

PŘÍLOHA I

**NÁZEV, LÉKOVÁ FORMA, SÍLA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ŽIVOČIŠNÉ DRUHY,
ZPŮSOBY PODÁNÍ A DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Členský stát	Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název přípravku	Léková forma	Síla	Cílový druh zvířat	Frekvence a cesta podání	Doporučená dávka
Belgie, Česká republika, Německo, Řecko, Španělsko, Francie, Itálie, Nizozemsko, Polsko, Portugalsko a Slovensko	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4° 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Španělsko)	DOXYPREX	Premix	100 mg/g	Prasata (po odstavení)	V krmivu	10 mg/kg tělesné hmotnosti

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

1. Úvod a základní informace

Doxyprex 100 mg premix je dostupný v 5kg, 20kg a 25kg termoizolovaných pytlích s obsahem 100 mg/g doxycyklinové báze ve formě hyklátu. Ve Španělsku byl přípravek registrován k léčbě respiračních onemocnění prasat způsobovaných bakteriemi *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* a *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Toto je též indikace, o níž bylo požádáno na začátku procesu vzájemného uznání (mutual recognition procedure, MRP). Po diskusích, které proběhly v rámci CMD(v), byla navrhovaná indikace v průběhu MRP pozměněna takto: „K léčbě respiračních onemocnění prasat způsobovaných bakteriemi *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* a *Mycoplasma hyopneumoniae*, citlivými na doxycyklin.“

Dne 30. května 2006 Německo uvědomilo Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o tom, že CMD(v) nedosáhl ve věci tohoto léčivého přípravku shody. V souladu s čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES v upraveném znění byla záležitost předána Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP).

Důvodem byla skutečnost, že příslušný národní orgán v Německu usoudil, že tento veterinární léčivý přípravek by mohl představovat potenciální závažné riziko pro zdraví zvířat, jelikož jeho účinnost nebyla řádně doložena v rámci předložené dokumentace.

Výbor CVMP na svém setkání konaném ve dnech 21.-22. června 2006 zahájil proces přezkoumání dle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES v upraveném znění pro přípravek Doxyprex 100 mg premix. Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby odůvodnil navrženou indikaci i dávkování, jež byly předmětem diskusí při nedávném MRP. Držitel předložil svou odpověď Evropské agentuře pro léčivé přípravky dne 19. prosince 2006.

2. Diskuse

V úvodu odpovědi žadatel zdůvodnil předložení žádosti na základě „osvědčeného užívání“. Udal, že přípravky ve formě premixu na bázi doxycyklinu pro prasata s doporučenou dávkou 10 mg/kg jednou denně po dobu 5 dnů jsou v rámci EU registrovány od roku 1985. Krom toho jsou v rámci EU dostupné podobné přípravky určené k léčbě v délce trvání 8 až 10 dnů.

Příloha I směrnice 2001/82/ES v upraveném znění směrnice 2004/28/ES uvádí, že zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky, které jsou zaznamenány po uvedení na trh, jsou obzvláště důležité a žadatelé by na ně měli klást speciální důraz. Výbor CVMP proto usoudil, že výše zmíněné zprávy příznivě potvrzují bezpečnost a účinnost doxycyklinu nejen obecně, ale také pro konkrétní finální preparát uvedený na trh ve Španělsku.

1. Pivovní klinická studie Doxycyklinu 10% premix

Byl posuzován výběr pozitivních kontrolních přípravků a aplikovaný dávkovací režim:

Žadatel vysvětlil, že volba pozitivních kontrol v rámci pivovní terénní studie nebyla vedena cílem porovnávat jejich přípravek s nějakým jiným přípravkem, který byl používán pro stejný dávkovací režim v rámci Společenství po dobu nejméně 10 let. Dané dvě pozitivní kontroly byly zvoleny proto, že v té době nebyly ve Španělsku dostupné žádné referenční přípravky ve formě premixu na bázi doxycyklinu. Tyto pozitivní kontrolní přípravky byly zvoleny na základě skutečnosti, že šlo o medikované premixy určené k použití u prasat, a obsahovaly jednu účinnou látku, která měla celou škálu účinků, včetně účinku proti organismům, jež způsobují navrhované indikace. Žadatel osvětlil volbu dávkování.

