

I LISA

**RAVIMI NIMETUS, RAVIMVORM, TUGEVUS, LOOMALIHK, MANUSTAMISTEED JA
MÜÜGILOA HOIDJA**

Liikmesriik	Taotleja või müügiloa hoidja	Ravimi väljamõeldud nimetus	Ravimvorm	Tugevus	Loomaliigid	Manustamise sagedus ja viis	Soovituslik annus
Belgia, Tšehhi Vabariik, Saksamaa, Kreeka, Hispaania, Prantsusmaa, Itaalia, Madalmaad, Poola, Portugal ja Slovakkia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona, Hispaania)	DOXYPREX	Eelsegu	100 mg/g	Siga (pärast võõrutust)	Segatuna söödaga	10 mg kehakaalu 1 kg kohta

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

1. Sissejuhatus ja taust

Doxyprex 100 mg eelsegu on saadaval 5 kg, 20 kg ja 25 kg termiliselt suletud kottides ning see sisaldab 100 mg/g doksütsükliini hüdriidina. Ravimile on antud Hispaanias müügiluba *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* ja *Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud sigade respiratoorse haiguse raviks.

Seda näidustust taotleti ka vastastikuse tunnustamise menetluse algul. Pärast arutelusid veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühmas (CMD(v)) muudeti kavandatud näidustust vastastikuse tunnustamise menetluse käigus järgmiselt: "Doksütsükliini suhtes tundlike *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* ja *Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud sigade respiratoorse haiguse ravi."

Saksamaa teatas 30. mail 2006 Euroopa Ravimiametile, et veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühmas ei jõutud ravimi suhtes kokkuleppele. Küsimus suunati vastavalt muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõikele 4 läbivaatamiseks veterinaarravimite komiteele.

Põhjuseks oli, et Saksamaa pädev riigiasutus oli leidnud, et see veterinaarravim võib kätkeada endas tõsist ohtu loomade tervisele, kuna selle efektiivsust ei ole toimikus piisavalt põhjendatud.

Veterinaarravimite komitee algatas oma 21.-22. juuni 2006. aasta koosolekul vastavalt muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõikele 4 Doxyprex 100 mg eelsegu suhtes esildusmenetluse. Müügiluba hoidjal paluti näidustust ja annust põhjendada, nagu oli hiljutises vastastikuse tunnustamise menetluses arutatud. Vastused esitati Euroopa Ravimiametile 19. detsembril 2006.

2. Arutelu

Taotleja põhjendas oma vastuste sissejuhatuses kõnealuse taotluse esitamist „väljakujunenud kasutusega”. Väidetakse, et doksütsükliinil põhinevatel sigadele ettenähtud eelsegudel soovitusliku annusega 10 mg/kg üks kord päevas 5 päeva jooksul on olnud Euroopa Liidus müügiluba alates 1985. aastast. Euroopa Liidus on saadaval ka sarnased ravimid, mille puhul ravi kestus on 8 või 10 päeva.

Direktiiviga 2004/28/EÜ muudetud direktiivi 2001/82/EÜ I lisas on märgitud, et eriti tähtis on muude samasuguseid koostisosi sisaldavate toodetega omandatud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema. Seepärast jõudis veterinaarravimite komitee otsusele, et eespool nimetatud teated on soodsad tõendid doksütsükliini üldise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kuid ka kõnealuse, lõpliku koostisega ravimi kohta, mida turustatakse Hispaanias.

1. Doksütsükliini 10%-lise eelsegu otsustava tähtsusega kliiniline uuring

Arutati kontrollimisel positiivse hinnangu saanud toodete valikut ja kasutatud annustamisskeemi.

Taotleja selgitas, et otsustava tähtsusega väliuuringuks kontrollimisel positiivse hinnangu saanud toodete valimise eesmärk ei olnud võrrelda oma ravimit ravimiga, mida oli ühenduses kasutatud sama annustamisskeemiga vähemalt 10 aastat. Kaks kontrollimisel positiivse hinnangu saanud toodet valiti tegelikult sellepärast, et tol ajal ei olnud Hispaanias doksütsükliinil põhinevaid eelsegusid võrdlusravimina saadaval. Kontrollimisel positiivse hinnangu saanud tooted valiti selle põhjal, et ka need olid ravimsöötade eelsegud, mis olid näidustatud kasutamiseks sigadel ja sisaldasid üht toimeainet ning mille toimespekter hõlmas organisme, mis kavandatud näidustusi põhjustasid. Taotleja on selgitanud annuse valikut.

