

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**ИМЕ, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОНЦЕНТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ,
ЖИВОТИНСКИ ВИДОВЕ, ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ И ТИТУЛЯР НА
РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА**

Държава-членка	Кандидат или притежател на разрешение за употреба	Име на продукта	Лекарствена форма	Концентрация	Животински видове	Честота и път на въвеждане	Препоръчителна доза
Белгия, Чешка република, Германия, Гърция, Испания, Франция, Италия, Холандия, Полша, Португалия и Словакия	Industrial Veterinaria, S.A Esmeralda, 19 4° 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Испания)	DOXYPREX	Премикс	100 mg/g	Прасета /след отбиване/	Прием по време на хранене	10 mg/kg живо тегло

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Въведение и история

Премикс от Дохургех 100 mg се предлага в опаковки от 5 kg, 20 kg и 25 kg, съдържащи 100 mg/g доксициклинова база като хиклат. В Испания продуктът е одобрен за употреба със следното приложение: лечение на респираторни заболявания при прасета, причинени от *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* и *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Това е също показанието, с което е кандидатствано за започване на процедурата по взаимно признаване. След дискусиите в Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури – ветеринарни продукти (CMD(v)) предложеното показание е променено в хода на процедурата по взаимно признаване, както следва: “За лечение на респираторни заболявания при прасета, причинени от податливи на лечение с доксициклин *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* и *Mycoplasma hyopneumoniae*”.

На 30 май 2006 г. Германия уведоми Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА), че CMD(v) не е постигнала съгласие относно продукта. Съгласно член 33, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО и поправките към него, въпросът е отнесен към Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP).

Причината за това е, че националният компетентен орган на Германия е счел, че този ветеринарен лекарствен продукт може да носи потенциален сериозен риск за здравето на животните, като това предположение се базира на факта, че ефективността на лекарството не е достатъчно добре обоснована в досието му.

В рамките на срещата от 21-22 юни 2006 г. Комитетът стартира референтна процедура за премикс от Дохургех 100 mg по силата на член 33, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО. Притежателят на разрешението за употреба беше помолен да обоснове показанието и продължителността на лечението, както беше обсъдено в рамките на последната процедура по взаимно признаване. Резултатите бяха предоставени на ЕМЕА на 19 декември 2006 г.

2. Дискусия

В увода към резултатите кандидатът е предоставил обосновка за подаването на това заявление, базирана на “утвърдена в практиката употреба”. В рамките на Европейския съюз продуктите от премикс на базата на доксициклин при препоръчителни дози от 10 mg/kg веднъж дневно в продължение на 5 дни се считат за одобрени от 1985 г. Подобни продукти с продължителност на лечението от 8 или 10 дни се предлагат в рамките на Европейския съюз.

В Приложение I на Директива 2001/82/ЕО и в допълненията от Директива 2004/28/ЕО е отбелязано, че пазарният опит с други продукти, съдържащи същите съставки, е от особено значение и че на кандидатите трябва да бъде обърнато особено внимание на този въпрос. Ето защо Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) счете, че гореспоменатите доклади дават достатъчни доказателства за безопасността и ефикасността на доксициклин като цяло, както и на специфичната крайна форма, продавана в Испания.

1. Основни клинични изпитвания с премикс от доксициклин 10%

Обсъдени бяха изборът на позитивни контролни продукти и приложеният дозиращ режим:

Кандидатът обясни, че изборът на позитивни контроли при основните полеви тестове не е имал за цел да сравнява техния продукт с продукт, който вече е бил използван за същата продължителност на лечение в рамките на Европейския съюз през последните 10 години. Позитивните контроли са избрани поради факта, че по това време в Испания не са съществували други референтни продукти от премикси на базата на доксициклин. Позитивните контролни продукти са избрани и въз основа на факта, че са предназначени за използване при

прасета медицински премикси, които съдържат само една активна субстанция и чийто спектър на действие включва всички организми, причиняващи въпросните показания. Кандидатът даде обяснение относно своя избор на дозировка.

Макар че изборът на позитивни контроли не би бил приемлив при оценката по настоящите стандарти, Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) заключи, че кандидатът е обосновал избора си с факта, че по онова време не е съществувал одобрен премикс на базата на доксициклин за въпросните показания. Кандидатът разполага с обоснована причина за избора на продукти, използвани като позитивни контроли. Освен това е използвана и негативна контрола. Като се има предвид, че статистическият анализ е подходящ, настоящото изследване може да заключи, че фактичската крайна форма е показала полева ефикасност в сравнение с негативната контролна група и е довела до поне толкова добри резултати, колкото тези на продукта за сравнение TM550 окситетрациклин.

