelji tej problematiki posebej posvetiti. Zato je CVMP ugotovil, da so zgoraj omenjena poročila ustrezen dokaz varnosti in učinkovitosti doksiciklina na splošno in tudi za specifično končno formulacijo, ki je v prometu v Španiji.

1. Ključno klinično preskušanje doksiciklina 10 % premiks

Obravnavali so izbiro zdravil za pozitivno kontrolo in uporabljeni režim odmerjanja:

Vlagatelj je pojasnil, da namen njegove izbire pozitivnih kontrol v ključnem preskušanju na terenu ni bil primerjava lastnega zdravila z zdravilom, ki se je v Skupnosti uporabljalo za enako predlagano odmerjanje najmanj 10 let. Pozitivni kontroli sta bili izbrani, ker takrat referenčnih premiksov na osnovi doksiciklina v Španiji ni bilo na voljo. Pravzaprav sta bili pozitivni kontrolni zdravili izbrani zato, ker sta ravno tako medicirana premiksa, indicirana za uporabo pri prašičih, in vsebujeta eno samo zdravilno učinkovino, katere spekter aktivnosti vključuje organizme, ki povzročajo predlagane indikacije. Vlagatelj je pojasnil izbiro odmerka.

Čeprav izbira pozitivnih kontrol ne bi bila sprejemljiva, če bi se vrednotila na podlagi trenutno veljavnih standardov, je CVMP zaključil, da je vlagatelj z navedbo, da odobreni premiksi na osnovi doksiciklina za predlagane indikacije v času izvedbe preskušanja niso bili na voljo, podal sprejemljivo utemeljitev. Vlagateljeva izbira pozitivnih kontrolnih zdravil je utemeljena. Poleg tega je uporabil tudi negativno kontrolo. Ker je statistična analiza ustrezna, lahko na podlagi načrta te raziskave zaključimo, da je bila za dejansko končno formulacijo dokazana učinkovitost na terenu v primerjavi z negativno kontrolno skupino ter da so rezultati te formulacije najmanj enako dobri kot rezultati primerjalnega zdravila TM550 (oksitetraciklin).

V zgoraj omenjeni raziskavi ni bilo predstavljenih študij potrjevanja odmerka, zato je pomembno, da priloženi viri posredujejo trdne dokaze za učinkovitost zdravila na terenu.

Vlagatelj v odgovoru na vprašanje CVMP ni razpravljal o dveh odmerkih (200 ppm in 300 ppm) zdravila Doxyprex, ki sta bila uporabljena v kliničnem preskušanju, niti ju ni utemeljil. Vendar pa je vlagatelj med postopkom medsebojnega priznavanja pojasnil, da so se pri dodajanju doksiciklina v krmo v kliničnem preskušanju odločili upoštevati variabilnost, ki se glede telesne mase prašiča in vnosa krme pojavi na terenu. Glavni cilj je bil zagotoviti vnos predlaganega odmerka 10 mg/kg TM. Ugotovljeno je bilo, da se je v prvih dneh zdravljenja dodajanje 300 ppm v krmo najbolj približalo priporočenemu odmerku, ko pa se je vnos krme povečal so priporočeni odmerki dosegli z dodajanjem 200 ppm.

Utemeljitev se šteje za sprejemljivo, vendar je treba besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila spremeniti tako, da bolje odraža način uporabe, ki ga je predlagal in dokumentiral vlagatelj. Standardno dodajanje 250 ppm pri „normalnem“ vnosu krme je treba manj poudarjati. Vključiti je treba tudi besedilo, da mora dodajanje temeljiti na povprečnem vnosu krme ob začetku zdravljenja.

Dokument CVMP/627/01 in smernice za dobro klinično prakso (GCP) določajo, da je treba odziv na zdravljenje opredeliti s kliničnimi in mikrobiološkimi kriteriji, kjer je možno. Pomanjkanje dokazov bakteriološke ozdravitve je treba utemeljiti in po potrebi prilagoditi besedilo indikacije.

