

## **BILAG I**

**LÆGEMIDLETS NAVN, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREARTER,  
INDGIVELSESVej OG INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsføringstilladelse	Produktets særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Belgien, Tjekkiet, Tyskland, Grækenland, Spanien, Frankrig, Italien, Nederlandene, Polen, Portugal og Slovakiet	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Spanien)	<b>DOXYPREX</b>	Premix	100 mg/g	Svin (efter fravæning)	Til anvendelse i foder	10 mg/kg kropsvægt

**BILAG II**  
**FAGLIGE KONKLUSIONER**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### 1. Indledning og baggrund

Doxyrex 100 mg premix, leveret i 5 kg, 20 kg og 25 kg termoforseglede sække indeholdende 100 mg/g doxycyclin base som hyclat. I Spanien er produktet godkendt med indikationen behandling af luftvejssygdom hos svin forårsaget af *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* og *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Dette var også indikationen i ansøgningen ved indledningen af den gensidige anerkendelsesprocedure. Efter drøftelser i den veterinærmedicinske gruppe for fremme af gensidig anerkendelse (CMD(v)) blev den foreslåede indikation under den gensidige anerkendelsesprocedure ændret til: "Behandling af luftvejssygdomme hos svin forårsaget af doxycyclin-følsomme stammer af *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* og *Mycoplasma hyopneumoniae*".

Tyskland underrettede den 30. maj 2006 EMEA om, at CMD(v) ikke havde kunnet nå til enighed om dette produkt. Sagen blev indbragt for CVMP i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer.

Begrundelsen herfor var, at de nationale kompetente myndigheder i Tyskland fandt, at produktet kan udgøre en alvorlig risiko for dyrs sundhed, fordi dets virkning ikke er tilstrækkelig velunderbygget i ansøgningens dokumentation.

CVMP indledte på sit møde den 21.-22. juni 2006 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer, for Doxyrex premix, 100 mg. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at underbygge indikation og dosering som drøftet under den nyligt stedfundne gensidige anerkendelsesprocedure. Besvarelsene blev indleveret til EMEA den 19. december 2006.

### 2. Diskussion

I indledningen til sin besvarelse har ansøgeren givet en begrundelse for, at ansøgningen indgives på grundlag af "almindelig anerkendt anvendelse". Det anføres, at doxycyclin-premixprodukter til svin med en anbefalet dosering på 10 mg/kg en gang dagligt i 5 dage har været godkendt i EU siden 1985. Desuden markedsføres der i EU tilsvarende produkter med 8 eller 10 dages behandlingsvarighed.

I bilag I til direktiv 2001/82/EF, som ændret ved direktiv 2004/28/EF, er anført, at erfaringer efter markedsføring med andre produkter indeholdende de samme indholdsstoffer er særligt vigtige, og at ansøgerne skal lægge speciel vægt på dette punkt. CVMP fandt derfor, at ovennævnte rapporter giver gunstigt vidnesbyrd om sikkerheden og virkningen for doxycyclin generelt, men også for færdigproduktet i den i Spanien markedsførte formulering.

#### 1. Den kliniske hovedundersøgelse med doxycylin premix, 10 %

Valget af positive kontrolgrupper og det anvendte doseringsregime blev drøftet:

Ansøgeren oplyste, at de aktive sammenligningsprodukter i den vigtigste feltundersøgelse ikke var blevet valgt med henblik på at sammenligne det foreslåede produkt med et produkt, der havde været anvendt med samme foreslåede dosering i Fællesskabet i de seneste ti år. De to aktive sammenligningsprodukter var derimod valgt, fordi der på daværende tidspunkt ikke fandtes doxycyclinbaserede sammenligningsprodukter som premix på markedet i Spanien. De pågældende aktive sammenligningsprodukter blev valgt, fordi de ligeledes var premixprodukter til svin og indeholdt et enkelt aktivt stof med et aktivitetsspektrum, der dækkede de organismer, der var årsag til de foreslåede indikationer. Ansøgeren har forklaret valget af dosis.