Ačkoli volba pozitivních kontrolních přípravků by při hodnocení dle aktuálních norem nebyla přijatelná, výbor CVMP došel k závěru, že žadatel svůj postup zdůvodnil tím, že v dané době nebyly dostupné registrované premixy na bázi doxycyklinu pro navrhované indikace. Žadatel měl tedy oprávněný důvod zvolit tyto přípravky jako pozitivní kontroly. Navíc byla použita negativní kontrola. Za předpokladu vhodné statistické analýzy může studie takového rozvržení poskytnout závěr, že aktuální konečný preparát prokázal terénní účinnost při porovnání s negativní kontrolní skupinou a poskytl přinejmenším stejně dobré výsledky jako přípravek TM550 (oxytetracyklin).

Podle všeho nebyly předloženy žádné studie na potvrzení dávky kromě výše uvedené studie, a proto je důležité, aby přeložené reference poskytly dostatečně zásadní důkazy o terénní účinnosti přípravku.

Ve své odpovědi pro výbor CVMP žadatel neprobíral ani neodůvodňoval použití dvou dávek (200 ppm a 300 ppm) Doxyprexu, aplikovaných v rámci klinické studie. Během MRP však žadatel objasnil, že rozdílné míry obsahu doxycyklinu v krmivu, použité v rámci klinické studie, měly zohlednit proměnlivost situace v terénu s ohledem na hmotnost prasat a spotřebu krmiva. Hlavním cílem bylo pokusit se zajistit příjem navrhované dávky 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Je pozorováno, že během prvních dnů léčby se k doporučené dávce nejvíce přiblížilo aplikací 300 ppm, zatímco při nárůstu spotřeby krmiva byla doporučena dávka dosažena již při 200 ppm.

Toto zdůvodnění bylo posouzeno jako přijatelné, ale oddíl SPC věnovaný dávkování by měl být upraven tak, aby lépe odrážel použití v té podobě, v jaké bylo navrženo a zdokumentováno žadatelem. Menší důraz by měl být kladen na standardní obsah 250 ppm., vztahující se k „normální“ spotřebě krmiva. Mělo by se také doplnit, že míra obsahu premixu v krmivu by měla vycházet z průměrné spotřeby krmiva v době zahájení léčby.

Pokyny CVMP/627/01 a zásady správné klinické praxe uvádějí, že odpověď na léčbu musí vycházet z klinických a mikrobiologických kritérií, kdykoliv je to možné. Nedostatek důkazu bakteriologického přeléčení by měl být zdůvodněn a může ovlivnit znění indikace.

Žadatel předložil vědeckou zprávu o komplexu respiračních onemocnění prasat (Porcine Respiratory Disease Komplex, PRDC) a poukázal na skutečnost, že výše uvedené pokyny neplatily v době realizace studie ani v době úvodního předložení dokumentace španělským úřadům. V pivotní klinické studii byly nemocným prasatům jasně prokázány bakterie *P.multocida* a *B.bronchiseptica*, nicméně po ukončení léčby nebyl proveden odběr a hodnocení vzorků k prokázání bakteriologického přeléčení. Absenci bakteriologického prokázání přítomnosti *M.hyo pneumoniae* žadatel zdůvodňuje tím, že tuto bakterii bylo v dané době obtížné izolovat. Její přítomnost proto byla pouze předpokládána. Žadatel poskytl důkazy účinnosti účinné látky doxycyklinu proti *M.hyo pneumoniae* u prasat z publikované literatury a z MIC studií. Tyto tvoří veškeré reference poskytnuté spolu s původní předloženou dokumentací.

Zemědělská zařízení byla zvolena tehdy, pokud nejméně 20 % chovaných prasat vykazovalo klinické známky respiračního onemocnění. Sledované skupiny prasat všechny vykazovaly klinické známky onemocnění. Hodnocené klinické parametry byly „doba do klinického vyléčení“ a „celkové klinické vyléčení“. Byly hodnoceny relapsy. V praktické situaci je premix obvykle podáván prasatům vykazujícím klinické známky onemocnění i nedotčeným prasatům, proto je tato účinná látka určena ke kontrole klinických známek onemocnění. Účinnost proti *M. Hyo pneumoniae* nebyla prokázána v rámci terénní studie, jelikož přítomnost této bakterie nebyla prokázána.

Výbor CVMP se domnívá, že vzhledem k tomu, že po ukončení léčby nebyly v rámci terénní studie odebrány žádné bakteriologické vzorky, nelze předpokládat nebo tvrdit, že došlo k bakteriologickému přeléčení.