Kuigi kontrollimisel positiivse hinnangu saanud toodete selline valik ei oleks praeguste eeskirjade alusel hinnates vastuvõetav, võttis veterinaarravimite komitee arvesse taotleja põhjendust, et tol ajal ei olnud kavandatud näidustusteks doksütsükliinil põhinevaid eelsegusid, millele oli müügiluba juba antud. Taotlejapoolne kontrollimisel positiivse hinnangu saanud toodete valik on põhjendatud. Peale selle kasutati ka negatiivsete tulemustega kontrolli. Kuna statistiline analüüs on õige, võib selle uuringu ülesehituse tulemusena järeldada, et tegelik lõplik ravimikoostis on osutunud välitingimustes efektiivseks võrreldes negatiivse kontrollrühmaga ja andnud vähemalt sama häid tulemusi kui võrdlusravim TM550 (oksütetratsükliin).

Näib, et eespool nimetatud uuringu puhul ei ole esitatud annust kinnitavaid uuringuid; seega on tähtis, et kasutatud viited annaksid kindlaid tõendeid selle kohta, et ravim on välitingimustes efektiivne.

Taotleja ei ole oma vastuses veterinaarravimite komiteele kliinilises uuringus kasutatud kaht Doxyprexi annust (200 miljondikku ja 300 miljondikku) käsitlenud ega põhjendanud. Taotleja selgitas siiski vastastikuse tunnustamise menetluses, et kliinilises uuringus doksütsükliini söödas kasutamise määrade üle otsustamisel võeti arvesse sigade kehakaalu ja söödatarbimise varieerumist välitingimustes. Põhieesmärk oli püüda tagada kavandatava annuse 10 mg kehakaalu 1 kg kohta saamine. Tähelepanu, et ravi esimestel päevadel oli 300 miljondiku kasutamine söödas soovituslikule annusele kõige lähedasem, kuid söödatarbimise suurenedes saavutati see annusega 200 miljondikku. Seda põhjendust peeti vastuvõetavaks, kuid ravimi omaduste kokkuvõtte annustamist käsitlevat osa tuleks muuta, et see kajastaks paremini taotleja kavandatud ja dokumenteeritud kasutamist. Standardse annuse 250 miljondikku kasutamist „tavapärase” söödatarbimise korral tuleks vähem rõhutada. Tuleks ka mainida, et lisamismäärade aluseks peaks olema keskmine söödatarbimine ravi algul.

CVMP/627/01 ja hea kliinilise tava juhise kohaselt peab ravivastus põhinema võimaluse korral kliinilistel ja mikrobioloogilistel kriteeriumidel. Tuleks põhjendada tõendite puudumist bakterioloogilise tervenemise kohta ning see võib mõjutada ka näidustuse sõnastust.

Taotleja on esitanud teadusliku aruande sigade respiratoorse haiguse kompleksi (PRDC) kohta ja märkinud, et uuringu ajal ega selle algse esitamise ajal Hispaania ametiasutusele eespool nimetatud juhise ei kehtinud. Otsustava tähtsusega kliinilises uuringus tõendati selgesti *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* olemasolu haigetel sigadel, kuigi bakterioloogilise paranemise tõendamiseks ravijärgseid proove ei võetud. Taotleja põhjendab *M. hyopneumoniae* mittemääramist bakterioloogiliste meetodite abil sellega, et seda oli tol ajal raske isoleerida. Olemasolu eeldati. Taotleja tõendas sigade puhul toimeaine doksütsükliini efektiivsust *M. hyopneumoniae* vastu avaldatud kirjanduse ja minimaalse pärssiva kontsentratsiooni uuringute põhjal. Kõik need viited esitati koos algse taotlusega.

Valiti põllumajandusettevõtted, milles vähemalt 20%-l sigadest olid respiratoorse haiguse kliinilised nähud. Kõikidel tegelikult uuritud sigade rühmadel olid kliinilised nähud. Kliinilised tulemusnäitajad olid „aeg kliinilise paranemiseni” ja „üldine kliiniline paranemine”. Hinnati haiguse ägenemisi. Praktikas söödetakse eelsegu tavaliselt sigadele, kellel on tekkinud kliinilised nähud, ja nendega kokkupuutuvatele sigadele; seega on see eelsegu ette nähtud haiguse kliiniliste nähtude leevendamiseks. *M. hyopneumoniae* vastast efektiivsust ei ole pealegi väliuuringus kindlaks määratud, sest selle olemasolu ei tõendatud.

Veterinaarravimite komitee leiab, et ravijärgsete bakterioloogiliste proovide võtmata jätmine tähendab, et bakterioloogilist paranemist ei saa eeldada ega väita.

Neil põhjustel tehakse ettepanek esitada kavandatav näidustus järgmiselt:

“Doksütsükliini suhtes tundlike *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud sigade respiratoorse haiguse ravi ja ennetamine, kui see haigus on karjas diagnoositud.”

Komitee otsustas, et kõik soovitusel ettevaatlikuks kasutamiseks tuleb koondada punkti 4.5. alla. Bakterite erineva tundlikkuse tõttu doksütsükliini suhtes tuleb ravimi kasutamisel lähtuda

bakterioloogilistest proovidest ja tundlikkuse testimisest või põllumajandusettevõtte hiljutistest kogemustest.