Vlagatelj je predložil znanstveno poročilo o kompleksu prašičjih boleznih dihal (PRDC) in poudaril, da omenjene smernice še niso veljale niti v času raziskave niti ob prvi vlogi za odobritev pri španskem pristojnem organu. V ključnem kliničnem preskušanju so pri obolelih prašičih nedvoumno dokazali prisotnost *P. multocida* in *B. bronchiseptica*, vendar niso odvzeli vzorcev po zdravljenju za dokaz bakteriološke ozdravitve. Vlagatelj pojasnjuje, da prisotnosti *M. hyopneumoniae* niso določevali z bakteriološkimi metodami, ker je bilo v času raziskave ta organizem težko osamiti. Prisotnost tega organizma so domnevali. Vlagatelj je predložil dokaze o učinkovitosti zdravilne učinkovine, doksiciklina, zoper *M. hyopneumoniae* pri prašičih iz objavljenih virov in študij MIK. Vse to je zajeto v referencah, ki so bile priložene prvotni vlogi za dovoljenje.

Kmetije so bile izbrane, če je najmanj 20 % prašičev kazalo klinične znake bolezni dihal. V skupinah prašičev, ki so jih dejansko preučevali, so vsi prašiči imeli klinične znake. Klinični končni točki sta bili „čas do klinične ozdravitve“ in „celokupna klinična ozdravitev“. Ovrednotili so tudi ponovitve bolezni. V praksi se premiks daje prašičem, ki kažejo klinične znake, in prašičem, ki so bili v stiku, zato je ta zdravilna učinkovina namenjena nadzoru kliničnih znakov bolezni. Poleg tega učinkovitosti proti *M. hyopneumoniae* v terenski raziskavi niso dokazali, saj prisotnosti tega organizma niso določali.

CVMP meni, da bakteriološke ozdravitve ni mogoče domnevati ali navajati, ker po zdravljenju niso bili odvzeti bakteriološki vzorci.

Zaradi tega se kot ustrezna indikacija predlaga naslednja:

„Za zdravljenje in preprečevanje bolezni dihal pri prašičih, ki jo povzročajo za doksiciklin občutljivi bakteriji *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, ko je bolezen v čredi dokazana.“

Odbor se je strinjal, da se vsa priporočila za preudarno rabo navedejo v poglavju 4.5. Ker občutljivost bakterij za doksiciklin variira, mora uporaba zdravila temeljiti na bakterioloških vzorcih in preverjanju občutljivosti ali nedavnih izkušnjah na kmetiji.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila je treba spremeniti tudi poglavje o farmakokinetiki in dodati vire k vrednostim MIK, ki so navedene v tem poglavju.

Vlagatelj je predložil popoln opis statističnih analiz, opravljenih v ključnem preskušanju. V postopku medsebojnega priznavanja so v statistično vrednotenje dvomili in ugotovili njegovo neustreznost. Zato je vlagatelj opravil drugo statistično vrednotenje prvotne zbirke podatkov. Vlagatelj meni, da je to statistično vrednotenje bolj prilagojeno smernici EMEA/CVMP/816/00 in da zagotavlja večji klinični pomen. Opredeljena je bila nova primarna končna točka: **čas do klinične ozdravitve**, tj. čas do izginotja kliničnih znakov.

Nove sekundarne končne točke so: **odstotek klinično ozdravljenih živali na 7. dan ter stopnja ponovitve bolezni in smrtnosti. Globalna vrednotenja so upravičena, saj jih vključuje statistično priporočilo.**

Glede **časa do klinične ozdravitve** je bila skupina, zdravljena z zdravilom Doxyprex v odmerku 200 ppm, ozdravljena v 3,2 dneh, medtem ko je bila skupina, zdravljena z odmerkom 300 ppm, ozdravljena v 3,33 dneh v primerjavi s skupino s TM550, ki je bila ozdravljena v 8,2 dneh; skupina, ki je prejela zdravilo Stabox, je bila ozdravljena v 11,75 dneh, kontrolna skupina pa v 13,67 dneh. V analizah 2×2 sta obe skupini, ki sta prejeli zdravilo Doxyprex, statistično hitreje ozdravili v primerjavi z negativno kontrolno skupino in pozitivno kontrolno skupino. **Čas do klinične ozdravitve** je veljal za primarno končno točko.