Z těchto důvodů je jako vhodné navrhováno následující znění indikace:

„K léčbě a prevenci respiračních onemocnění prasat, způsobovaných bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými na doxycyklin, pokud toto onemocnění bylo diagnostikováno v rámci stáda.“

Výbor se shodl na tom, že veškerá doporučení týkající se rozumného používání by měla být součástí bodu 4.5. Z důvodu variability citlivosti bakterií na doxycyklin by použití přípravku mělo vycházet z bakteriologického posouzení vzorků a testování citlivosti nebo zkušeností v daném zemědělském zařízení z nedávné doby.

Měly by se upravit farmakokinetické údaje v SPC a měl by být vložen původ MIC hodnot obsažených v této části.

Žadatel poskytl kompletní diskusi statistických analýz provedených pro pivotní studii. Během postupu vzájemného uznání bylo toto statistické hodnocení zpochybněno a shledáno nevhodným. Proto žadatel provedl jiné statistické zhodnocení s použitím původní databáze. Žadatel měl pocit, že toto bylo více přizpůsobeno směrnici EMEA/CVMP/816/00 a poskytlo větší klinickou významnost. Nově byl definován primární sledovaný cílový parametr, a to **doba do klinického vyléčení**, tj. doba do absence klinických příznaků onemocnění.

Nově byly definovány sekundární sledované cílové parametry: **procento klinicky vyléčených po 7 dnech léčby, míra relapsů a úmrtnosti. Globální hodnocení byla oprávněna, jelikož jsou součástí statistických pokynů.**

Pokud jde o **dobu do klinického vyléčení**, ve skupinách léčených přípravkem Doxyplex v dávkách 200 ppm a 300 ppm došlo k vyléčení po 3,2 a 3,33 dnů v uvedeném pořadí oproti 8,2 dnů u skupiny léčené přípravkem TM550, 11,75 dnů u skupiny léčené přípravkem Stabox a 13,67 dnů u kontrolní skupiny. V rámci analýzy two-by-two došlo v obou skupinách léčených přípravkem Doxyplex k rychlejšímu vyléčení než u negativní kontroly a pozitivních kontrolních skupin. **Doba do klinického vyléčení** byla považována za primární sledovaný cíl.

Výbor CVMP dospěl k závěru, že dle „aktuálních“ požadavků správné klinické praxe vykazuje tato pivotní studie mnoho nedostatků. Na tom se shodl německý příslušný národní orgán (BVL) i odborný posudek. Nicméně studie byla provedena i posouzena ještě před těmito požadavky a žadatel se pokusil o mnoho doplňujících analýz původních údajů a různé nedostatky uvedl na pravou míru. Ačkoli při povrchním pohledu se jednotlivé počty zahrnutých prasat jeví malé, žadatel tento fakt zdůvodnil, neboť vzhledem k velkým rozdílům ve výsledcích mezi přípravkem Doxyplex a kontrolními skupinami i takto malý počet zvířat umožňuje dosáhnout 80% věrohodnosti. Proto by měl být považován za přijatelný. V porovnání s negativní kontrolou všechny výsledky ukazují na jasné zlepšení stavu zvířat léčených přípravkem Doxyplex, a to bez relapsů či úmrtí. Souhrnem lze říci, že žadatel skutečně provedl velký počet analýz vycházejících z původních údajů a tyto se jeví provedeny řádným způsobem.

Nedostatky pivotní klinické studie, prokazující účinnost přípravku při léčbě *P.multocida* a *B. bronchiseptica* byly vykompenzovány diskusí o údajích zjištěných v terénu, jež byly obsaženy v poskytnuté referenční literatuře. Žadatel prostřednictvím těchto referencí prokázal, že přípravek splňuje kritéria pro podání žádosti na základě osvědčeného používání.

Závěrem žadatel zdůvodnil žádost postavenou na osvědčeném používání účinné látky doxycyklinu. Předložené reference podpořily farmakodynamické vlastnosti včetně MIC údajů (starší než 5 let) a farmakokinetické vlastnosti účinné látky doxycyklinu. Dále byla poskytnuta farmakokinetická studie, která používá finální formuli, a aktuálnější (2001) MIC údaje pro respirační patogeny izolované u prasat ve Španělsku. Žadatel na podporu bezpečnosti přípravku předložil toleranční studii pro cílový druh zvířat a údaje týkající se farmakovigilance, získané po uvedení přípravku na trh. O rezistenci náležitým způsobem pojednala literatura. Žadatel provedl pivotní kontrolovanou, randomizovanou, dvoucentrickou terénní studii s využitím finální formule k prokázání účinnosti přípravku u respiračních onemocnění způsobovaných *P.multocida* a *B.bronchiseptica*. Předložené zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh zahrnují:

- (1) Farmakovigilanci – jsou hlášeny nulové zpětné informace o suspektních nežádoucích reakcích a nedostatečné účinnosti; a
- (2) pět odborných posudků sepsaných veterinárními lékaři, kteří spolupracují s velkými prasečími farmami ve Španělsku, všechny z nich obsahují pozitivní reakce na používání přípravku. Na základě

všech těchto informací nelze identifikovat potenciální závažné riziko s ohledem na bezpečnost a účinnost přípravku Doxyprex či léčbu a kontrolu klinických příznaků respiračních onemocnění prasat způsobovaných *P.multocida* a *B.bronchiseptica*.

2. Druhá klinická studie „Účinnost doxycyklinu přidávaného do krmiva s ohledem na kontrolu pneumonie způsobované bakteriemi *P. multocida* a *Mycoplasma hyopneumoniae*”

V rámci této studie podle všeho nebyly prezentovány žádné studie pro potvrzení dávky, a proto bylo důležité, aby poskytnuté reference podstatným způsobem potvrzovaly terénní účinnost přípravku. Pulmodox je indikován k prevenci klinického respiračního onemocnění, nikoli k léčbě.

Při prokazování toho, že přípravek Doxyprex vykazuje podobnou biodostupnost jako přípravek Pulmodox 5% Premix, se žadatel odkazoval na informace z SPC a webových stránek hevra.org. Bylo poukázáno na to, že navzdory mírným rozdílnostem v dávkování jsou průměrné i maximální plazmové koncentrace v ustáleném stavu podobné.

Nicméně existují rozdíly v doporučené dávce (12,5 mg/kg/den versus 10 mg/kg/den) a době trvání léčby (8 versus 7 dnů).

Na základě těchto informací se výbor CVMP shodl na tom, že poskytnuté reference nejsou vhodné coby **pivotní** důkazy klinické účinnosti přípravku Doxyprex proti *M.Hyopneumoniae* při navrhované indikaci a dávkovacím režimu.

3. Závěr a doporučení

Výbor CVMP doporučuje udělit rozhodnutí o registraci přípravku Doxyprex 100 mg/g Premix určeného k přípravě medikovaného krmiva pro prasata s následně navrženou indikací, jelikož byla předložena pozitivní analýza poměru přínosů a rizik a nebylo zjištěno žádné potenciální závažné riziko.

„K léčbě a prevenci respiračních onemocnění prasat, způsobovaných bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica* citlivými na doxycylin, pokud onemocnění bylo diagnostikováno v rámci stáda.”

U *M. hyopneumoniae* nebylo možno provést analýzu přínosů a rizik z důvodu nedostatku pivotních důkazů klinické účinnosti, a proto výbor doporučuje vyloučit tento patogen z indikací.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Doxyprex 100 mg/g Premix

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Obsah v 1 gramu:

Léčivá látka:

100 mg báze doxycykliny ve formě hyklátu

Excipients:

Pšeničná mouka dle potřeby.

Úplný seznam pomocných látek naleznete v části 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Premix pro medikaci krmiva.

Doxyprex je vyráběn ve formě žlutých granulí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata (po odstavu)

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba a prevence respiračních onemocnění prasat způsobená bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, které jsou citlivé na doxycyklin, pokud byla stanovena přítomnost choroby ve stádu.

4.3 Kontraindikace

Nepodávejte zvířatům s hypersenzitivitou na tetracykliny.

Nepodávejte zvířatům s poruchou jater.

4.4 Zvláštní upozornění

Příjem medikovaného krmiva zvířaty může být změněn důsledkem onemocnění. V případě nedostatečného příjmu krmiva by měla být zvířata léčena parenterálně.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Vzhledem k variabilitě citlivosti bakterie na doxycyklin by mělo být použití produktu založeno na odběru bakteriologických vzorků a testování citlivosti nebo na posledních zkušenostech z farmy. Také by měla být brána v úvahu oficiální a místní pravidla antimikrobiální terapie.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Nepracujte s přípravkem v případě hypersenzitivity na tetracykliny.

Manipulujte s přípravkem opatrně tak, aby nedošlo ke kontaktu během jeho míchání do krmiva nebo během podávání medikovaného krmiva zvířatům.

Zabraňte šíření prachu během míchání prostředku do krmiva.