Skønt valget af aktivt sammenligningsprodukt ikke ville være acceptabelt efter de nuværende normer, konkluderede CVMP, at ansøgeren havde retfærdiggjort dette med, at der på daværende tidspunkt ikke fandtes nogen doxycyclin-baseret premix til de foreslåede indikationer. Ansøgeren har givet et forsvarligt rationale for valget af aktive sammenligningsprodukter. Derudover blev der anvendt inaktivt sammenligningsprodukt. Når den statistiske analyse forudsættes at være tilfredsstillende, giver undersøgelsen med det valgte design mulighed for at konkludere, at den faktiske endelige formulering er påvist effektiv under feltbetingelser ved sammenligning med en negativ kontrolgruppe og har givet mindst lige så gode resultater som sammenligningsproduktet TM550 (oxytetracyclin).

Der synes ikke at være blevet udført undersøgelser til bekræftelse af den i ovennævnte undersøgelse anvendte dosis. Det er derfor vigtigt, at de forelagte referencer giver forsvarlig dokumentation for produktets virkning under feltforhold.

I sin besvarelse af spørgsmålet fra CVMP har ansøgeren ikke diskuteret eller begrundet de to doser (200 ppm og 300 ppm) Doxyprex, der er anvendt i den kliniske undersøgelse. Under den gensidige anerkendelsesprocedure forklarede ansøgeren imidlertid, at doxycyclin-indholdet i foderet i den kliniske undersøgelse blev fastsat med henblik på den variation, der under feltforhold vil gøre sig gældende for svinenes vægt og den indtagne mængde foder. Hovedformålet var at sikre indtagelse af den foreslåede dosis på 10 mg/kg kropsvægt. Det skal bemærkes, at i de første dage af behandlingsperioden kom man med 300 ppm i foderet tættest på den foreslåede dosis, men efterhånden som foderindtagelse tiltog, blev dette opnået med 200 ppm.

Begrundelsen fandtes acceptabel, men produktresuméets doseringsafsnit bør rettes, så det bedre afspejler den foreslåede og dokumenterede anvendelse af produktet. Der bør lægges mindre vægt på rutinemæssig tilsætning af 250 ppm svarende til "normal" foderindtagelse. Endvidere bør det angives, at den tilsatte mængde bør baseres på den gennemsnitlige foderindtagelse ved behandlingens begyndelse.

I CVMP/627/01 og GCP-retningslinjerne anføres, at vurderingen af respons skal være baseret på kliniske og mikrobiologiske kriterier så vidt det er muligt. Den manglende dokumentation af mikrobiologisk helbredelse bør begrundes og kan få indflydelse på ordlyden af indikationen.

Ansøgeren har forelagt en videnskabelig rapport om Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC) og har også påpeget, at ovennævnte retningslinjer ikke var i kraft på det tidspunkt, da undersøgelsen blev gennemført eller da den oprindelige ansøgning blev indgivet til de spanske myndigheder. I den kliniske hovedundersøgelse blev der klart fundet *P. multocida* og *B. bronchiseptica* hos syge svin, men der blev ikke efter behandlingen udtaget prøver til påvisning af bakteriologisk helbredelse. Ansøgeren fremfører som begrundelse, at tilstedeværelsen af *M. hyopneumoniae* ikke blev bestemt med bakteriologiske metoder, da denne bakterie vanskeligt kunne isoleres på daværende tidspunkt. Det antoges, at den var til stede. Ansøgeren forelagde dokumentation for virkningen af de aktive indholdsstof doxycyclin mod *M. hyopneumoniae* hos svin, baseret på publikationer og MIC-bestemmelser. Der er tale om referencer, der alle er indeholdt i den oprindelige ansøgning.

De pågældende svineopdræt blev udvalgt, hvis mindst 20 % af dyrene viste kliniske symptomer på luftvejssygdomme. Alle svin i den faktisk undersøgte gruppe viste kliniske symptomer. De kliniske endepunkter var "tid til klinisk helbredelse" og "samlet klinisk helbredelse". Der blev foretaget vurdering af recidiv. Under praktiske forhold gives premixen sædvanligvis til svin med kliniske symptomer og de svin, de er i kontakt med. Det aktive stof anvendes således til kontrol af kliniske sygdomstegn. Desuden giver feltundersøgelsen ikke dokumentation for virkningen mod *M. hyopneumoniae*, da dens tilstedeværelse ikke blev påvist.

CVMP finder, at den manglende bakteriologiske prøvetagning efter behandlingen indebærer, at bakteriologisk helbredelse ikke kan antages eller påberåbes.

Af disse grunde foreslås følgende indikation:

"Behandling og forebyggelse af luftvejssygdomme hos svin forårsaget af følsomme stammer af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*, når sygdommen er påvist i besætningen".