При горното изследване не е представено потвърждение за дозировката, ето защо е необходимо представените референции да предоставят убедителни доказателства за практическата ефикасност на продукта.

В отговор на въпроса на Комитета кандидатът не е обсъждал или обосновал двете дози (200ppm и 300ppm) от Doxurghex, които са били приложени по време на клиничните изпитвания. В рамките на процедурата по взаимно признаване обаче кандидатът е обяснил, че количествата доксициклин, добавени към храната по време на клиничните изпитвания, са подбрани така, че да вземат под внимание промените, които биха възникнали по отношение на телесното тегло и консумацията на храна на прасетата. Главната цел е била да се гарантира приемът на предложената доза от 10 mg/kg живо тегло. Наблюденията показват, че през първите дни от лечението включването на 300 ppm в храната осигурява най-близък до препоръчителната доза резултат, но с увеличаване на консумацията на храна този резултат е постигнат и с 200 ppm. Тази обосновка е счтена за приемлива, но секцията за дозировката в Обобщението на характеристиките на продукта трябва да бъде допълнен, за да отразява по-добре начина на използване така, както е предложен и документиран от кандидата. По-малко внимание трябва да се отдели на стандартното включване на 250 ppm, свързано с “нормален” прием на храна. Трябва да се отбележи също така, че темповете на включване трябва да се базират на средната консумация на храна в началото на лечението.

Съгласно CVMP/627/01/ и насоките за добра клинична практика реакцията на терапията трябва да се базира на клинични и микробиологични критерии, когато това е възможно. Липсата на доказателства за бактериологично излекуване трябва да се обоснове и може да се отрази върху формулировката на показанията.

Кандидатът предостави научен доклад за комплекса от респираторни заболявания при прасетата (PRDC), като подчерта, че гореспоменатите насоки не са били действащи по времето, когато е извършено проучването или при първото подаване на документи пред испанските власти. При основните клинични изпитвания ясно се демонстрира наличието на *P.multocida* и *B.bronchiseptica* у болни прасета, но след лечението не са извършени тестове, които да докажат бактериологично излекуване. Кандидатът оправдава този пропуск с факта, че наличието на *M.hyopneumoniae* не е било определяемо чрез бактериологични методи, тъй като изолирането му е било трудно по онова време. Наличието се предполага. Кандидатът представи доказателства за ефикасността на активната съставка доксициклин срещу *M.hyopneumoniae* при прасетата, базирайки се на публикуваните данни и проучванията на минималната инхибиторна концентрация (MIC). Всички тези референции са представени при първото кандидатстване за одобрение.

Фермите са били избирани само ако най-малко 20% от прасетата са показвали клинични признаци на респираторно заболяване. Всички прасета от същинските изследвани групи са имали клинични признаци. Клиничните крайни точки са били “време до клинично излекуване” и “цялостно клинично излекуване”. Повторната заболеваемост е била оценена. На практика премиксът се дава на прасета, които имат клинични признаци и на такива в контакт с прасета с

признаци, поради това тази активна съставка се използва за контролиране на клиничните признаци на болестта. Ефикасността срещу *M. hyopneumoniae* не е била доказана в рамките на практическото проучване, тъй като наличието на бактерията не е било демонстрирано. Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) счита, че фактът, че не са правени бактериологични тестове след лечението означава, че бактериологичното излекуване не може да бъде предположено или потвърдено.

Поради тези причини се предлага следната подходяща формулировка на предложеното приложение:

“За лечение и превенция на респираторни заболявания при прасетата, причинени от *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*, податливи на лечение с доксициклин в случаите, когато болестта е била диагностицирана в стадото.”

Комитетът прие, че всички препоръки за внимание при употреба трябва да бъдат включени в точка 4.5. Поради различната податливост на бактериите към доксициклин, използването на продукта трябва да се базира на бактериологични тестове или тестване за податливост или на скорошния опит във фермата.

Поправките към фармакокинетичната секция на Обобщението на характеристиките на продукта и на произхода на стойностите на минимална инхибиторна концентрация, включени в тази секция, също трябва да бъдат включени.