Používejte masku proti prachu (v souladu s normou EN140FFP1), rukavice, pracovní kombinézu a schválené bezpečnostní brýle.

Zabraňte přímému kontaktu s pokožkou a očima. V případě kontaktu omyjte dostatečným množstvím vody.

Během manipulace s prostředkem nekuřte, nejezte a nepijte.

Pokud se po vystavení účinkům prostředku objeví příznaky jako například vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte tato upozornění. Zánět tváře, rtů a očí nebo dýchací potíže patří k vážnějším příznakům a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Jako u všech tetracyklinů může dojít k alergickým reakcím nebo k výskytu citlivosti na světlo. Při dlouhodobém podávání léku může dojít k zažívacím potížím způsobeným střevní dysbiózou.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Použití přípravku není doporučováno u zvířat v době březosti a laktace.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Může dojít ke snížení absorpce doxycyklinu v případě vysokého obsahu Ca, Fe, Mg nebo Al ve stravě. Nepodávat spolu s kyselinovzdornými přípravky, kaolínem a přípravky ze železa. Nepodávejte spolu s baktericidními antibiotiky, jako jsou beta-laktamy.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Podává se v krmivu.

Doporučená dávka je 10 mg doxycyklinu /kg živé hmotnosti/den (ekvivalentní 1 g přípravku Doxyplex/10 kg tělesné hmotnosti) v průběhu 7 po sobě jdoucích dní. Pro prasata s denní spotřebou 40 g krmiva/kg živé hmotnosti./den je určena dávka 250 mg doxycyklinu na kg krmiva, což odpovídá dávce zamíchání 2,5 kg/T. Příjem krmiva závisí na klinickém stavu zvířete. Pro získání správné dávky musí být stanovena koncentrace antimikrobiální látky v závislosti na denní spotřebě krmiva na začátku léčby.

Následující vzorec může být použit na výpočet dávky:

$1 \text{ mg Doxyplex/kg krmiva} = 10 \text{ mg doxycyklinu/kg živé hmotnosti} \times 10 \times \text{tělesná hmotnost (kg)/denní příjem krmiva (kg)}$

Pokyny pro míchání:

Premix je určen pouze pro přidání do granulovaných medikovaných krmiv.

Následující kompletní krmiva pro prasata mohou být použita pro výrobu medikovaných krmiv:

Začáteční krmivo selat I (kompletní krmivo pro přibližnou tělesnou hmotnost až do 20 kg)

Začáteční krmivo selat II (kompletní krmivo pro přibližnou tělesnou hmotnost až do 35 kg)

Kompletní krmivo pro vykrmovaná prasata pro přibližnou tělesnou hmotnost až do 50 kg.

Kompletní krmivo pro vykrmovaná prasata o tělesné hmotnosti přibližně 50 kg.

Kompletní krmivo pro vykrmovaná prasata o tělesné hmotnosti přibližně 35 kg.

Pro inkorporaci produktu do krmiva by měl být použit horizontální lištový mixér. Doporučuje se, aby jeden díl přípravku Doxyplex byl nejprve smíchán s jedním dílem krmiva a pak až se zbytkem krmiva

a dobře promíchán. Medikované krmivo může být pak granulováno. Peletizační podmínky zahrnují předběžnou přípravu ingrediencí parou o teplotě 55 – 65 °C a vlhkostí 10 %. Před granulací by neměla mouka dosáhnout teploty vyšší než 55 °C.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Nebyly pozorovány žádné příznaky intolerance na přípravek v průběhu výzkumu, kdy bylo podáváno medikované krmivo s 600 částmi na milion (2,4 násobek doporučené dávky) zvířatům o hmotnosti od 20 do 30 kg po dobu dvakrát delší, než je doporučeno.

4.11 Ochranné lhůty

Maso a vnitřnosti: 7 dnů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léky pro systémové použití. Tetracykliny, ATCvet kód: QJ01AA02.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Doxycyklin je širokospektrý antibakteriální přípravek s bakteriostatickým účinkem, který inhibuje bakteriální syntézu proteinů u citlivých druhů.

Doxycyklin je semisyntetický tetracyklin odvozený od oxytetracyklinu, který působí na subjednotku 30 S bakteriálního ribosomu, ke kterému se váže reverzibilní formou. Blokuje navázání aminoacylu-tRNA (transferová RNA) na řetězec mRNA a ribosomy tak, že zabraňuje připojení nových aminokyselin k rostoucí peptidové vazbě a tím inhibuje syntézu proteinů.