Udvalget fastslog, at alle anbefalinger for forsigtig brug burde indsættes under pkt. 4.5. Da bakteriers følsomhed over for doxycyclin varierer, bør produktets anvendelse baseres på bakteriologiske prøver og følsomhedsbestemmelse eller på nyere erfaringer fra det pågældende opdræt.

Der bør desuden foretages ændringer i produktresuméets afsnit om farmakokinetik og om oprindelsen af MIC-værdierne under dette punkt.

Ansøgeren har fyldestgørende redegjort for de foretagne statistiske analyser af hovedundersøgelsen. Under den gensidige anerkendelsesprocedure blev denne statistiske vurdering draget i tvivl og fundet uhensigtsmæssig. Ansøgeren foretog derfor en ny statistisk vurdering med anvendelse af den oprindelige database. Ansøgeren fandt, at denne stemte bedre overens med retningslinjerne EMEA/CVMP/816/00 og havde større klinisk relevans. Der indførtes et nyt primært endepunkt, **tid til klinisk helbredelse**, dvs. tiden til ophør af kliniske symptomer.

Der indførtes de nye sekundære endepunkter **procentuel klinisk helbredelse på dag 7 samt recidivprocent og mortalitet. Globale evalueringer var berettigede, da de er indeholdt i de statistiske retningslinjer.**

Hvad angår **tid til klinisk helbredelse** blev grupperne på Doxyprex 200 ppm og 300 ppm helbredt på henholdsvis 3,2 og 3,33 dage sammenholdt med 8,2 dage for TM550-gruppen, 11,75 dage for Stabox-gruppen og 13,67 dage for kontrolgruppen. Ved to gange to analyse fandtes signifikant hurtigere helbredelse af begge Doxyprex-grupper end af de negative og positive kontrolgrupper. **Tiden til klinisk helbredelse** blev anset for at være det primære endepunkt.

CVMP konkluderede, at denne hovedundersøgelse har mange mangler i forhold til de "aktuelle" GCP-krav. Dette er i overensstemmelse med de tyske kompetente myndigheder (BVL) og den tyske ekspertudtalelse. Undersøgelsen blev imidlertid udført og vurderet inden disse krav blev gældende, og ansøgeren har forsøgt at udføre mange supplerende analyser på de oprindelige data og har begrundet en række mangler. Skønt antallene af svin i undersøgelsen overfladisk betraget er små, har ansøgeren godtgjort, at der som følge af den store forskel i resultaterne for Doxyprex-gruppen og kontrolgruppen alligevel kan opnås en styrke på 80 %. Dette kan derfor anses for acceptabelt. Alle resultaterne viser en klar forbedring hos de Doxyprex-behandlede svin uden recidiv eller dødsfald, sammenlignet med en negativ kontrolgruppe. Sammenfattende har ansøgeren altså på grundlag af de oprindelige data foretaget en række analyser, der synes at være tilfredsstillende udført.

Ved at foretage en gennemgang af data fra feltundersøgelser i de forelagte litteraturreferencer blev der kompenseret for manglerne i den kliniske hovedundersøgelse til påvisning af produktets virkning til behandling af *P. multocida* and *B. bronchiseptica*. Ansøgeren godtgjorde ved disse referencer, at produktet opfylder kriterierne for en ansøgning baseret på almindelig anerkendt anvendelse.

Det kan konkluderes, at ansøgeren har begrundet ansøgningen ved almindelig anerkendt anvendelse af det aktive indholdsstof doxycyclin. Farmakodynamikken underbyggedes af de forelagte referencer, herunder MIC-data (over 5 år gamle) og farmakokinetikken af det aktive indholdsstof doxycyclin. Derudover foreligger den farmakokinetiske undersøgelse med anvendelse af den endelige formulering og nyere (2001) MIC-data for isolater af luftvejspatogener fra svin i Spanien. Til dokumentation af produktets sikkerhed forelagde ansøgeren en toleranceundersøgelse i måldyrearten og oplysninger vedrørende lægemiddelovervågning efter markedsføring. Resistens var fyldestgørende dækket ved litteraturreferencer. Ansøgeren udførte en kontrolleret, randomiseret hovedundersøgelse, hvor færdigproduktet blev anvendt under feltforhold i to centre, til påvisning af virkningen mod luftvejssygdom forårsaget af *P. multocida* og *B. bronchiseptica*. De forelagte oplysninger om erfaringer efter markedsføring består af:

- (1) lægemiddelovervågning – der blev meldt om en indberetningshyppighed på nul vedrørende formodede uønskede lægemiddelreaktioner eller manglende virkning, og
- (2) fem ekspertudtalelser fra dyrlæger, der har et tæt samarbejde med store svineopdræt. Udtalelserne indeholder positive kommentarer til anvendelsen af produktet. Blandt al denne information er der intet, der må påpeges som en væsentlig potentiel alvorlig risiko vedrørende sikkerheden eller

virksomheden af Doxyprax til behandling eller kontrol af luftvejssygdomme hos svin forårsaget af *P. multocida* og *B. bronchiseptica*.