CVMP je sklenil, da ima ključna raziskava številne pomanjkljivosti po „trenutno veljavnih“ zahtevah iz smernic za dobro klinično prakso. To je skladno z mnenjem nemškega pristojnega nacionalnega organa (BVL) in strokovnim mnenjem. Vendar je bila raziskava opravljena in ovrednotena pred uvedbo teh zahtev, zato je vlagatelj poskusil opraviti številne dodatne analize prvotnih podatkov ter utemeljil različne pomanjkljivosti. Čeprav morda število vključenih prašičev zgleda majhno, vlagatelj trdi, da velika razlika med rezultati za zdravilo Doxyprex in rezultati iz kontrolnih skupin še vedno omogoča 80-odstotno moč raziskave pri majhnem številu živali. Zato je to sprejemljivo. Vsi rezultati kažejo, da je v primerjavi z negativno kontrolno skupino pri prašičih, ki so jih zdravili z zdravilom Doxyprex, prišlo do očitnega izboljšanja brez ponovitev bolezni in brez smrtnih primerov. Če povzamemo: vlagatelj je dejansko opravil številne analize prvotnih podatkov in zdi se, da bila izvedba analiz ustrezno opravljena.

Pomanjkljivosti pri ključnem kliničnem preskušanju, ki je pokazalo učinkovitost zdravila pri zdravljenju okužb z *P. multocida* in *B. bronchiseptica*, so nadomestili s preučitvijo terenskih podatkov v priloženih virih literature. Vlagatelj je preko teh virov dokazal, da zdravilo izpolnjuje kriterije za vlogo na osnovi dobro uveljavljene rabe.

Končna ugotovitev je, da je vlagatelj utemeljil svojo vlogo na osnovi dobro uveljavljene rabe zdravilne učinkovine – doksiciklina. Predloženi viri podpirajo farmakodinamiko, vključno s podatki o MIK (starimi več kot 5 let), in farmakokinetiko zdravilne učinkovine – doksiciklina. Poleg tega je bila predložena študija farmakokinetike, v kateri je bila uporabljena končna formulacija, in sodobnejši (2001) podatki o MIK za respiratorne patogene mikroorganizme, osamljene iz prašičev v Španiji. Vlagatelj je v podporo varnosti zdravila predložil raziskavo o toleranci ciljnih živalskih vrst in postmarketinške podatke o farmakovigilanci. Odpornost je v literaturi zadostno obravnavana. Vlagatelj je opravil ključno, kontrolirano, randomizirano, dvocentrično, terensko preskušanje končne formulacije za dokaz učinkovitosti zdravila pri zdravljenju okužb zaradi *P. multocida* in *B. bronchiseptica*. Predloženi postmarketinški podatki so obsegali:

- (1) Farmakovigilanco – poročilo o neobstoju vračil zdravila zaradi suma neželenih reakcij, povezanih z zdravilom, ali pomanjkljive učinkovitosti; in
- (2) Pet strokovnih mnenj veterinarjev, ki tesno sodelujejo z velikimi prašičjimi farmami v Španiji, pri čemer vsa vsebujejo pozitivne komentarje o uporabi zdravila. Na osnovi vseh teh podatkov ni mogoče

določiti pomembnega potencialno resnega tveganja glede varnosti ali učinkovitosti zdravila Doxyrex pri zdravljenju ali nadzorovanju kliničnih znakov bolezni dihal pri prašičih, ki jo povzročata *P. multocida* in *B. bronchiseptica*.

2. Glede druge klinične študije „Učinkovitost doksiciklina v krmi za nadzor pljučnice, ki jo povzročata *P. multocida* in *Mycoplasma hyopneumoniae*“

V tej raziskavi ni bilo predstavljenih študij potrjevanja odmerka, zato je pomembno, da priloženi viri posredujejo trdne dokaze o učinkovitosti zdravila na terenu.

Zdravilo Pulmodox je indicirano za preprečevanje klinične bolezni dihal in ne za zdravljenje.

Vlagatelj je za dokaz podobne biološke dostopnosti med zdravilom Doxyrex in Pulmodox 5 % premiks navedel podatke iz povzetka glavnih značilnosti zdravila in spletni naslov hevra.org. Poudaril je tudi, da čeprav pride do majhnih razlik v odmerjanju, sta povprečna ravnovesna plazemska koncentracija in največja ravnovesna plazemska koncentracija podobni.

Obstajajo pa razlike v priporočenem odmerjanju (12,5 mg/kg/dan v primerjavi z 10 mg/kg/dan) in trajanju zdravljenja (8 dni v primerjavi s 7 dnevi).