Vyказuje aktivitu proti:

Pasteurella multocida a *Bordetella bronchiseptica*

„Ve Španělsku byla během roku 2001 zjištěna citlivost *in vitro* na doxycyklin u prasat proti *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, přičemž vykázané hodnoty MIC₉₀ byly 0,795 µg/ml a 0,053 µg/ml.“

Podle normy Vědeckých a laboratorních předpisů (CLSI) jsou za citlivé na doxycyklin považovány organismy, kromě streptokoků, vykazující hodnotu MIC ≤ 4 µg/ml, za středně citlivé s hodnotou 8 µg/ml a rezistentní při hodnotě MIC ≥ 16 µg/ml.

Existují nejméně dva mechanismy resistance vůči tetracyklinům. Nejvýznamnější mechanismus spočívá ve snížení buněčné akumulace farmaka. To je způsobeno buď vznikem procesu eliminace antibakteriální látky prostřednictvím pumpování nebo změnou v systému transportu směrem k vnější vrstvě buňky, kdy je v závislosti na energii omezeno zachycení tetracyklinu. Změnu v systému transportu způsobují inducibilní proteiny, které jsou zakódovány v plasmidech a transpozonech. Druhý mechanismus se projevuje snížením afinity ribosomu pomocí komplexu tetracyklin-Mg²⁺ způsobené mutacemi chromozomu. Zkřížená rezistence se často vyskytuje u různých tetracyklinů.

5.2 Farmakokinetické údaje

Po orálním a intramuskulárním podání je prokázána vysoká absorpce. Při orální aplikaci byly u většiny druhů prokázány hodnoty nad 70 %.

Podávání krmiva může nepatrně změnit orální absorpci doxycyklinu.

Doxycyklin se snadno šíří do celého organismu a to díky svým fyzikálně-chemickým vlastnostem, protože je vysoce liposolubilní. Dostane se jak do tkání s dobrým prokrvením tak do periferních. Soustřeďuje se v játrech, ledvinách, kostech a ve střevech. V posledním případě je to následkem toho, že vykazuje enterohepatický oběh. V plicích vždy dosahuje vyšší koncentrace než v plazmě. Byly zjištěny terapeutické koncentrace v přední vodě komorové, v myokardu, v reprodukčních tkáních, v mozku a v mléčných žlázách. Vazba na plasmatické proteiny je 90-92 %. 40% farmaka je metabolizováno a vyloučeno především stolicí (přes žluč a střeva), ve většině případů ve formě mikrobiologicky neaktivních konjugátů.

Prasata (po odstavu)

Orální biologická dostupnost doxycyklinu se pohybuje mezi 50-60 %. Po absorpci se dosti velké procento léku (93%) váže na plasmatické proteiny.

Díky svým lipofilním vlastnostem se doxycyklin snadno šíří do tkání zvířat, přičemž vykazuje distribuční objem 0.53 l/kg. Jeho jaterní metabolismus je nepatrný, i když vykazuje stopy metabolitu v oblasti ledvin. Vylučování probíhá prostřednictvím střevní sliznice a v menším měřítku dochází k vylučování žlučí s výslednou hodnotou plasmatické clearance 1.7 ml/min/kg.

Po jedné dávce byla C_{max} 1,70 $\mu\text{g/ml}$ s T_{max} 6 hodin. Podávání přípravku v souladu s navrženým dávkováním vede k dosažení maximální koncentraci v plazmě $2,0 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ve vyrovnaném stavu. Po ukončení medikace je průměrná životnost konečné fáze 6 hodin. Vylučování probíhá především prostřednictvím tenkého střeva, což je oproti ostatním tetracyklinům výhodnější, protože nedochází k akumulaci v organismu, když je omezena funkce ledvin, jelikož vylučování ve většině případů neprobíhá touto cestou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tekutý sorbitol, nekystalizující

Tekutý parafin

Pšeničná mouka (*deklarováno na označení na obalu jako nosič*)

6.2 Inkompatibility

Nepodávat s oxidačními látkami.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v balení pro prodej: 3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce

Doba použitelnosti po přidání do peletizovaného krmiva: 3 měsíce

Po prvním otevření uchovávejte obal pevně uzavřený. Skladujte na suchém místě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Balení 1 kg, 5 kg, 20 kg a 25 kg.

Několikvrstvé tepelně uzavřené vaky. Vnější vrstva je z polyesteru, prostřední z hliníku a vnitřní z polyethylenu. Tato vrstva je ve styku s přípravkem.