Tuleb muuta ka ravimi omaduste kokkuvõtte farmakokineetika osa ja selles osas esitatud minimaalse pärssiva kontsentratsiooni väärtuste päritolu.

Taotleja on käsitlenud põhjalikult otsustava tähtsusega uuringu tarbeks läbi viidud statistilisi analüüse. Vastastikuse tunnustamise menetluse käigus seati see statistiline hindamine kahtluse alla ja tunnustati ebasobivaks. Seepärast viis taotleja alge andmebaasi alusel läbi uue statistilise hindamise. Taotleja leidis, et see vastas paremini juhisele EMEA/CVMP/816/00 ja oli kiiniliselt olulisem. Uut esmast tulemusnäitajat määratleti kui **aega kliinilise paranemiseni**, s.t aega kliiniliste nähtude kadumiseni.

Uusi teiseseid tulemusnäitajaid määratleti kui **7. päevaks kliiniliselt paranenute hulka, uuesti haigestumise määra ja surevuse määra. Üldised hindamised olid põhjendatud, sest need on ette nähtud statistilise juhisega.**

Aja hindamisel kliinilise paranemiseni paranesid rühmad, milles kasutati Doxyprexi 200 miljondikku ja 300 miljondikku vastavalt 3,2 ja 3,33 päevaga, võrreldes TM550 rühma 8,2 päevaga, Staboxi rühma 11,75 päevaga ja kontrollrühma 13,67 päevaga. Kahekaupa analüüsides toimus paranemine mõlemas Doxyprexi rühmas oluliselt kiiremini kui negatiivsetes ja positiivsetes kontrollrühmades. **Aega kliinilise paranemiseni** loeti esmaseks tulemusnäitajaks.

Veterinaarravimite komitee jõudis otsusele, et praeguste hea kliinilise tava nõuete kohaselt on selle otsustava tähtsusega uuringu ülesehituses palju puudusi. See on kooskõlas Saksamaa pädeva ametiasutuse (BVL) seisukoha ja ekspertarvamusega. Kuid uuring viidi läbi ja seda hinnati enne nende nõuete kehtestamist ja taotleja on püüdnud algandmeid palju kordi täiendavalt analüüsida ning on põhjendanud erinevaid puudusi. Kuigi sigade arv näib pealtnäha väike, on taotleja põhjendanud, et suure erinevuse tõttu Doxyprexi rühma ja kontrollrühmade tulemustes võimaldab ka väike loomade arv saavutada 80%-list tulemust. Seega peaks see olema vastuvõetav. Kõik tulemused näitavad Doxyprexiga ravitud sigade selget paranemist ilma ägenemiste ja suremuseta võrreldes negatiivse kontrollrühmaga. Kokkuvõttes on taotleja teinud tõepoolest algandmete põhjal palju analüüse ning näib, et need on õigesti sooritatud.

P. multocida ja *B. bronchiseptica* ravimisel ravimi efektiivsust tõendava, otsustava tähtsusega kliinilise uuringu puudusi kompenseerib väliuuringute andmete käsitlemine esitatud kirjandusallikates. Taotleja näitas nende kirjandusallikate kaudu, et ravim vastab „väljakujunenud kasutusele” tugineva taotluse kriteeriumidele.

Seega on taotleja põhjendanud oma taotlust toimeaine doksütsükliini väljakujunenud kasutusega. Esitatud kirjandusallikad toetasid toimeaine doksütsükliini farmakodünaamikat, sealhulgas minimaalse pärssiva kontsentratsiooni andmeid (rohkem kui 5 aasta vanused) ja farmakokineetikat. Peale selle on esitatud farmakokineetika uuring, milles on kasutatud lõplikku ravimikoostist, ja uuemaid (2001) minimaalse pärssiva kontsentratsiooni andmeid Hispaania sigadelt isoleeritud respiratoorsete patogeenide kohta. Taotleja esitas ravimi ohutuse tõendamiseks sihtliigi taluvusuuringu ja turustamisjärgse ravimiohutuse järelevalve andmed. Resistentust oli kirjanduses piisavalt käsitletud. Selleks et tõendada ravimi efektiivsust *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* põhjustatud respiratoorse haiguse ravis viis taotleja läbi otsustava tähtsusega, kontrollitud randomiseeritud väliuuringu kahes keskuses, kasutades kõnealust lõplikku ravimikoostist. Esitatud turustusjärgse kogemuse hulka kuulub:

- 1) ravimiohutuse järelevalve – ravimi kahtlustatud kõrvaltoimete ega toime puudumise kohta ühtegi teadet ei esitatud; ja
- 2) viie Hispaanias suurte seafarmidega töötava veterinaararsti ekspertarvamused, mis kõik sisaldasid selle ravimi kasutamise kohta positiivseid märkusi. Kogu kõnealuse teabe põhjal ei saa kindlaks määrata Doxyprexi potentsiaalselt tõsist ohutuse või efektiivsusega seotud riski *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* põhjustatud sigade respiratoorse haiguse ravis või kliiniliste nähtude kaotamisel.