Na podlagi teh podatkov CVMP soglaša, da predloženi viri niso primerni kot **ključni** dokaz klinične učinkovitosti zdravila Doxyrex za predlagano indikacijo in režim odmerjanja za *M. hyopneumoniae*.

3. Sklep in priporočilo

CVMP priporoča odobritev dovoljenja za promet za zdravilo Doxyrex 100 mg/g premiks za medicirano krmo za prašiče s spodnjo indikacijo, saj je bilo dokazano pozitivno razmerje med tveganji in koristnimi učinki, potencialna resna tveganja pa niso bila ugotovljena.

„Za zdravljenje in preprečevanje bolezni dihal pri prašičih, ki jo povzročajo za doksiciklin občutljive bakterije *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, ko je bolezen v čredi dokazana.“ Analize tveganj in koristnih učinkov za indikacijo *M. hyopneumoniae* ni bilo možno opraviti zaradi pomanjkanja ključnih dokazov o klinični učinkovitosti za to indikacijo. Zato CVMP priporoča umaknitev tega patogenega organizma iz indikacij.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Doxyprex 100 mg/g predmešanica

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak gram vsebuje:

Zdravilna učinkovina:

100 mg doksiciklinijevega hiklata

Pomožne snovi:

Pšenični zdrob q. s.

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Predmešanica za zdravilno krmno mešanico.

Zdravilo Doxyprex je na voljo v obliki rumenih granul.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Ciljne živalske vrste

Prašiči (po odstavitvi).

4.2. Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Za zdravljenje in preprečevanje prašičje respiratorne bolezni, ki jo povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, dovzetni za doksiciklin, kadar je bila ta bolezen diagnosticirana v čredi.

4.3. Kontraindikacije

Ne uporabljajte, če so živali preobčutljive za zdravilne učinkovine iz skupine tetraciklinov.

Ne uporabljajte pri živalih s poškodbami jeter.

4.4. Posebna opozorila

Pri živalih se lahko kot posledica bolezni spremeni vnos zdravilne krvne mešanice s krmo. Če žival ne poje dovolj krme, jo morate zdraviti parenteralno.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Zaradi različne dovzetnosti bakterij za doksiciklin mora uporaba tega zdravila temeljiti na bakteriološkem vzorčenju in testiranju občutljivosti ali nedavnih izkušnjah na kmetiji. Upoštevati je treba uradne in lokalne antimikrobne politike.

Posebni varnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Izogibajte se uporabi zdravila, če obstaja preobčutljivost za tetracikline.

Izogibajte se stiku z zdravilom med njegovim vmešavanjem v krmno mešanico in med dajanjem zdravilne krmne mešanice živalim.

Treba je upoštevati ustrezne ukrepe, da se izognete raztresanju praška med vmešavanjem zdravila v krmno mešanico.

Priporočeno je, da uporabljate masko brez smukca (skladno s predpisom EN140FFP1), rokavice, delavno obleko in odobrena zaščitna očala.

Izogibajte se stiku s kožo in očmi. Če pride do njega, je priporočeno, da mesto sperete z obilico vode. Med uporabo izdelka ne kadite, jejte ali pijte.

Če se po izpostavljenosti pojavijo simptomi, kot je kožni izbruh, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite ta opozorila. Vnetje obraza, ustnic in oči ali težave pri dihanju so hujši znaki, ki zahtevajo nujno zdravniško oskrbo.

4.6. Neželeni učinki (pogostnost in resnost)

Kot pri vseh zdravilnih učinkovinah iz skupine tetraciklinov se lahko pojavijo alergične reakcije in občutljivost za svetlobo.

Pri zelo dolgotrajnem zdravljenju se lahko zaradi črevesne disbioze pojavijo spremembe na prebavilih.

4.7. Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Uporaba ni priporočljiva v celotnem obdobju brejosti in laktacije.

4.8. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če so v krmi velike količine Ca, Fe, Mg ali Al, se lahko zniža absorpcija doksiciklina. Zdravila ne dajajte skupaj s sredstvi proti želodčni kislini ali skupaj s kaolinom in preparati z železom.

Zdravila ne dajajte v kombinaciji z baktericidnimi antibiotiki, kakršni so betalaktami.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

V krmi.