U balení 5 kg, 20 kg a 25 kg obsahuje obalový materiál navíc prostřední vrstvu z nylonu.

Vaky jsou uzavřeny tepelným svařováním.

Ne všechny velikosti balení mohou být dostupné na trhu.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pochází z tohoto veterinárního léčivého přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A) / ČÍSLO PROTOKOLU VZÁJEMNÉHO UZNÁNÍ

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

04/02/2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

(<DD/MM/RRRR>)

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Doxyprex 100 mg/g Premix

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

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

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Doxyprex 100 mg/g Premix

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Doxyprex je vyráběn jako žluté granule obsahující 100 mg doxycyklinové báze ve formě hyklátu v gramu produktu. Pšeničná mouka je využita jako nosič.

4. INDIKACE

Léčba a prevence respiračních onemocnění prasat způsobená bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, které jsou citlivé na doxycyklin, pokud byla stanovena přítomnost choroby ve stádu.

5. KONTRAINDIKACE

Nepodávejte zvířatům s hypersenzitivitou na tetracykliny.
Nepodávejte zvířatům s poruchou jater.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Jako u všech tetracyklinů může dojít k alergickým reakcím nebo k výskytu citlivosti na světlo. Při dlouhodobém podávání léku může dojít k zažívacím potížím způsobeným střevní dysbiózou. Jestliže zaznamenáte jakékoliv nežádoucí účinky nebo jiné reakce, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, oznamte to, prosím, Vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata (po odstavu)

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Podává se v krmivu.
Doporučená dávka je 10 mg doxycyklinu /kg živé hmotnosti/den (ekvivalentní 1 g přípravku Doxyprex/10 kg tělesné hmotnosti) v průběhu 7 po sobě jdoucích dní. Pro prasata s denní spotřebou 40 g krmiva/kg živé hmotnosti./den je určena dávka 250 mg doxycyklinu na kg krmiva, což odpovídá dávce zamíchání 2,5 kg/T.

Příjem krmiva závisí na klinickém stavu zvířete. Pro získání správné dávky musí být stanovena koncentrace antimikrobiální látky v závislosti na denní spotřebě krmiva na začátku léčby.

Následující vzorec může být použit na výpočet dávky:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg krmiva} = 10 \text{ mg doxycyklinu/kg živé hmotnosti} \times 10 \times \text{tělesná hmotnost (kg)/denní příjem krmiva (kg)}$

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Pokyny pro míchání:

Premix je určen pouze pro přidání do granulovaných medikovaných krmiv. Následující kompletní krmiva pro prasata mohou být použita pro výrobu medikovaných krmiv.

Začáteční krmivo selat I (kompletní krmivo pro přibližnou tělesnou hmotnost až do 20 kg)

Začáteční krmivo selat II (kompletní krmivo pro přibližnou tělesnou hmotnost až do 35 kg)

Kompletní krmivo pro vykrmovaná prasata pro přibližnou tělesnou hmotnost až do 50 kg.

Kompletní krmivo pro vykrmovaná prasata o tělesné hmotnosti přibližně 50 kg.

Kompletní krmivo pro vykrmovaná prasata o tělesné hmotnosti přibližně 35 kg.

Pro inkorporaci produktu do krmiva by měl být použit horizontální lištový mixér. Doporučuje se, aby jeden díl přípravku Doxyprex byl nejprve smíchán s jedním dílem krmiva a pak až se zbytkem krmiva a dobře promíchán. Medikované krmivo může být pak granulováno. Peletizační podmínky zahrnují předběžnou přípravu ingrediencí parou o teplotě 55 – 65 °C a vlhkostí 10 %. Před granulací by neměla mouka dosáhnout teploty vyšší než 55 °C.

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Maso a vnitřnosti: 7 dnů.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

Po prvním otevření uchovávejte v dobře uzavřeném obalu. Uchovávejte v suchu.

EXP {měsíc/rok}

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce

Doba použitelnosti po přidání do peletizovaného krmiva: 3 měsíce

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Vzhledem k variabilitě citlivosti bakterie na doxycylin by mělo být použití produktu založeno na odběru bakteriologických vzorků a testování citlivosti nebo na posledních zkušenostech z farmy. Také by měla být brána v úvahu oficiální a místní pravidla antimikrobiální terapie.

Může dojít ke snížení absorpce doxycyklinu v případě vysokého obsahu Ca, Fe, Mg nebo Al ve stravě. Nepodávat spolu s kyselinovzdornými přípravky, kaolínem a přípravky ze železa.