2. Teise kliinilise uuringu “Söödas sisalduva doksütsükliini efektiivsus *P. multocida* ja *Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud pneumoonia ravis” kohta

Näib, et nimetatud uuringu puhul ei ole esitatud annust kinnitavaid uuringuid; seega oli tähtis, et kasutatud viited annaksid kindlaid tõendeid selle kohta, et ravim on välitingimustes efektiivne. Pulmodox on näidustatud kliinilise respiratoorse haiguse ennetamiseks ja mitte raviks.

Selleks et kindlaks määrata, et Doxyprex on samasuguse biosaadavusega kui ravim Pulmodox 5% Premix, viitas taotleja ravimi omaduste kokkuvõttes ja veebisaidil hevra.org esitatud teabele. Juhtiti tähelepanu asjaolule, et kuigi annustes on väikesi erinevusi, on keskmine ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas stabiilses olekus sarnased.

Erinevad aga nii soovituslikud annused (12,5 mg/kg/päevas ja 10 mg/kg/päevas) kui ka ravi kestus (8 ja 7 päeva).

Selle teabe põhjal otsustas veterinaarravimite komitee, et esitatud andmed ei ole piisavad **otsustava tähtsusega** tõendite esitamiseks ravimi Doxyprex kliinilise toime kohta *M.Hyopneumoniae* suhtes kavandatud näidustuse ja annustamiskeemi puhul.

3. Kokkuvõte ja soovitused

Veterinaarravimite komitee soovib anda sigade ravimsööda eelsegule Doxyprex 100 mg/g müügiloa järgmise kavandatud näidustuse puhul, kuna on tõendatud positiivset riski ja kasulikkuse suhet ega ole leitud potentsiaalseid tõsisemaid riske:

“Doksütsükliini suhtes tundlike *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* põhjustatud sigade respiratoorse haiguse ravi ja ennetamine, kui see haigus on karjas diagnoositud.”

Näidustuse *M. hyopneumoniae* suhtes puudusid kliinilise toime kohta otsustava tähtsusega tõendid, mistõttu selle riski ja kasulikkuse analüüsi ei saanud läbi viia. Seepärast soovitatakse see patogeen näidustustest välja jätta.

III LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Doxyprex 100 mg/g Premix

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm ravimit sisaldab:

Toimeaine:

100 mg doksütsükliini hüklaatalusena

Abiained:

Manna q.s.

Abiainete terviklik loetelu on esitatud punktis 6.1.

3. RAVIMVORM

Ravimsööda eelsegu

Doxyprexi tarnitakse kollaste graanulitena.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Sead (pärast võõrutamist)

4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Doksütsükliinile tundlike *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* poolt põhjustatud sigade hingamiselundite haiguste raviks ja ennetamiseks, kui karjas on seda haigust diagnoositud.

4.3. Vastunäidustused

Ärge manustage loomadele, kellel esineb ülitundlikkus tetratsükliinide suhtes.

Ärge manustage loomadele, kellel on maksakahjustus.

4.4. Erihoiatused

Loomade poolt tarbitava ravimsööda kogus võib haiguse tõttu muutuda. Sööda ebapiisava tarbimise korral peab loomi ravima parenteraalselt.

4.5. Erihoiatused

Erihoiatused kasutamisel loomadel

Arvestades bakterite erinevat tundlikkust doksütsükliini suhtes, peab ravimi kasutamine põhinema bakterioloogiliste uuringute ja tundlikkuse määramise tulemustel või sigala viimase aja kogemustel ning arvestama ka ametlike ja kohalike antibiootikumide kasutamise poliitikaid.

Antud veterinaarravimit loomadele manustava isiku poolt rakendatavad spetsiaalsed ettevaatusabinõud

Vältige ravimi käitlemist, kui te olete ülitundlik tetratsükliinidele.

Tuleb olla hoolikas, et vältida ravimiga kokkupuutumist selle lisamisel sööda hulka ning ravimsööda manustamisel loomadele.

Pulbri laialipaiskumise vältimiseks ravimi segamisel sööda hulka tuleb rakendada piisavaid ettevaatusabinõusid.

Soovitav on kasutada mitte pulbertüüpi maski (vastavalt EN140FFP1 regulatsioonile), kindaid, tööriietust ja heaks kiidetud kaitseprille.

Vältige ravimi kokkupuudet naha ja silmadega. Naha ja silmadega kokkupuutel on piirkonda soovitatav pesta rohke veega.