Priporočeni odmerek je 10 mg doksiciklina/kg telesne teže/dan (kar je enako 1 g zdravila Doxyprex/10 kg telesne teže) 7 zaporednih dni. Pri prašičih z dnevnim vnosom 40 g krmne mešanice/kg telesne teže/dan ta odmerek ustreza 250 mg doksiciklina na kg krmne mešanice, kar pomeni, da je razmerje za mešanje 2,5 kg/tono. Poraba krmne mešanice je odvisna od kliničnega stanja živali. Da bi ugotovili pravilno odmerjanje, je treba koncentracijo antimikrobnega sredstva prilagoditi tako, da upoštevate dnevni vnos krmne mešanice na začetku zdravljenja.

Za izračun odmerka se lahko uporabi naslednja enačba:

$$1 \text{ mg Doxyprex/kg krmne mešanice} = 10 \text{ mg doksiciklina/kg telesne teže} \times 10 \times \text{telesna teža (kg)/dnevni vnos krmne mešanice (kg)}$$

Navodila za mešanje:

Predmešanica je namenjena le mešanju v granulirano zdravilno krmno mešanico.

Za izdelavo zdravilnih krmnih mešanic za prašiče se lahko uporabljajo naslednje popolne krmne mešanice:

Začetna krmna mešanica za pujske I (popolna krmna mešanica do približno 20 kg telesne teže)

Začetna krmna mešanica za pujske II (popolna krmna mešanica do približno 35 kg telesne teže)

Popolna krmna mešanica za rejenje prašičev do približno 50 kg telesne teže

Popolna krmna mešanica za rejenje prašičev s telesno težo približno 50 kg

Popolna krmna mešanica za rejenje prašičev s telesno težo približno 35 kg

Za vmešavanje zdravila v krmno mešanico je treba uporabiti mešalnik s horizontalnim trakom. Priporočeno je, da se najprej en del zdravila Doxyprex vmeša v en del krmne mešanice, potem se doda preostala krmna mešanica in dobro premeša. Potem se lahko zdravilna krmna mešanica granulira. Pogoji za peletiranje vključujejo vnaprej določene sestavine s paro pri 55–65 °C in 10-odstotno vlago. Pred granuliranjem moka ne sme preseči temperature 55 °C.

4.10. Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

V raziskavah, pri katerih so 600 ppm (2,4-kratna količina priporočenega odmerka) dajali 20–30-kilogramskim živalim v obdobju, ki je bilo dvakrat daljše od priporočenega trajanja zdravljenja, niso opazili slabega prenašanja tega zdravila.

4.11. Karenca

Meso in drobovje: 7 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Antibakterijska sredstva za sistemsko uporabo. Tetraciklini, oznaka ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Doksiciklin je antibiotik širokega spektra z bakteriostatično dejavnostjo, ki vpliva na beljakovinsko sintezo občutljivih vrst bakterij.

Doksiciklin je polsintetični tetraciklin, pridobljen iz oksitetraciklina, ki deluje na ribosomsko bakterijsko podenoto 30S v reverzni zvezi tako, da blokira vezavo aminoacil-tRNA (prenašalne RNA) na kompleks mRNA/ribosom, pri čemer se izogiba dodajanju novih aminokislin na rastočo peptidno verigo in tako vpliva na beljakovinsko sintezo.

Deluje proti:

Pasteurella multocida in *Bordetella bronchiseptica*

»Leta 2001 so v Španiji določili *in vitro* občutljivost doksiciklina proti prašičjim sevom bakterij *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, pri čemer sta bili vrednosti MIC₉₀ 0,795 µg/ml oziroma 0,053 µg/ml.«

Glede na predpis Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI) so organizmi (razen streptokokov) z vrednostmi MIC ≤ 4 µg/ml občutljivi, 8 µg/ml srednje občutljivi in ≥ 16 µg/ml odporni na doksiciklin.

Obstajata vsaj dva mehanizma odpornosti na tetracikline. Najpomembnejši mehanizem je posledica zmanjšanja celične akumulacije zdravila. To se zgodi zaradi vzpostavitve eliminacijske poti s črpanjem antibakterijskega sredstva ali zaradi spremembe transportnega sistema, kar povzroči omejeno dostopnost tetraciklina, odvisno od energije, za zunanji del celice. Spremembo transportnega sistema povzročijo inducibilne beljakovine, kodirane v plazmidih in transpozonih. Drug mehanizem se kaže z zmanjšanjem afinitete ribosoma za kompleks tetraciklin-Mg²⁺, ki ga povzročijo mutacije v kromosomu. Pri tetraciklinih je navzkrižna odpornost pogosta.