Кандидатът представи пълната версия на дискусията върху статистическия анализ, проведен в рамките на основните изпитвания. Тази статистическа оценка беше поставена под въпрос в рамките на процедурата по взаимно признаване и беше сметена за неподходяща. Поради това кандидатът проведе друга статистическа оценка, като използва оригиналната база данни. Кандидатът е уверен, че последната отговаря в по-голяма степен на насоките ЕМЕА/CVMP/816/00 и е с по-голяма клинична значимост. Определена беше нова първична крайна точка, а именно **време за клинично излекуване**, т.е. времето от началото на лечението до пълното отсъствие на клинични признаци.

Определени бяха нови вторични крайни точки, а именно **процент клинично излекувани на ден 7, степен на повторна заболяемост и на смъртност. Оправдано е използването на глобални оценки, тъй като те са част от статистическите насоки.**

Относно **времето за клинично излекуване**, групите на Дохургех от 200ppm и от 300ppm са излекувани на 3.2 и 3.33 ден, съответно, в сравнение с групата на ТМ550 – на 8.2 ден, групата на Stabox – на 11.75 ден и контролната група – на 13.67 ден. Анализът две по две показва, че и двете групи на Дохургех са излекувани значително по-бързо, отколкото негативната контролна и позитивната контролна група. **Времето за клинично излекуване** се счита за първична крайна точка.

Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) заключи, че форматът на основното проучване има множество недостатъци съгласно “настоящите” изисквания за добра клинична практика. Това заключение е в синхрон с Германския компетентен национален орган (BVL) и с експертното мнение. Проучването обаче е извършено и оценено преди въвеждането на тези изисквания, а кандидатът е извършил много допълнителни анализи на първоначалните данни и е обосновал много от недостатъците. Макар че броят на изследваните прасета привидно е малък, кандидатът се е обосновал, че поради голямата разлика в резултатите между Дохургех и контролните групи, малкият брой животни въпреки всичко позволява достигането на 80% тежест. Ето защо това се счита за приемливо. Всички резултати показват ясно подобрение при прасетата, лекувани с Дохургех, без повтаряемост на заболяването и без смъртни случаи, за разлика от негативната контрола. В заключение кандидатът е извършил няколко подходящи анализи, базирани на първоначалните данни.

Недостатъците относно ефикасността на продукта при лечението на *P.multocida* и *B. bronchiseptica*, демонстрирани при основание клинични изпитвания, са компенсирани от дискусиите върху получените от практиката данни, съдържащи се в предоставената литература. Посредством тези референции кандидатът демонстрира, че продуктът отговаря на критериите за утвърдена в практиката употреба.

Кандидатът определи използваното от него приложение като утвърдена в практиката употреба на активната съставка доксициклин. Предоставените референции подкрепят фармакодинамиката, включително данните за минимална инхибиторна концентрация (на повече от 5 години) и фармакокинезата на активната съставка доксициклин. Освен това бяха предоставени изследвания на фармакокинезата с използване на крайната форма и по-съвременни (2001) данни за минималната инхибиторна концентрация на респираторни патогени, изолирани от прасета в Испания. Кандидатът предостави проучване на толерантността на целеви групи видове и пазарни научни данни в подкрепа на безопасността на продукта. Резистентността е добре отразена в литературата по въпроса. Кандидатът е провел основно контролирано практическо изпитване със случайна двуцентрова извадка, като е използвал крайната форма, за да демонстрира ефикасността при респираторни заболявания, причинени от *P.multocida* и *B.bronchiseptica*. Предоставените данни от опита, след пускане на пазара, се състоят от:

- (1) фармакологична бдителност – не е съобщено за възможни нежелани реакции към лекарството и за липса на ефикасност; и
- (2) пет експертни становища на ветеринарни лекари, които работят в тясно сътрудничество с големи свинеферми в Испания, съдържащи положителни коментари за опита им при използването на продукта. От предоставената информация може да се заключи, че не е идентифициран значителен потенциален риск относно безопасността или ефикасността на Дохургех, приложен при лечението или за контрол на клиничните симптоми на респираторни заболявания при прасетата, причинени от *P.multocida* и *B.bronchiseptica*.

2. За второто клинично проучване “Ефикасност на доксициклин в храната при контрол на пневмония, причинена от *P. multocida* и *Mycoplasma hyopneumoniae*”

При горното проучване не е представено потвърждение за дозировката, ето защо е необходимо представените референции да дадат убедителни доказателства за практическата ефикасност на продукта.