2. Til den anden kliniske undersøgelse, "Virksomhed af doxycyclin i foder til kontrol af pneumoni forårsaget af *P. multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*",

er der tilsyneladende ikke udført undersøgelser til bekræftelse af den anvendte dosis. Det er derfor vigtigt, at de forelagte henvisninger giver holdbar dokumentation for produktets virkning under feltforhold.

Pulmodox er indiceret til forebyggelse af klinisk luftvejssygdom, ikke til behandling.

For at eftervise, at biotilgængeligheden af Doxyprax svarer til produktet Pulmodox premix, 5 %, henviste ansøgeren til oplysninger i produktresuméet og på webstedet hevra.org. Det blev påpeget, at skønt der er små forskelle i dosering, svarer de to produkter til hinanden med hensyn til den gennemsnitlige og maksimale steady state plasmakonzentration.

Der er dog forskelle både i den anbefalede dosis (12,5 mg/kg/dag mod 10 mg/kg/dag) og behandlingsvarighed (8 mod 7 dage).

På grundlag af disse oplysninger fandt CVMP ikke de forelagte referencer velegnede som **hoveddokumentation** for den kliniske virkning af produktet Doxyprax til den foreslåede indikation og det foreslåede dosisregime for *M. Hyopneumoniae*.

### 1. Konklusion og anbefaling

Da benefit-risk forholdet er godtgjort at være positivt, og da der er ikke er fundet nogen potentiel alvorlig risiko, anbefaler CVMP udstedelse af markedsføringstilladelse for Doxyprax premix, 100 mg/g, til medicineret foder til svin, idet der foreslås følgende indikation:

"Behandling og forebyggelse af luftvejssygdomme hos svin forårsaget af følsomme stammer af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*, når sygdommen er påvist i besætningen."

Der kunne ikke foretages en benefit-risk analyse, da der savnes hoveddokumentation for den kliniske virkning til indikationen *M. hyopneumoniae*. Denne patogen anbefales derfor slettet fra indikationerne.

**BILAG III**

**PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **PRODUKTRESUME**

## **1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Doxyprex 100 mg/g Premix

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert gram indeholder:

### **Aktivt stof:**

100 mg doxycyclin base som hyclat

### **Hjælpestoffer:**

Semulje q.s.

Se afsnit 6.1. for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Premix til medicineret foder

Doxyprex fremtræder som små, gule korn.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1. Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til**

Svin (efter fravænning)

### **4.2. Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til**

Til behandling og forebyggelse af porcine luftvejssygdom forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*, som er påvirkelig af doxycyclin, når sygdommen er blevet diagnosticeret i besætningen.

### **4.3. Kontraindikationer**

Må ikke administreres til dyr med overfølsomhed over for tetracycliner.

Må ikke administreres til dyr med leverskader.

### **4.4. Særlige advarsler**

Dyrs optagelse af medicineret foder kan blive ændret som følge af sygdom. I tilfælde af utilstrækkelig foderindtagelse bør dyrene behandles parenteralt.

### **4.5. Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### **Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr**

På grund af bakteriers varierende følsomhed over for doxycyclin bør produktets anvendelse baseres på bakteriologisk prøvetagning og sensitivitetstestning eller nylig erfaring på gården og tage hensyn til officielle og lokale antimikrobielle politikker.

#### **Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr**

Undgå at håndtere produktet, hvis der foreligger overfølsomhed over for tetracycliner.

Kontakt med produktet bør omhyggeligt undgås under dets tilsætning til foderet såvel som under indgiften af det medicinerede foder til dyrene.

Der skal træffes tilstrækkelige forholdsregler til at undgå pulverspredning under tilsætningen af produktet til foderet.

Det anbefales at bruge en pulvermaske (i henhold til EN140FFP1 forordningen), handsker, arbejdsdragt og godkendt øjenværn.