5.2 Farmakokinetični podatki

Absorpcija po peroralni in intramuskularni uporabi kaže na dobro biološko razpoložljivost. Po peroralni uporabi se pri večini vrst dosežejo vrednosti, večje od 70 %.

Hrana lahko nekoliko spremeni peroralno biološko razpoložljivost doksiciklina.

Doksiciklin se zaradi fizikalno-kemičnih lastnosti obširno porazdeli v organizmu, pri čemer mora biti zelo topen v lipidih. Doseže dobro prepojena in periferna tkiva. Koncentriran je v jetrih, ledvicah, kosteh in črevesu; v slednjem je koncentriran zaradi enterohepatičnega obtoka. Koncentracije, ki dosežejo pljuča, so vedno večje kot v plazmi. Terapevtske koncentracije so ugotovili v prekatni vodki, miokardiju, reproduktivnih tkivih, možganih in mlečni žlezi. Vezava na plazemske beljakovine je približno 90–92 %. 40 % zdravila se presnavlja in pretežno izloča z blatom (žolč in črevo), večinoma v obliki mikrobiološko neaktivnih konjugatov.

Prašiči (po odstavitvi)

Peroralna razpoložljivost doksiciklina je med 50–60 % vrednosti. Po absorpciji se zdravilo v zelo velikem odstotku (93 %) veže na plazemske beljakovine.

Zaradi svojih lipofilnih lastnosti se doksiciklin zlahka razporedi v tkivih živali, pri čemer je volumen razporeditve 0,53 l/kg. Njegov jetrni metabolizem je majhen in kaže sledi nekaterih presnovkov na ledvični ravni. Njegovo izločanje poteka prek črevesne membrane in v manjši meri prek žolča, pri čemer je vrednost plazemskega očistka 1,7 ml/min/kg.

Po zaužitju enkratnega odmerka je bil $C_{\max}$ 1,70 µg/ml s $T_{\max}$ 6 ur. Po uporabi zdravila po priporočeni shemi odmerjanja je največja stalna koncentracija v plazmi $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. Po prekinitvi jemanja zdravila je razpolovni čas v končni fazi 6 ur. Večinoma se izloči prek tankega črevesa, kar je prednost v primerjavi z drugimi tetraciklini, saj se ne kopiči v organizmu, kadar je ledvično delovanje oslabiljeno, ker to ni njegova glavna pot izločanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Tekoči sorbitol, nekrystalizirajoči

Tekoči parafin

Pšenični zdrob (*na oznakah naveden kot nosilec*)

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravila ne dajajte sočasno z oksidanti.

6.3. Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 3 meseci.

Rok uporabnosti po vključitvi v peletirano krmo: 3 meseci.

Po prvemu odpiranju hranite ovojnino tesno zaprto. Shranite na suhem mestu.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebniki po 1, 5, 20 in 25 kg.

S toplotnim varjenjem zaprte večplastne vrečke, ki jih sestavlja zunanji poliestrski sloj, vmesni aluminijev sloj in notranji polietilenski sloj, ki je v neposrednem stiku z zdravilom.

Vrečke vsebnikov po 5, 20 in 25 kg vsebujejo dodatno vmesno najlonsko plast.

Vsebniki so zaprti s toplotnim varjenjem.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET/ ŠTEVILKA POSTOPKA Z MEDSEBOJNIM PRIZNAVANJEM (MRP)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

04/02/2004

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

{<DD/MM/LLLL>}

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Navedba ni smiselna.

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Doxyprex 100 mg/g predmešanica

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROIZVODNJO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROSTITVEV SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA

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

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Doxyprex 100 mg/g predmešanica

3. NAVEDBA ZDRAVILNE UČINKOVINE IN DRUGIH SESTAVIN

Zdravilo Doxyprex je na voljo v obliki rumenih granul, ki vsebujejo po 100 mg doksiciklinskega hiklata na gram izdelka. Kot nosilec je uporabljen pšenični zdrob.