Pulmodox е предназначен за превенция на клинични респираторни заболявания, а не за тяхното лечение.

За да докаже, че Дохургех е с бионаличност, подобна на тази на продукта Pulmodox 5% Premix, кандидатът се е позовал на информацията от Обобщението на характеристиките на продукта и на интернет страницата hevra.org. Подчертано е, че макар да има малки разлики в дозировката, средната и максималната плазмена концентрация са почти еднакви.

Има обаче различия, както при препоръчителната дозировка (12.5 mg/kg/дневно срещу 10 mg/kg/дневно), така и в продължителността на лечението (8 срещу 7 дни).

На базата на тази информация Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) реши, че представените референции не са достатъчно **основополагащи** доказателства за клиничната ефикасност на продукта Дохургех при предложените показания и дозировка при *M.Нуорнеумониае*.

3. Заключение и препоръка

Препоръката на Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) е да се издаде разрешение за употреба на Doxurhex 100 mg/g Premix за лечебни хранителни смеси за прасета с показанието, указано по-долу, тъй като е демонстриран положителен анализ на съотношението полза/риск и не е идентифициран потенциален сериозен риск.

“За лечение и превенция на респираторни заболявания при прасетата, причинени от *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*, податливи на лечение с доксициклин, в случаите когато болестта е била диагностицирана в стадото”

Анализът на съотношението полза/риск не може да бъде извършен поради липсата на основополагащи доказателства за клиничната ефикасност за показанието *M. hyopneumoniae*. Поради това препоръката е патогенът да бъде изваден от препоръчаните показания.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Дохургрех 100 mg/g Премикс

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки грам съдържа:

Активна субстанция:

100 mg доксициклин база под формата на хиклат

Помощни вещества:

Грис q.s.

За пълен списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Премикс за медикаментозни фуражи

Дохургрех се предлага под формата на жълти гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Видът животни, за които е предназначен

Прасета (след отбиване)

4.2. Терапевтични показания за отделните видове животни

За лечение и профилактика на дихателното заболяване по свинете, причинявано от чувствителни към доксициклин *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*, когато болестта е диагностицирана в стадото.

4.3. Противопоказания

Да не се използва при животни със свръхчувствителност към тетрациклини.

Да не се използва при животни с увреждане на черния дроб.

4.4. Специални предпазни мерки

Приемът на медикаментозен фураж от страна на животните може да бъде променен в резултат на заболяване. В случай на недостатъчен прием на фураж, животните трябва да бъдат лекувани парентерално.

4.5. Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Поради варибилността в чувствителността на бактериите към доксициклин, употребата на продукта трябва да се основава на бактериологични проби и изследване на чувствителността или на скорошни предишни случаи във фермата, като се вземат предвид официалните и местни политики по отношение на противомикробните средства.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагачи ветеринарномедицинския продукт на животните

Да се избягва работа с продукта, ако е налице свръхчувствителност към тетрациклини.

Да се подхожда с повишено внимание с оглед избягване на контакт с продукта по време на влагането му във фуража, както и при прилагането на медикаментозния фураж на животните.

Трябва да бъдат взети адекватни мерки, за да се избегне разпръскване на прах по време на влагането на продукта във фуража.

Препоръчва се използването на противопрахова маска (съгласно разпоредба EN140FFP1), ръкавици, работно облекло и одобрени предпазни очила.

Да се избягва контакт с кожата и очите. Ако това се случи, препоръчва се да се измие съответната област с обилно количество вода.

Да не се пуши, яде или пие по време на работа с продукта.

Ако след експозиция се появят симптоми като кожен обрив, трябва да се потърси лекар, като му бъдат показани настоящите предупреждения. Възпаление на лицето, устните и очите или затруднения в дишането са по-тежки признаци, които изискват спешна медицинска намеса.

4.6. Странични реакции (честота и важност)

Както при всички тетрациклини, могат да се проявяват алергични реакции и фотосенсибилизация.

Храносмилателни нарушения, дължащи се на чревна дисбактериоза, могат да се проявят при много продължителни курсове на лечение.

4.7. Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Не се препоръчва използването му по време на бременност и лактация.

4.8. Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Резорбцията на доксициклин може да бъде намалена при наличието на големи количества Са, Fe, Mg или Al в храната. Да не се прилага в комбинация с антиациди, каолин и железни препарати.