Nepodávejte spolu s baktericidními antibiotiky, jako jsou beta-laktamy.

Nepodávejte s oxidujícími látkami.

Příjem medikovaného krmiva zvířaty může být změněn důsledkem onemocnění. V případě nedostatečného příjmu krmiva by měla být zvířata léčena parenterálně. .
Nepracujte s přípravkem v případě hypersenzitivity na tetracykliny.

Manipulujte s přípravkem opatrně tak, aby nedošlo ke kontaktu během jeho míchání do krmiva nebo během podávání medikovaného krmiva zvířatům.

Zabraňte přímému kontaktu s pokožkou a očima. V případě kontaktu omyjte dostatečným množstvím vody.

Během manipulace s prostředkem nekuřte, nejezte a nepijte.

Zabraňte šíření prachu během míchání prostředku do krmiva.

Používejte masku proti prachu (v souladu s normou EN140FFP1), rukavice, pracovní kombinézu a schválené bezpečnostní brýle.

Pokud se po vystavení účinkům prostředku objeví příznaky jako například vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte tato upozornění. Zánět tváře, rtů a očí nebo dýchací potíže patří k vážnějším příznakům a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc.

Nedoporučuje se používat u březích zvířat a v období laktace.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto veterinárního léčivého přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

{<DD/MM/RRRR>}

15. DALŠÍ INFORMACE

Dodává se jen na veterinární předpis.

VELIKOST BALENÍ

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

{DRUH/TYP}

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Doxyprex 100 mg/g Premix

2. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Doxyprex je vyráběn jako žluté granule obsahující 100 mg doxycyklinové báze ve formě hyklátu v gramu produktu. Pšeničná mouka je využita jako nosič.

3. LÉKOVÁ FORMA

Premix pro medikaci krmiva.

4. VELIKOST BALENÍ

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata (po odstavu)

6. INDIKACE

Léčba a prevence respiračních onemocnění prasat způsobená bakteriemi *Pasteurella multocida* a *Bordetella bronchiseptica*, které jsou citlivé na doxycyklin, pokud byla stanovena přítomnost choroby ve stádu.

7. ZPŮSOB A CESTA(Y) PODÁNÍ

Podává se v krmivu.

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Maso a vnitřnosti: 7 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Vzhledem k variabilitě citlivosti bakterie na doxycyklin by mělo být použití produktu založeno na odběru bakteriologických vzorků a testování citlivosti nebo na posledních zkušenostech z farmy. Také by měla být brána v úvahu oficiální a místní pravidla antimikrobiální terapie.

Může dojít ke snížení absorpce doxycyklinu v případě vysokého obsahu Ca, Fe, Mg nebo Al ve stravě. Nepodávat spolu s kyselinovzdornými přípravky, kaolínem a přípravky ze železa. Nepodávejte spolu s baktericidními antibiotiky, jako jsou beta-laktamy. Nepodávejte s oxidujícími látkami.

Příjem medikovaného krmiva zvířaty může být změněn důsledkem onemocnění. V případě nedostatečného příjmu krmiva by měla být zvířata léčena parenterálně.

Nepracujte s přípravkem v případě hypersenzitivity na tetracykliny.

Manipulujte s přípravkem opatrně tak, aby nedošlo ke kontaktu během jeho míchání do krmiva nebo během podávání medikovaného krmiva zvířatům.

Zabraňte přímému kontaktu s pokožkou a očima. V případě kontaktu omyjte dostatečným množstvím vody.

Během manipulace s prostředkem nekuřte, nejezte a nepijte. Zabraňte šíření prachu během míchání prostředku do krmiva.

Používejte masku proti prachu (v souladu s normou EN140FFP1), rukavice, pracovní kombinézu a schválené bezpečnostní brýle.

Pokud se po vystavení účinkům prostředku objeví příznaky jako například vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte tato upozornění. Zánět tváře, rtů a očí nebo dýchací potíže patří k vážnějším příznakům a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc. Nedoporučuje se používat u březích zvířat a v období laktace.

10. DATUM EXSPIRACE

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30°C

Po prvním otevření uchovávejte v dobře uzavřeném obalu. Uchovávejte v suchu.

EXP {měsíc/rok}

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce

Doba použitelnosti po přidání do peletizovaného krmiva: 3 měsíce

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto veterinárního léčivého přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, pokud je jich třeba

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Šarže: {číslo}