4. INDIKACIJA(E)

Za zdravljenje in preprečevanje prašičje respiratorne bolezni, ki jo povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, dovzetni za doksiciklin, kadar je bila ta bolezen diagnosticirana v čredi.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabljajte, če so živali preobčutljive za zdravilne učinkovine iz skupine tetraciklinov.
Ne uporabljajte pri živalih s poškodbami jeter.

6. NEŽELENI UČINKI

Kot pri vseh zdravilnih učinkovinah iz skupine tetraciklinov se lahko pojavijo alergične reakcije in občutljivost za svetlobo.

Pri zelo dolgotrajnem zdravljenju se lahko zaradi črevesne disbioze pojavijo spremembe na prebavilih. Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso navedeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči (po odstavitvi).

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Uporaba v krmu

Priporočeni odmerek je 10 mg doksiciklina/kg telesne teže/dan (kar je enako 1 g zdravila Doxyprex/10 kg telesne teže) 7 zaporednih dni. Pri prašičih z dnevnim vnosom 40 g krmne mešanice/kg telesne

teže/dan ta odmerek ustreza 250 mg doksiciklina na kg krmne mešanice, kar pomeni, da je razmerje za mešanje 2,5 kg/tono.

Poraba krmne mešanice je odvisna od kliničnega stanja živali. Da bi ugotovili pravilno odmerjanje, je treba koncentracijo antimikrobnega sredstva prilagoditi tako, da upoštevate dnevni vnos krmne mešanice na začetku zdravljenja.

Za izračun odmerka lahko uporabite naslednjo enačbo:

$1 \text{ mg zdravila Doxyprex/kg krmne mešanice} = 10 \text{ mg doksiciklina/kg telesne teže} \times 10 \times \text{telesna teža (kg)/dnevni vnos krmne mešanice (kg)}$

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Navodila za mešanje:

Predmešanica je namenjena le mešanju v granulirano zdravilno krmno mešanico.

Za izdelavo zdravilnih krmnih mešanic za prašiče se lahko uporabljajo naslednje popolne krmne mešanice:

Začetna krmna mešanica za pujske I (popolna krmna mešanica do približno 20 kg telesne teže)

Začetna krmna mešanica za pujske II (popolna krmna mešanica do približno 35 kg telesne teže)

Popolna krmna mešanica za rejenje prašičev do približno 50 kg telesne teže

Popolna krmna mešanica za rejenje prašičev s telesno težo približno 50 kg

Popolna krmna mešanica za rejenje prašičev s telesno težo približno 35 kg

Za vmešavanje zdravila v krmno mešanico je treba uporabiti mešalnik s horizontalnim trakom.

Priporočeno je, da se najprej en del zdravila Doxyprex vmeša v en del krmne mešanice, potem se doda preostala krmna mešanica in dobro premeša. Potem se lahko zdravilna krmna mešanica granulira.

Pogoji za peletiranje vključujejo vnaprej določene sestavine s paro pri 55–65 °C in 10-odstotno vlago.

Pred granuliranjem moka ne sme preseči temperature 55 °C.

10. KARENCA

Meso in drobovje: 7 dni.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po prvemu odpiranju hranite ovojnino tesno zaprto. Shranite na suhem mestu.

EXP {mesec/leto}

Ne uporabljajte po izteku roka uporabnosti.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 3 meseci.

Rok uporabnosti po vključitvi v peletirano krmo: 3 meseci.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Zaradi različne dovzetnosti bakterij za doksiciklin mora uporaba tega zdravila temeljiti na bakteriološkem vzorčenju in testiranju občutljivosti ali nedavnih izkušnjah na kmetiji.

Če je v krmi velika količina Ca, Fe, Mg ali Al, se lahko zniža absorpcija doksiciklina. Zdravila ne dajajte skupaj s sredstvi proti želodčni kislini ali skupaj s kaolinom in preparati z železom.

Zdravila ne dajajte v kombinaciji z baktericidnimi antibiotiki, kakršni so betalaktami.

Zdravila ne dajajte sočasno z oksidanti.

Pri živalih se lahko kot posledica bolezni spremeni vnos zdravilne krvne mešanice s krmo. Če žival ne poje dovolj krme, jo morate zdraviti parenteralno.

Izogibajte se uporabi zdravila, če obstaja preobčutljivost za tetracikline.