Undgå hud- og øjenkontakt. Hvis det sker, anbefales det at vaske området med rigeligt vand.

Der må ikke ryges, spises eller drikkes, mens produktet håndteres.

Hvis der opstår symptomer efter eksponeringen, såsom udslæt, skal der søges læge og disse advarsler fremvises. Inflammation af ansigtet, læberne og øjnene eller vejrtrækningsvanskeligheder er mere alvorlige tegn, som kræver akut lægehjælp.

#### **4.6. Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)**

Der kan forekomme allergiske reaktioner og lysfølsomhed, som det er tilfældet for alle tetracycliner. Der kan forekomme fordøjelsesændringer ved forskydninger i tarmfloraen under meget langvarige behandlinger.

#### **4.7. Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning**

Anvendelse frarådes under drægtighed og laktation.

#### **4.8. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Absorbtionen af doxycyclin kan være formindsket ved tilstedeværelsen af store mængder Ca, Fe, Mg eller Al i kosten. Må ikke administreres sammen med antacider, kaolin og jernpræparater.

Må ikke administreres samtidig med bakteriedræbende antibiotika som beta-lactamer.

#### **4.9. Dosering og indgivelsesvej**

Anvendes i foder.

Den anbefalede dosis er 10 mg doxycyclin/kg kropsvægt/dag (svarende til 1 g Doxyprex/10 kg kropsvægt) i 7 på hinanden følgende dage. For svin med en daglig indtagelse på 40 g foder/kg kropsvægt/dag svarer denne dosis til 250 mg doxycyclin pr. kg foder, hvilket giver et tilsætningsforhold på 2,5 kg/ton. Foderindtagelsen vil afhænge af dyrets kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering skal det antimikrobielle stofs koncentration justeres under hensyntagen til den daglige foderindtagelse ved behandlingens påbegyndelse.

Følgende beregning kan bruges til at beregne dosering:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg foder} = 10 \text{ mg doxycyclin/kg kropsvægt} \times 10 \times \text{kropsvægt (kg)/daglig foderindtagelse (kg)}$

Blandingsinstruktioner:

Forblandingen er kun beregnet til at tilsættes granulerede medicinerede fodermaterialer.

Følgende komplette fodermateriale til svin kan bruges til fremstilling af medicineret foder:

Startfoder til smågrise I (komplet foder op til ca. 20 kg kropsvægt)

Startfoder til smågrise II (komplet foder op til ca. 35 kg kropsvægt)

Komplet foder til slagtesvin op til ca. 50 kg kropsvægt

Komplet foder til slagtesvin på ca. 50 kg kropsvægt

Komplet foder til slagtesvin på ca. 35 kg kropsvægt

Der bør anvendes en horisontal ribbonblender til at tilsætte produktet til fodermaterialet. Det anbefales, at der først blandes én del Doxyprax i én del fodermateriale, efterfulgt af resten af fodermaterialet, og blandes godt. Det medicinerede foder kan dernæst granuleres. Pelleteringsbetingelser omfatter forberedelse af ingredienser med damp ved 55-65°C og 10% fugt. Før granulering bør melet ikke nå en temperatur højere end 55 °C.

#### **4.10. Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt**

Der er ikke sporet nogen symptomer på intolerance over for specialiteten i de gennemførte undersøgelser, hvor medicineret foder med 600 ppm (2,4 gange den anbefalede dosis) blev administreret til dyr på 20-30 kg i en periode, der var dobbelt så lang som den anbefalede periode.

#### **4.11. Tilbageholdelsestid**

Kød og indvolde: 7 dage.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimikrobielt lægemiddel til systemisk brug. Tetracycliner, ATCvet kode: QJ01AA02.

#### **5.1. Farmakodynamiske egenskaber**

Doxycyclin er et bredspektret antibiotikum med bakteriostatisk aktivitet, som agerer ved at gribe ind i de følsomme arters bakterielle proteinsyntese.

Doxycyclin er et semi-syntetisk tetracyclin, som er afledt af oxytetracyclin. Det virker på 30S ribosomale bakterielle subunit i en reversibel forening ved at blokere bindingen af aminoacyl-tRNA (transport-RNA) til mRNA/ribosomkomplekset, hvorved tilføjelsen af nye aminoacider til den voksende peptidkæde undgås, og proteinsyntesen derfor forstyrres.

Det er aktivt imod:

*Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*

“I Spanien blev *in vitro* følsomheden over for doxycyclin i 2001 fastslået imod porcine stammer af *pasteurella multocida* og *bordetella bronchiseptica* førende til MIC<sub>90</sub> værdier på henholdsvis 0,795 µg/ml og 0,053 µg/ml.”

Ifølge Clinical og Laboratory Standard Institute (CLSI) forordningen anses andre organismer end streptococci med MIC værdier ≤ 4 µg/ml for følsomme ved 8 µg/ml gennemsnitligt og med MIC værdier ≥ 16 µg/ml for resistente mod doxycyclin.

Der findes mindst to resistensmekanismer over for tetracyclin. Den vigtigste mekanisme skyldes reduktionen af lægemidlets celleakkumulation. Det skyldes etableringen af en eliminationsvej ved at pumpe det antibakterielle stof eller en ændring i transportsystemet, som fører til en begrænset tetracyclin energifhængig indfangning til cellens ydre. Ændring i transportsystemet produceres af inducerbare proteiner kodificeret i plasmider og transposoner. Den anden mekanisme viser sig ved en reduktion i ribosomets affinitet for tetracyclin-Mg<sup>2+</sup> komplekset på grund af mutationer i kromosomet. Krydsresistens er hyppig mellem tetracycliner.

#### **5.2. Farmakokinetiske oplysninger**

Absorption efter oral og intramuskulær administration udviser en høj biotilgængelighed. Efter oral administration nås værdier over 70% i de fleste arter.

Mad kan ændre doxycyclins orale biotilgængelighed en smule.

Doxycyclin distribueres bredt i hele organismen på grund af dets fysiske-kemiske karakteristika, fordi det er meget lipid-opløseligt. Det når veludskyldede og perifere væv. Det koncentrerer i lever, nyre, knogler og tarm. I dette sidstnævnte tilfælde skyldes det en enterohepatisk cyklus. Koncentrationer, der nås i lunge, er altid højere end i plasma. Terapeutiske koncentrationer er blevet sporet i kammer Vandet, myocardium, reproduktive væv, hjerne og brystkirtel. Binding til plasmaproteiner er omkring 90-92%. 40% af lægemidlet metaboliseres og elimineres hovedsageligt i fæces (galde- og tarmvej), hovedsageligt som mikrobiologisk inaktive konjugater.

Svin (efter fravæning)

Doxycyclins orale biotilgængelighed ligger mellem 50-60% værdier. Når det er absorberet, bindes lægemidlet i en meget høj procentdel (93%) til plasmaproteiner.

Forudsat dets lipofile egenskaber distribueres doxycyclin let i dyrevæv, idet det udviser distributionsvolumener på 0,53 l/kg. Dets levermetabolisme er sparsom, idet der udvises spor af nogle metabolitter på nyreniveau. Dets udskillelse udføres via tarmslimet og i mindre omfang via galdeudskillelse, førende til plasmaclearanceværdier på 1,7 ml/min/kg.

Efter enkeltdosis administration var  $C_{max}$  1,70 µg/ml med en  $T_{max}$  på 6 timer. Administration af produktet i henhold til den anbefalede dosering fører til en maksimum plasmakoncentration ved steady-state på  $2,0 \pm 0,4$  µg/ml. Efter afbrydelse af medicinering er halveringstiden i terminalfasen 6 timer. Det elimineres hovedsageligt gennem tyndtarmen, hvilket udgør en fordel i forhold til resten af tetracyclinerne, fordi det ikke akkumuleres i organismen, når nyrefunktionen er nedsat, eftersom det ikke er dets hovedeliminationsvej.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1. Fortegnelse over hjælpestoffer**

Flydende sorbitol, ikke-krystalliserende

Flydende paraffin

Semulje (*deklareret på mærkningen som bærestof*)

### **6.2. Væsentlige uforligeligheder**

Må ikke administreres sammen med oxidanter.

### **6.3. Opbevaringstid**

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Opbevaringstid efter opblanding i fodermel eller foderpiller: 3 måneder.

Efter den første åbning skal pakken holdes tæt lukket. Opbevares tørt.

### **6.4. Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 30 °C.

### **6.5. Den indre emballages art og indhold**

Pakninger på 1 kg, 5 kg, 20 kg og 25 kg.

Varmeforseglede poser af sammensat film lavet af polyester ydre lag, aluminium mellemlag og polyethylen indre lag, som er i kontakt med produktet.

I pakkerne med 5 kg, 20 kg og 25 kg indeholder poserne yderligere et mellemlag af nylon.

Lukningen er varmforsøgling.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

**6.6. Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne**

Eventuelle ubrugte veterinærlægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de lokale krav.

**7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)/ MRP-  
PROCEDURENUMMER**

**9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

04/02/2004

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

{<DATO/MÅNED/ÅR>}

**FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG**

Ikke relevant.

## **ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL

### Doxyprex 100 mg/g Premix

#### 1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

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

#### 2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Doxyprex 100 mg/g Premix

#### 3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Doxyprex fremtræder som små, gule korn, der indeholder 100 mg doxycyclin base som hyclat pr. gram produkt. Semulje anvendes som bærestof.

#### 4. INDIKATION(ER)

Til behandling og forebyggelse af porcin luftvejssygdom forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*, som er påvirkelig af doxycyclin, når sygdommen er blevet diagnosticeret i besætningen.

#### 5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke administreres til dyr med overfølsomhed over for tetracycliner.  
Må ikke administreres til dyr med leverskade.

#### 6. BIVIRKNINGER

Der kan forekomme allergiske reaktioner og lysfølsomhed, som det er tilfældet for alle tetracycliner.  
Der kan forekomme fordøjelsesændringer ved forskydninger i tarmfloraen under meget langvarige behandlinger.  
Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

#### 7. DYREARTER

Svin (efter fravæning)

#### 8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Anvendes i foder  
Den anbefalede dosis er 10 mg doxycyclin/kg kropsvægt/dag (svarende til 1 g Doxyprex/10 kg kropsvægt) i 7 på hinanden følgende dage. For svin med en daglig indtagelse på 40 g foder/kg



kropsvægt/dag svarer denne dosis til 250 mg doxycyclin pr. kg foder, hvilket giver et tilsætningsforhold på 2,5 kg/ton.

Foderindtagelsen vil afhænge af dyrets kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering skal det antimikrobielle stofs koncentration justeres under hensyntagen til den daglige foderindtagelse ved behandlingens påbegyndelse.

Følgende beregning kan bruges til at beregne dosering:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg foder} = 10 \text{ mg doxycyclin/kg kropsvægt} \times 10 \times \text{kropsvægt (kg)/daglig foderindtagelse (kg)}$

## 9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Blandingsinstruktioner:

Forblandingen er kun beregnet til at tilsættes granulerede medicinerede fodermaterialer.

Følgende komplette fodertyper til svin kan bruges til fremstilling af medicineret foder:

Startfoder til smågrise I (komplet foder op til ca. 20 kg kropsvægt)

Startfoder til smågrise II (komplet foder op til ca. 35 kg kropsvægt)

Komplet foder til slagtesvin op til ca. 50 kg kropsvægt

Komplet foder til slagtesvin på ca. 50 kg kropsvægt

Komplet foder til slagtesvin på ca. 35 kg kropsvægt

Der bør anvendes en horisontal ribbonblander til at tilsætte produktet til foderet. Det anbefales, at der først blandes én del Doxyprex i én del foder, efterfulgt af resten af fodert, og blandes godt. Det medicinerede foder kan dernæst granuleres. Pelleteringsbetingelser omfatter forberedelse af ingredienser med damp ved 55-65°C og 10% fugt. Før granulering bør melet ikke nå en temperatur højere end 55 °C.

## 10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kød og indvolde: 7 dage.

## 11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares under 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket efter første åbning. Opbevares tørt.

EXP {måned/år}

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Opbevaringstid efter opblanding i fodermel eller foderpiller: 3 måneder.

## 12. SÆRLIGE ADVARSLER

På grund af bakteriers varierende følsomhed over for doxycyclin bør produktets anvendelse baseres på bakteriologisk prøvetagning og sensitivitetstestning eller nylig erfaring på gården og tage hensyn til officielle og lokale antimikrobielle politikker.

Absorbtionen af doxycyclin kan være formindsket ved tilstedeværelsen af store mængder Ca, Fe, Mg eller Al i kosten. Bør ikke administreres sammen med antacider, kaolin og jernpræparater.

Må ikke administreres samtidig med bakteriedræbende antibiotika som beta-lactamer. Må ikke administreres sammen med oxidanter.

Dyrs optagelse af medicineret foder kan blive ændret som følge af sygdom. I tilfælde af utilstrækkelig foderindtagelse bør dyrene behandles parenteralt.

Undgå at håndtere produktet, hvis der foreligger overfølsomhed over for tetracycliner.

Kontakt med produktet bør omhyggeligt undgås under dets tilsætning til foderet såvel som under indgiften af det medicinerede foder til dyrene.

Undgå hud- og øjenkontakt. Hvis det sker, anbefales det at vaske området med rigeligt vand.

Der må ikke ryges, spises eller drikkes, mens produktet håndteres.

Der skal træffes tilstrækkelige forholdsregler til at undgå pulverspredning under tilsætningen af produktet til foderet.

Det anbefales at bruge en pulvermaske (i henhold til EN140FFP1 forordningen), handsker, arbejdsdragt og godkendt øjenværn.

Hvis der opstår symptomer efter eksponeringen, såsom udslæt, skal der søges læge og disse advarsler fremvises. Inflammation af ansigtet, læberne og øjnene eller vejrtrækningsvanskeligheder er mere alvorlige tegn, som kræver akut lægehjælp.

Anvendelse frarådes til drægtige dyr og under laktation.

### **13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

Eventuelle ubrugte veterinærlægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de lokale krav.

### **14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN**

{<DATO/MÅNED/ÅR>}

### **15. ANDRE OPLYSNINGER**

Må kun udleveres efter veterinærrecept

#### **PAKNINGSSTØRRELSE**

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**  
**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

{ART/TYPE}

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Doxyprex 100 mg/g Premix

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER**

Doxyprex fremtræder som små, gule korn, der indeholder 100 mg doxycyclin base som hylat pr. gram produkt. Semulje anvendes som bærestof.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Premix til medicineret foder

**4. PAKNINGSSTØRRELSE**

1 kg  
5 kg  
20 kg  
25 kg

**5. DYREARTER**

Svin (efter fravænning)

**6. INDIKATION(ER)**

Til behandling og forebyggelse af porcin luftvejssygdom forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*, som er påvirkelig af doxycyclin, når sygdommen er blevet diagnosticeret i besætningen.

**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Anvendes i foder

**8. TILBAGEHOLDELSESTID**

Kød og indvolde: 7 dage.

## **9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT**

På grund af bakteriers varierende følsomhed over for doxycyclin bør produktets anvendelse baseres på bakteriologisk prøvetagning og sensitivitetstestning eller nylig erfaring på gården og tage hensyn til officielle og lokale antimikrobielle politikker.

Absorbtionen af doxycyclin kan være formindsket ved tilstedeværelsen af store mængder Ca, Fe, Mg eller Al i kosten. Bør ikke administreres sammen med antacider, kaolin og jernpræparater.

Må ikke administreres samtidig med bakteriedræbende antibiotika som beta-lactamer. Må ikke administreres sammen med oxidanter.

Dyrs optagelse af medicineret foder kan blive ændret som følge af sygdom. I tilfælde af utilstrækkelig foderindtagelse bør dyrene behandles parenteralt.

Undgå at håndtere produktet, hvis der foreligger overfølsomhed over for tetracycliner.

Kontakt med produktet bør omhyggeligt undgås under dets tilsætning til foderet såvel som under indgiften af det medicinerede foder til dyrene.

Undgå hud- og øjenkontakt. Hvis det sker, anbefales det at vaske området med rigeligt vand.

Der må ikke ryges, spises eller drikkes, mens produktet håndteres.

Der skal træffes tilstrækkelige forholdsregler til at undgå pulverspredning under tilsætningen af produktet til foderet.

Det anbefales at bruge en pulvermaske (i henhold til EN140FFP1 forordningen), handsker, arbejdsdragt og godkendt øjenværn.

Hvis der opstår symptomer efter eksponeringen, såsom udslæt, skal der søges læge og disse advarsler fremvises. Inflammation af ansigtet, læberne og øjnene eller vejrtrækningsvanskeligheder er mere alvorlige tegn, som kræver akut lægehjælp.

Anvendelse frarådes til drægtige dyr og under laktation.

## **10. UDLØBSDATO**

## **11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares under 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket efter første åbning. Opbevares tørt.

EXP {måned/år}

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Opbevaringstid efter opblanding i fodermel eller foderpiller: 3 måneder.

## **12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Eventuelle ubrugte veterinærlægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de lokale krav.

## **13. TEKSTEN "KUN TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

**14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

**17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch: {nummer}