Ärge suitsetage, sööge ega jooge ravimi käitlemise ajal.

Kui pärast ravimiga kokkupuudet ilmnevad sümptomid, nagu näiteks nahalööve, tuleb nõu pidada arstiga, näidates arstile ka ülaltoodud hoiatusi. Näo, huulte või silmade põletik või hingamisraskused on raskemad sümptomid ja vajavad vältimatut arstiabi.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Nagu kõigi tetratsükliinide kasutamisel, võib esineda allergilisi reaktsioone ja fotosensitiivsust.

Väga pikaajalise ravi korral võivad ilmneda soolestiku düsbioosist tingitud seedehäired.

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Kasutamine ei ole soovitatav tiinuse ja laktatsiooni perioodi vältel.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksütsükliini imendumine võib väheneda suure kaltsiumi-, raua-, magneesiumi- või alumiiniumisisaldusega dieedi korral. Ärge manustage ravimit koos antatsiidide, kaoliini ja rauapreparaatidega.

Ärge manustage koos bakteritsiidsete antibiootikumide, nagu näiteks beetalaktaamantibiootikumidega.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Kasutamiseks söödas.

Soovitav annus on 10 mg doksütsükliini kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas (vastab 1 g Doxyprexile 10 kg kehakaalu kohta) 7 järjestikusel päeval. Sigadel, kes tarbivad 40 g sööta kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas, vastab see annus 250 mg doksütsükliinile kilogrammi sööda kohta. Ümberarvutatuna vastab see 2,5 kg lisamisele ühele tonnile söödale. Sööda tarbimine sõltub looma kliinilisest seisundist. Õige annuse saamiseks peab antibiootikumi kontsentratsiooni kohandama, võttes arvesse ööpäevase söödatarbimise ravi alguses.

Annuste arvutamiseks võib kasutada järgmist arvutuskäiku:

Doxyprex 1 milligrammides kilogrammi sööda kohta = 10 mg doksütsükliini kehakaalu kilogrammi kohta x 10 x kehakaal (kg) / ööpäevase söödatarbimisega (kg).

Segamisjuhised

Eelsegu on mõeldud segamiseks ainult granuleeritud ravimsööda hulka.

Ravimsööda valmistamiseks võib kasutada järgmisi sigade täissöötasid.

Põrsaste I esmane sööt (täissööt kuni umbes 20 kg raskustele põrsastele)

Põrsaste II esmane sööt (täissööt kuni umbes 35 kg raskustele põrsastele)

Täissööt sigade nuumamiseks kuni umbes 50 kg raskuseks

Täissööt umbes 50 kg sigade nuumamiseks

Täissööt umbes 35 kg sigade nuumamiseks

Ravimi segamiseks sööda hulka peab kasutama horisontaalset lintmikserit. Soovitav on üks osa Doxyprexi esmalt segada sööda hulka ning seejärel lisada ülejäänud sööt ja segada korralikult. Seejärel võib ravimsööda granuleerida. Granuleerimistingimused sisaldavad ka koostisosade eeltöötlemist auruga temperatuuril 55...65 °C 10% niiskustaseme juures. Enne granuleerimist ei tohi jahu temperatuur tõusta üle 55 °C.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Uuringutes, milles 20...30 kg loomadele manustati 600 miljondikku ravimiosa sisaldavat ravimsööta (2,4 korda soovitatavast annusest rohkem) soovitatavast ravikestusest kaks korda pikema aja jooksul, talumatuse sümptomeid sellel liigil ei täheldatud.

4.11. Keeluaeg

Liha ja rupsid: 7 päeva.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: süsteemseks kasutamiseks mõeldud antibiootikumid. Tetratsükliinid, ATCvet kood: QJ01AA02.

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Doksütsükliin on bakteriostaatiline laia toimespektriga antibiootikum, mis toimib tundlikku liiki kuuluva bakteri valgusünteesi pärssimise kaudu.

Doksütsükliin on oksütetratsükliinist tuletatud poolsünteetiline tetratsükliin, mis moodustab bakteri ribosoomi 30S alaühikuga pöörduva kompleksi, pärssides aminoatsüül-tRNA (transpordi-RNA) seondumist mRNA / ribosoomi kompleksile, takistades uute aminohapete lisamist pikenevale peptiidahelale ja seeläbi kogu valgusünteesi.

Ravim toimib liikidesse:

Pasteurella multocida ja *Bordetella bronchiseptica*.

“2001. aastal uuriti Hispaanias sigadel levivate *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* tüvede *in vitro* tundlikkust doksütsükliini suhtes ja saadi tulemuseks, et väikseim bakterite kasvu pärssiv ravimi kontsentratsioon (MIC₉₀) oli vastavalt 0,795 µg/ml ja 0,053 µg/ml.