Izogibajte se stiku z zdravilom med njegovim vmešavanjem v krmno mešanico in med dajanjem zdravilne krmne mešanice živalim.

Izogibajte se stiku s kožo in očmi. Če pride do njega, je priporočeno, da mesto sperete z obilico vode. Med uporabo izdelka ne kadite, jejte ali pijte.

Treba je upoštevati ustrezne ukrepe, da se izognete raztresanju praška med vmešavanjem zdravila v krmno mešanico.

Priporočeno je, da uporabljate masko brez smukca (skladno s predpisom EN140FFP1), rokavice, delovno obleko in odobrena zaščitna očala.

Če se po izpostavljenosti pojavijo simptomi, kot je kožni izbruh, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite ta opozorila. Vnetje obraza, ustnic in oči ali težave pri dihanju so hujši znaki, ki zahtevajo nujno zdravniško oskrbo.

Uporaba ni priporočljiva v obdobju brejosti in med laktacijo.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITVE NAVODIL ZA UPORABO

{<DD/MM/LLLL>}

15. DRUGE INFORMACIJE

Izdaja zdravila je le na veterinarski recept.

VELIKOST PAKIRANJA

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

VRSTA/TIP

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Doxyprex 100 mg/g predmešanica

2. NAVEDBA ZDRAVILNE UČINKOVINE IN DRUGIH SNOVI

Zdravilo Doxyprex je na voljo v obliki rumenih granul, ki vsebujejo po 100 mg doksiciklinskega hiklata na gram izdelka. Kot nosilec je uporabljen pšenični zdrob.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Predmešanica za zdravilno krmno mešanico.

4. VELIKOST PAKIRANJA

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči (po odstavitvi).

6. INDIKACIJA(E)

Za zdravljenje in preprečevanje prašičje respiratorne bolezni, ki jo povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Bordetella bronchiseptica*, dovzetni za doksiciklin, kadar je bila ta bolezen diagnosticirana v čredi.

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Uporaba v krmi.

8. KARENCA

Meso in drobovje: 7 dni.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Zaradi različne dovzetnosti bakterij za doksiciklin mora uporaba tega zdravila temeljiti na bakteriološkem vzorčenju in testiranju občutljivosti ali nedavnih izkušnjah na kmetiji.

Če je v krmi velika količina Ca, Fe, Mg ali Al, se lahko zniža absorpcija doksiciklina. Zdravila ne dajajte skupaj s sredstvi proti želodčni kislini ali skupaj s kaolinom in preparati z železom. Zdravila ne dajajte v kombinaciji z baktericidnimi antibiotiki, kakršni so betalaktami. Zdravila ne dajajte sočasno z oksidanti.

Pri živalih se lahko kot posledica bolezni spremeni vnos zdravilne krvne mešanice s krmo. Če žival ne poje dovolj krme, jo morate zdraviti parenteralno.

Izogibajte se uporabi zdravila, če obstaja preobčutljivost za tetracikline.

Izogibajte se stiku z zdravilom med njegovim vmešavanjem v krmno mešanico in med dajanjem zdravilne krmne mešanice živalim.

Izogibajte se stiku s kožo in očmi. Če pride do njega, je priporočeno, da mesto sperete z obilico vode. Med uporabo izdelka ne kadite, jejte ali pijte.

Treba je upoštevati ustrezne ukrepe, da se izognete raztresanju praška med vmešavanjem zdravila v krmno mešanico.

Priporočeno je, da uporabljate masko brez smukca (skladno s predpisom EN140FFP1), rokavice, delovno obleko in odobrena zaščitna očala.

Če se po izpostavljenosti pojavijo simptomi, kot je kožni izbruh, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite ta opozorila. Vnetje obraza, ustnic in oči ali težave pri dihanju so hujši znaki, ki zahtevajo nujno zdravniško oskrbo.

Uporaba ni priporočljiva v obdobju brejosti in med laktacijo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po prvemu odpiranju hranite ovojnino tesno zaprto. Shranite na suhem mestu.

EXP {mesec/leto}

Ne uporabljajte po izteku roka uporabnosti.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 3 meseci.

Rok uporabnosti po vključitvi v peletirano krmo: 3 meseci.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

13. BESEDILO »SAMO ZA ŽIVALI« IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, če je navedba smiselna

14. BESEDILO »ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM«

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serija: {števila}