Да не се прилага едновременно с бактерицидни антибиотици като бета-лактами.

4.9. Количество, което се прилага и начин на приложение

За приложение във фуража.

Препоръчаната доза е 10 mg доксициклин/kg телесно тегло/ден (еквивалентни на 1 g Дохургех/10 kg т.т.) в продължение на 7 последователни дни. За прасета с дневен прием от 40 g фураж/kg т.т./ден тази доза съответства на 250 mg доксициклин на килограм фураж, което означава норма на влагане от 2,5 kg/тон. Приемът на фураж ще зависи от клиничното състояние на животното. С оглед постигане на точна дозировка, концентрацията на противомикробното средство трябва да бъде коригирана, като се вземе предвид дневния прием на фураж към началния момент на лечението.

За изчисляване на дозировката може да се използва следната формула:

$1 \text{ mg Дохургех/kg фураж} = 10 \text{ mg доксициклин/kg т.т.} \times 10 \times \text{телесно тегло (kg)}/\text{дневен прием на фураж (kg)}$

Указания за смесване:

Премиксът е предназначен за влагане единствено в гранулирани медикаментозни фуражи.

За производството на медикаментозни фуражи могат да бъдат използвани следните пълноценни фуражи за прасета:

Стартер за прасенца I (пълноценен фураж до достигане на приблизително 20 kg телесно тегло)

Стартер за прасенца II (пълноценен фураж до достигане на приблизително 35 kg телесно тегло)

Пълноценен фураж за прасета за угодяване до достигане на приблизително 50 kg телесно тегло

Пълноценен фураж за прасета за угодяване с телесно тегло приблизително 50 kg

Пълноценен фураж за прасета за угодяване с телесно тегло приблизително 35 kg

За влагане на продукта във фуража трябва да се използва хоризонтален лентов смесител. Препоръчва се една част Дохургех първо да се смеси с една част от фуража, след което да се добави останалият фураж и да се размеси добре. След това медикаментозният фураж може да бъде гранулиран. Условиата на пелетиране включват предварителна топлинна подготовка на съставките при 55-65°C и 10% влажност. Преди гранулирането брашното не трябва да достига температура по-висока от 55 °C.

4.10. Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

При проведените проучвания, в които медикаментозен фураж с 600 ppm (2,4 пъти над препоръчаната доза) е прилаган на животни с тегло 20-30 kg за период, два пъти по-дълъг от препоръчвания, не са установени симптоми на непоносимост към изследваното вещество.

4.11. Карентен срок

Месо и вътрешни органи: 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Противобактериални средства за системна употреба - Тетрациклини, Ветеринарномедицински Анатомио-Терапевтичен Код: QJ01AA02.

5.1. Фармакодинамика

Доксициклин е широкоспектърен антибиотик с бактериостатично действие, който действа чрез нарушаване синтеза на бактериален протеин при чувствителните видове.

Доксициклин е полусинтетичен тетрациклин, получен от окситетрациклин, който въздейства на 30S субединицата на бактериалната рибозома посредством обратимо свързване, чрез блокиране свързването на аминокил-тРНК (транспортна РНК) с комплекса иРНК (информационна РНК)/рибозома, с което се избягва прибавянето на нови аминокиселини към нарастващата пептидна верига като така се нарушава синтезът на протеини.

Той е активен срещу:

Pasteurella multocida и *Bordetella bronchiseptica*

“През 2001 г. в Испания е определена *in vitro* чувствителността към доксициклин на изолирани от свине щамове на *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*, което е дало като резултат стойности на МИК₉₀ (минимална инхибираща концентрация) от съответно 0,795 µg/ml и 0,053 µg/ml.”

Според разпоредбата на Института за клинични и лабораторни стандарти (ИКЛС), организми, различни от стрептококи, със стойности на МИК ≤ 4 µg/ml се считат за чувствителни, с 8 µg/ml – за средночувствителни и със стойности на МИК ≥ 16 – за устойчиви на доксициклин.

Съществуват най-малко два механизма за изграждане на резистентност към тетрациклини. Най-важният механизъм се корени в намаляването на клетъчното натрупване на лекарственото средство. То се дължи на създаването на път за елиминиране чрез изпомпване на

противобактериалното средство или на промяна в системата за транспорт, което води до ограничено зависещо от енергията залавяне на тетрациклин към външната страна на клетката. Промяната в системата за транспорт се предизвиква от индуцируеми протеини, кодирани в плазмиди и транспозони. Другият механизъм се проявява чрез намаляване афинитета на рибозомата към Тетрациклин-Mg²⁺ комплекса поради мутации в хромозомата. Кръстосана устойчивост се наблюдава често при тетрациклините.