Vastavalt Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi (Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSI) regulatsioonile loetakse teisi mittestreptokokilisi organisme doksütsükliini suhtes tundlikuks, kui MIC väärtus on ≤ 4 µg/ml, keskmiselt tundlikuks, kui MIC väärtus on 8 µg/ml, ning resistentseks, kui MIC kontsentratsioon on ≥ 16 µg/ml.

Tuvastatud on vähemalt kaks tetratsükliiniresistentsuse mehhanismi. Kõige olulisem mehhanism on ravimi rakku kogunemise vähenemine. Selle põhjuseks on eliminatsioonitee kujunemine, mis seisneb antibiootikumi rakust väljapumpamises või transportsüsteemi muutumises, mille tulemusena tekib energiasõltuv tetratsükliini piiratud hoidmine väljaspool rakku. Transportsüsteemi muutuste põhjuseks on plasmiidides ja transposoonides sisalduvad indutseeritavad valgud. Teine mehhanism on kromosoomimutatsioonidest tingitud ribosoomi afiinsuse vähenemine tetratsükliini-Mg²⁺ kompleksi suhtes. Ristresistentsus tetratsükliinide rühma ravimite suhtes on sage.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Biosaadavus pärast suukaudset ja lihasesisest manustamist on kõrge. Enamikel liikidel on biosaadavus pärast suukaudset manustamist kõrgem kui 70%.

Toit võib vähesel määral mõjutada doksütsükliini biosaadavust.

Doksütsükliin jaotub organismis tänu oma füüsikalise-keemilistele omadustele väga ulatuslikult, sest tegemist on tugevalt lipiidlahustuva ainenä. Ravim jõuab hea verevarustusega ja perifeersetesse kudedesse. Ravim kontsentreerub maksas, neerudes, luudes ja enterohepaatilise ringe tõttu ka soolestikus. Kopsus saavutatav kontsentratsioon on alati kõrgem kui plasmakontsentratsioon.

Terapeutilisi kontsentratsioonid on tuvastatud ka silma vesivedelikus, südamelihases, reproduktiivsetes kudedes, ajus ja rinnanäärmes. Ravim seondub plasmavalkudega ligikaudu 90...92% ulatuses. 40% ravimist metaboliseeritakse roojas ja suures ulatuses eritatakse mikrobioloogiliselt inaktiivsete konjugaatidena roojaga (sapi ja soolestiku kaudu).

Sead (pärast võõrutamist)

Doksütsükliini suukaudne biosaadavus jääb vahemikku 50...60%. Pärast imendumist seondub ravim suures ulatuses (93%) plasmavalkudega.

Tänu lipofiilsetele omadustele jaotub doksütsükliin loomsetes kudedes kergesti – ravimi jaotusruumala on 0,53 l/kg. Maksametabolism on vähene, neerude tasemel on mõnesid metaboliite kirjeldatud jälgedena. Ravim eritub seedetrakti limaskestast kaudu ning väiksemal määral ka sapiexkretsiooni teel. Plasmakliirens on 1,7 ml/min/kg.

Pärast üksikannuse manustamist oli C_{max} 1,70 µg/ml ja T_{max} oli 6 tundi. Ravimi manustamisel annustamissoovituste kohaselt saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon stabiilses faasis $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. Pärast ravimi manustamise lõpetamist on lõppfaasi poolväärtusaeg 6 tundi. Doksütsükliin elimineeritakse organismist peamiselt peensoole kaudu, mis on teiste tetratsükliinidega võrreldes eelis, sest neerufunktsiooni vähenemisel ravim ei kuhju organismi, sest neerud ei ole doksütsükliini peamine eliminatsioonitee.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Mittekristalliseeruv vedel sorbitool

Vedel parafiin

Manna (*mürgistusel tähistatud kui kandja*)

6.2. Sobimatus

Ärge manustage koos oksüdeerivate ainetega.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 3 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast söödapelletite hulka segamist: 3 kuud.

Pärast esmast avamist hoidke pakend tihedalt suletuna. Hoidke külmas kohas.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

1 kg, 5 kg, 20 kg ja 25 kg konteinerid.

Termiliselt suletud kotid, mille valmistamisel on kasutatud materjali, mille välimine kiht on polüestrist, keskmine kiht alumiiniumist ja ravimiga kokku puutuv sisemine kiht polüetüleenist.

5 kg, 20 kg ja 25 kg kottides on lisaks keskmine nailonist lisakiht.

Kott on sulgetud termiliselt.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata jäänud veterinaarravim või selle veterinaarravimi käitlemisel tekkinud jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID) / VASTASTIKUSE TUNNUSTAMISE PROTSEDUURI NUMBER

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA PIKENDAMISE KUUPÄEV

04/02/2004

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

{<PP/KK/AAAA>}

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

Doxyprex 100 mg/g Premix

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VÄLJASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Doxyprex 100 mg/g Premix

3. TOIMEAINE JA MUUD ABIAINED

Doxyprexi tarnitakse kollaste graanulitena, mis sisaldavad 100 mg doksütsükliini hüklaatalusena ühes grammis tootes. Kandjana kasutatakse mannat.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Doksütsükliiniline tundlike *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* tüvede poolt põhjustatud sigade hingamiselundite haiguste raviks ja ennetamiseks, kui haigust on karjas diagnoositud.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Ärge manustage loomadele, kellel esineb ülitundlikkus tetratsükliinide suhtes.
Ärge manustage loomadele, kellel on maksakahjustus.

6. KÕRVALTOIMED

Nagu kõigi tetratsükliinide kasutamisel, võib esineda allergilisi reaktsioone ja fotosensitiivsust. Väga pikaajalise ravi korral võivad ilmnedu soolestiku düsbioosist tingitud seedehäired. Kui täheldate tõsiseid kõrvaltoimeid või muid toimeid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, palun teavitage sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Sead (pärast võõrutamist)

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISTEE(D) JA –MEETOD

Kasutamiseks söödas.
Soovitatav annus on 10 mg doksütsükliini kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas (vastab 1 g Doxyprexile 10 kg kehakaalu kohta) 7 järjestikusel päeval. Sigadel, kes tarbivad 40 g sööta kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas, vastab see annus 250 mg doksütsükliinile kilogrammi sööda kohta. Ümberarvutatuna vastab see 2,5 kg lisamisele ühele tonnile söödale.

Sööda tarbimine sõltub looma kliinilisest seisundist. Õige annuse saamiseks peab antibiootikumi kontsentratsiooni kohandama, võttes arvesse ööpäevase söödatarbimise ravi alguses.

Annuste arvutamiseks võib kasutada järgmisi arvutuskäike:

Doxyprex 1 milligrammides kilogrammi sööda kohta = 10 mg doksütsükliini kehakaalu kilogrammi kohta x 10 x kehakaal (kg) / ööpäevase söödatarbimisega (kg).

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISVIISI OSAS

Segamisjuhised:

Eelsegu on mõeldud segamiseks ainult granuleeritud ravimsööda hulka.

Ravimsööda valmistamiseks võib kasutada järgmisi sigade täissöötasid.

Põrsaste esmane sööt I (täissööt kuni umbes 20 kg raskustele põrsastele)

Põrsaste esmane sööt II (täissööt kuni umbes 35 kg raskustele põrsastele)

Täissööt sigade nuumamiseks kuni umbes 50 kg raskuseks

Täissööt umbes 50 kg sigade nuumamiseks

Täissööt umbes 35 kg sigade nuumamiseks

Ravimi segamiseks sööda hulka peab kasutama horisontaalset lintmikserit. Soovitav on üks osa Doxyprexi esmalt segada sööda hulka ning seejärel lisada ülejäänud sööt ja segada hästi. Seejärel võib ravimisööda granuleerida. Granuleerimistingimused sisaldavad ka koostisosade eeltöötlemist auruga temperatuuril 55...65 °C 10% niiskustaseme juures. Enne granuleerimist ei tohi jahu temperatuur tõusta üle 55 °C.

10. KEELUAJAD

Liha ja rupsid: 7 päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Pärast esmast avamist hoidke pakend tihedalt suletuna. Hoidke külmas kohas.

EXP {kuu/aasta}

Ärge kasutage pärast aegumiskuupäeva.

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 3 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast söödapelletite hulka segamist: 3 kuud.

12. ERIHOIATUSED

Arvestades bakterite erinevat tundlikkust doksütsükliini suhtes, peab ravimi kasutamine põhinema bakterioloogilistel uuringutel ja tundlikkuse määramise tulemustel või sigala viimase aja kogemustel ning arvestama ka ametlikke ja kohalikke antibiootikumide kasutamise poliitikaid.

Doksütsükliini imendumine võib väheneda suure kaltsiumi-, raua-, magneesiumi- või alumiiniumi-sisaldusega dieedi korral. Ärge manustage ravimit koos antatsiidide, kaoliini ja rauapreparaatidega.

Ärge manustage koos bakteritsiidsete antibiootikumide, nagu näiteks beetalaktaamantibiootikumidega.

Ärge manustage koos oksüdeerivate ainetega.

Loomade poolt tarbitava ravimsööda kogus võib haiguse tõttu muutuda. Sööda ebapiisava tarbimise korral peab loomi ravima parenteraalselt.

Vältige töötlemist, kui te olete ülitundlik tetratsükliinidele.

Tuleb olla hoolikas, et vältida ravimiga kokkupuutumist selle lisamisel sööda hulka ning ravimsööda manustamisel loomadele.

Vältige ravimi kokkupuudet naha ja silmadega. Naha ja silmadega kokkupuutel on piirkonda soovitatav pesta rohke veega.

Ärge suitsetage, sööge ega jooge ravimi käitlemise ajal.

Pulbri laialipaiskumise vältimiseks ravimi segamisel sööda hulka tuleb rakendada piisavaid kaitsemeetmeid.

Soovitatav on kasutada mitte pulbertüüpi maski (vastavalt EN140FFP1 regulatsioonile), kindaid, tööriietust ja heaks kiidetud kaitseprille.

Kui pärast ravimiga kokkupuudet ilmnevad sümptomid, nagu näiteks nahalööve, tuleb nõu pidada arstiga, näidates arstile ka ülalloodud hoiatusi. Näo, huulte või silmade põletik või hingamisraskused on raskemad sümptomid ja vajavad vältimatut arstiabi.

Ravimit ei ole soovitatav kasutada tiinetel loomadel ja laktatsiooniperioodi ajal.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata jäänud veterinaarravim või selle veterinaarravimi käitlemisel tekkinud jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

{<PP/KK/AAAA>}

15. LISAINFO

Väljastatakse ainult veterinaarretsepti alusel.

PAKENDI SUURUS

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

VÄLISPAKENDIL VÕI SELLE PUUDUMISEL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{ISELOOMUSTUS/TÜÜP}

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Doxyprex 100 mg/g Premix

2. TOIMEAINE JA ABIAINETE SISALDUS

Doxyprexi tarnitakse kollaste graanulitena, mis sisaldavad 100 mg doksütsükliini hüklaatalusena ühes grammis tootes. Kandjana kasutatakse mannat.

3. RAVIMVORM

Ravimsööda eelsegu

4. PAKENDI SUURUS

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. LOOMALIIGID

Sead (pärast võõrutamist)

6. NÄIDUSTUS(ED)

Doksütsükliiniline tundlike *Pasteurella multocida* ja *Bordetella bronchiseptica* tüvede poolt põhjustatud sigade hingamiselundite haiguste raviks ja ennetamiseks, kui haigust on karjas diagnoositud.

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kasutamiseks söödas.

8. KEELUAJAD

Liha ja rupsid: 7 päeva.

9. TEISED ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Arvestades bakterite erinevat tundlikkust doksütsükliini suhtes, peab ravimi kasutamine põhinema bakterioloogilistel uuringutel ja tundlikkuse määramise tulemustel või sigala viimase aja kogemustel ning arvestama ka ametlikke ja kohalikke antibiootikumide kasutamise poliitikaid.

Doksütsükliini imendumine võib väheneda suure kaltsiumi-, raua-, magneesiumi- või alumiiniumi-sisaldusega dieedi korral. Ärge manustage ravimit koos antatsiidide, kaoliini ja rauapreparaatidega.

Ärge manustage koos bakteritsiidsete antibiootikumide, nagu näiteks beetalaktaamantibiootikumidega. Ärge manustage koos oksüdeerivate ainetega.

Loomade poolt tarbitava ravimsööda kogus võib haiguse tõttu muutuda. Sööda ebapiisava tarbimise korral peab loomi ravima parenteraalselt.

Vältige töötlemist, kui te olete ülitundlik tetratsükliinidele.

Tuleb olla hoolikas, et vältida ravimiga kokkupuutumist selle lisamisel sööda hulka ning ravimsööda manustamisel loomadele.

Vältige ravimi kokkupuudet naha ja silmadega. Naha ja silmadega kokkupuutel on piirkonda soovitatav pesta rohke veega.

Ärge suitsetage, sööge ega jooge ravimi käitlemise ajal.

Pulbri laialipaiskumise vältimiseks ravimi segamisel sööda hulka tuleb rakendada piisavaid kaitsemeetmeid.

Soovitatav on kasutada mitte pulbertüüpi maski (vastavalt EN140FFP1 regulatsioonile), kindaid, tööriietust ja heaks kiidetud kaitseprille.

Kui pärast ravimiga kokkupuudet ilmnevad sümptomid, nagu näiteks nahalööve, tuleb nõu pidada arstiga, näidates arstile ka ülalloodud hoiatusi. Näo, huulte või silmade põletik või hingamisraskused on raskemad sümptomid ja vajavad vältimatut arstiabi.

Ravimit ei ole soovitatav kasutada tiinetel loomadel ja laktatsiooniperioodi ajal.

10. KÕLBLIKKUSAEG

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Pärast esmast avamist hoidke pakend tihedalt suletuna. Hoidke külmas kohas.

EXP {kuu/aasta}

Ärge kasutage pärast aegumiskuupäeva.

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 3 kuud.

Kõlblikkusaeg pärast söödapelletite hulka segamist: 3 kuud.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Kasutamata jäänud veterinaarravim või selle veterinaarravimi käitlemisel tekkinud jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

13. MÄRGE “AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, kui need on kohaldatavad

14. MÄRGE “HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

17. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER

Partii: {number}