5.2. Фармакокинетика

Резорбцията след перорално или интрамускулно въвеждане показва висока бионаличност. След перорално въвеждане, при повечето видове се достигат стойности по-високи от 70%.

Храната може в лека степен да изменя пероралната бионаличност на доксициклин.

Доксициклин се разпределя навсякъде из организма поради своите физикохимични характеристики, предвид това, че е силно липидоразтворим. Той достига добре перфузираните и периферните тъкани. Концентрира се в черния дроб, бъбреците, костите и червата, като в този последен случай това се дължи на ентерохепаталното кръвообращение. Концентрациите, които се достигат в белия дроб, винаги са по-високи отколкото тези в плазмата. Терапевтични концентрации са установени в телесната течност, миокарда, размножителните тъкани, мозъка и млечната жлеза. Свързването с плазмените протеини е около 90 – 92%. 40% от лекарственото средство се метаболизира и излъчват най-вече с фекалиите (жлъчен и чревен път), предимно като микробиологично неактивни конюгати.

Прасета (след отбиване)

Пероралната бионаличност на доксициклин варира между стойности от 50–60%. След като бъде резорбирано, лекарственото средство в голям процент (93%) се свързва с плазмените протеини.

Предвид неговите липофилни свойства, доксициклин лесно се разпределя в тъканите на животните, като демонстрира обеми на разпределение от 0,53 l/kg. Неговият чернодробен метаболизъм е малък, като на ниво бъбреци се установяват следи от някои метаболити. Неговото излъчване се осъществява чрез чревната слуз и в по-малка степен чрез жлъчната секреция, което води до стойности на плазмен клирънс от 1,7 ml/min/kg.

След въвеждане на единична доза, C_{max} е 1,70 µg/ml с T_{max} от 6 часа. Въвеждането на продукта съгласно препоръчаната дозировка води до максимална плазмена концентрация при стабилно състояние от 2,0 ± 0,4 µg/ml. След спиране на лекарственото средство, полуживотът на терминалната фаза е 6 часа. То се елиминира главно през тънките черва, което предполага предимство спрямо останалите тетрациклини, предвид това, че не се акумулира в организма когато бъбречната функция е намалена, тъй като това не е основният път на елиминиране.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на ексципиентите

Некристилизиращ течен сорбитол

Течен парафин

Грис (*обявен на етикета като носител*)

6.2. Несъвместимости

Да не се прилага съвместно с окисляващи вещества.

6.3. Срок на годност

Срок на годност на опакования за продажба ветеринарномедицински продукт: 3 години.

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 3 месеца.

Срок на годност след влагане в пелетирания фураж: 3 месеца.

След първо отваряне, съхранявайте опаковката плътно затворена. Да се съхранява на сухо място.

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение на продукта

Да се съхранява под 30 °С.

6.5. Вид и състав на първичната опаковка

Контейнери от 1 kg, 5 kg, 20 kg и 25 kg.

Термично запечатани пликосе със сложна обвивка, съставена от външен слой от полиестер, среден слой от алуминий и вътрешен слой от полиетилен, който е в контакт с продукта.

При опаковките от 5 kg, 20 kg и 25 kg, пликосете съдържат допълнителен междинен слой от найлон.

Затварянето е посредством термично запечатване.

Не всички размери могат да бъдат продавани.

6.6. Специални предпазни мерки при унищожаване на неизползвания продукт или остатъци от него, ако има такива

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, ако има такива, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Испания

Тел: +34 934 706 270

Факс: +34 933 727 556

e-mail: invesa@invesagroup.com

8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА/ПРОЦЕДУРЕН НОМЕР ПРИ ПВП

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗ

04/02/2004

10. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНИЯ ПРЕГЛЕД НА ТЕКСТА

{<ДАТА/МЕСЕЦ/ГОДИНА>}

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, ДОСТАВКА И/ИЛИ УПОТРЕБА

Няма.

ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА
ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

{СЪЩНОСТ/ВИД}

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Дохургрех 100 mg/g Премикс

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Дохургрех се предлага като жълти гранули, съдържащи 100 mg доксициклин база под формата на хиклат в грам от продукта. Като носител се използва грис.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Премикс за медикаментозни фуражи

4. КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН

Прасета (след отбиване)

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За лечение и профилактика на дихателното заболяване по свинете, причинявано от чувствителни към доксициклин *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*, когато болестта е диагностицирана в стадото.

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За приложение във фуража

8. КАРЕНТЕН СРОК

Месо и вътрешни органи: 7 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

Поради вариабилността в чувствителността на бактериите към доксицилин, употребата на продукта трябва да се основава на бактериологични проби и изследване на чувствителността или на скорошни предишни случаи във фермата, като се вземат предвид официалните и местни политики по отношение на противомикробните средства.

Резорбцията на доксицилин може да бъде намалена при наличието на големи количества Са, Fe, Mg или Al в храната. Да не се прилага в комбинация с антиациди, каолин и железни препарати.

Да не се прилага едновременно с бактерицидни антибиотици като бета-лактами.

Да не се прилага съвместно с окисляващи вещества.

Приемът на медикаментозен фураж от страна на животните може да бъде променен в резултат на заболяване. В случай на недостатъчен прием на фураж, животните трябва да бъдат лекувани парентерално.

Да се избягва работа с продукта, ако е налице свръхчувствителност към тетрациклини.

Да се подхожда с повишено внимание с оглед избягване на контакт с продукта по време на влагането му във фуража, както и при прилагането на медикаментозния фураж на животните.

Да се избягва контакт с кожата и очите. Ако това се случи, препоръчва се да се измие съответната област с обилно количество вода.

Да не се пуши, яде или пие по време на работа с продукта.

Трябва да бъдат взети адекватни мерки, за да се избегне разпръскване на прах по време на влагането на продукта във фуража.

Препоръчва се използването на противопрахова маска (съгласно разпоредба EN140FFP1), ръкавици, работно облекло и одобрени предпазни очила.

Ако след експозиция се появят симптоми като кожен обрив, трябва да се потърси лекар, като му бъдат показани настоящите предупреждения. Възпаление на лицето, устните и очите или затруднения в дишането са по-тежки признаци, които изискват спешна медицинска намеса. Не се препоръчва използването му при бременни животни и по време на периоди на лактация.

10. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

11. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява на недостъпни за деца места.

Да се съхранява под 30 °C.

След първо отваряне, съхранявайте опаковката плътно затворена. Да се съхранява на сухо място.

ГОДЕН ДО {месец/година}

Да не се използва след изтичане срока на годност.

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 3 месеца.

Срок на годност след влагане в пелетирания фураж: 3 месеца.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, ако има такива, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯТА ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯТА ОТНОСНО НАЧИНЪТ НА ОСВОБОЖДАВАНЕ ЗА ПРОДАЖБА И УПОТРЕБА, АКО ИМА ТАКИВА

14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”

Да се съхранява на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И ПОСТОЯННИЯ АДРЕС НА УПРАВЛЕНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

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

16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

ЛИСТОВКА

Дохургрех 100 mg/g Премикс

1. ИМЕ И ПОСТОЯННИЯ АДРЕС НА УПРАВЛЕНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИ ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ ЛИЦА

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

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Дохургрех 100 mg/g Премикс

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Дохургрех се предлага като жълти гранули, съдържащи 100 mg доксициклин база под формата на хиклат в грам от продукта. Като носител се използва грис.

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За лечение и профилактика на дихателното заболяване по свинете, причинявано от чувствителни към доксициклин *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*, когато болестта е диагностицирана в стадото.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при животни със свръхчувствителност към тетрациклини.
Да не се използва при животни с увреждане на черния дроб.

6. НЕЖЕЛАНИ СТРАНИЧНИ РЕАКЦИИ

Както при всички тетрациклини, могат да се проявяват алергични реакции и фотосенсибилизация.

Храносмилателни нарушения, дължащи се на чревна дисбактериоза, могат да се проявят при много продължителни курсове на лечение.

Ако забележите някакво сериозно въздействие или други ефекти, вследствие от употребата на този ВМП, които не са описани в това упътване за употреба, моля незабавно да уведомите вашия ветеринарен лекар.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН

Прасета (след отбиване)

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИ ПРИЛАГАНЕ

За приложение във фуража

Препоръчаната доза е 10 mg доксициклин/kg телесно тегло/ден (еквивалентни на 1 g Дохургех/10 kg т.т.) в продължение на 7 последователни дни. За прасета с дневен прием от 40 g фураж/kg т.т./ден тази доза съответства на 250 mg доксициклин на килограм фураж, което означава норма на влагане от 2,5 kg/тон.

Приемът на фураж ще зависи от клиничното състояние на животното. С оглед постигане на точна дозировка, концентрацията на противомикробното средство трябва да бъде коригирана, като се вземе предвид дневния прием на фураж към началния момент на лечението.

За изчисляване на дозировката може да се използва следната формула:

$1 \text{ mg Дохургех/kg фураж} = 10 \text{ mg доксициклин/kg т.т.} \times 10 \times \text{телесно тегло (kg)}/\text{дневен прием на фураж (kg)}$

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Указания за смесване:

Премиксът е предназначен за влагане единствено в гранулирани медикаментозни фуражи.

За производството на медикаментозни фуражи могат да бъдат използвани следните пълноценни фуражи за прасета:

Стартер за прасенца I (пълноценен фураж до достигане на приблизително 20 kg телесно тегло)

Стартер за прасенца II (пълноценен фураж до достигане на приблизително 35 kg телесно тегло)

Пълноценен фураж за прасета за угодяване до достигане на приблизително 50 kg телесно тегло

Пълноценен фураж за прасета за угодяване с телесно тегло приблизително 50 kg

Пълноценен фураж за прасета за угодяване с телесно тегло приблизително 35 kg

За влагане на продукта във фуража трябва да се използва хоризонтален лентов смесител. Препоръчва се една част Дохургех първо да се смеси с една част от фуража, след което да се добави останалият фураж и да се размеси добре. След това медикаментозният фураж може да бъде гранулиран. Условието на пелетиране включват предварителна топлинна подготовка на съставките при 55-65°C и 10% влажност. Преди гранулирането брашното не трябва да достига температура по-висока от 55 °C.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Месо и вътрешни органи: 7 дни.

11. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява на недостъпни за деца места.

Да се съхранява под 30 °C.

След първо отваряне, съхранявайте опаковката плътно затворена. Да се съхранява на сухо място.

ГОДЕН ДО {месец/година}

Да не се използва след изтичане срока на годност.

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 3 месеца.

Срок на годност след влагане в пелетирания фураж: 3 месеца.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я)

Поради вариабилността в чувствителността на бактериите към доксициклин, употребата на продукта трябва да се основава на бактериологични проби и изследване на чувствителността

или на скорошни предишни случаи във фермата, като се вземат предвид официалните и местни политики по отношение на противомикробните средства.

Резорбцията на доксициклин може да бъде намалена при наличието на големи количества Са, Fe, Mg или Al в храната. Да не се прилага в комбинация с антиациди, каолин и желязни препарати.

Да не се прилага едновременно с бактерицидни антибиотици като бета-лактами.

Да не се прилага съвместно с окисляващи вещества.

Приемът на медикаментозен фураж от страна на животните може да бъде променен в резултат на заболяване. В случай на недостатъчен прием на фураж, животните трябва да бъдат лекувани парентерално.

Да се избягва работа с продукта, ако е налице свръхчувствителност към тетрациклини.

Да се подхожда с повишено внимание с оглед избягване на контакт с продукта по време на влагането му във фуража, както и при прилагането на медикаментозния фураж на животните.

Да се избягва контакт с кожата и очите. Ако това се случи, препоръчва се да се измие съответната област с обилно количество вода.

Да не се пуши, яде или пие по време на работа с продукта.

Трябва да бъдат взети адекватни мерки, за да се избегне разпръскване на прах по време на влагането на продукта във фуража.

Препоръчва се използването на противопрахова маска (съгласно разпоредба EN140FFP1), ръкавици, работно облекло и одобрени предпазни очила.

Ако след експозиция се появят симптоми като кожен обрив, трябва да се потърси лекар, като му бъдат показани настоящите предупреждения. Възпаление на лицето, устните и очите или затруднения в дишането са по-тежки признаци, които изискват спешна медицинска намеса

Не се препоръчва използването му при бременни животни и по време на периоди на лактация.

13. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПО ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, ако има такива, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНИЯ ПРЕГЛЕД НА ТЕКСТА

{<ДАТА/МЕСЕЦ/ГОДИНА>}

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Отпуска се по рецепта на ветеринарен лекар

ОПАКОВКИ:

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg