

**I PIELIKUMS**

**NOSAUKUMS, ZĀĻU FORMA, ZĀĻU STIPRUMS, DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDI  
UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

<b>Dalībvalsts</b>	<b>Reģistrācijas apliecības pieteikuma iesniedzējs vai īpašnieks:</b>	<b>Zālēm piešķirtais nosaukums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Dzīvnieku suga</b>	<b>Lietošanas veids un biežums</b>	<b>Ieteicamā deva</b>
Beļģija, Čehijas Republika, Vācija, Grieķija, Spānija, Francija, Itālija, Nīderlande, Polija, Portugāle un Slovākija	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Ll obregat (Barselona, Spānija)	<b>DOXYPREX</b>	Gatavs maisījums	100 mg/g	Cūkas (pēc zīdīšanas izbeigšanas)	Lietošanai ar barību	10 mg/kg ķermeņa svara

**II PIELIKUMS**  
**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### 1. Ievads un pamatinformācija

Doxyprax 100 mg gatava maisījuma tiek piedāvāts 5 kg, 20 kg un 25 kg termiski noslēgtos maisos, kas satur 100 mg/g doksiciklīna bāzes hīklāta veidā. Spānijā šīs zāles ir atļautas ar indikāciju: cūku elpošanas slimību ārstēšanai, kuru izraisītājs ir *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* un *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Tā ir arī indikācija, kas tika norādīta, uzsākot MRP. Pēc apspriešanas Savstarpējās atzīšanas procedūras un decentralizēto procedūru koordinācijas grupā (veterinārija) CMD(v) piedāvātā indikācija MRP gaitā tika mainīta uz šādu: „Cūku elpošanas slimību ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* un *Mycoplasma hyopneumoniae*.”

2006. g. 30. maijā Vācija informēja EMEA par to, ka CMD(v) nav panākta vienošanās par šīm zālēm. Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu, jautājums tika nodots izskatīšanai Veterināro zāļu komitejai (CVMP).

Šāda lēmuma iemesls bija Vācijas kompetentās iestādes uzskats, ka šīs veterinārās zāles var radīt nopietnu potenciālu risku dzīvnieku veselībai sakarā ar to, ka dosjē nav pietiekami pamatota efektivitāte.

CVMP tās sanāsmē 2006. gada 21.-22. jūnijā nolēma sākt Doxyprax 100 mg gatava maisījuma pārskatīšanas procedūru saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu. No reģistrācijas apliecības īpašnieka (RAĪ) tika pieprasīts pamatojums indikācijai un devām atbilstoši jaunākajām MRP gaitā veiktajām diskusijām. Atbildes EMEA tika iesniegtas 2006. g. 19. decembrī.

### 2. Apspriešana

Atbilžu ievadā pieteikuma iesniedzējs sniedza pamatojumu šī pieteikuma iesniegšanai, pamatojoties uz „ilgstošu lietošanu”. Ir norādīts, ka gatavi maisījumi uz doksiciklīna bāzes cūkām ar ieteicamo devu 10 mg/kg vienreiz dienā 5 dienas ilgi ES ir atļauti no 1985. gada. ES ir pieejamas arī līdzīgas zāles 8 līdz 10 dienas ilgam ārstēšanas kursam.

I pielikumā direktīvai 2001/82/EK, kas grozīta ar Direktīvu 2004/28/EK, norādīts, ka pēc laišanas tirgū iegūtā pieredze ar citām zālēm, kas satur tās pašas sastāvdaļas, ir sevišķi nozīmīga un ka pieteikumu iesniedzējiem ir jāpievērš sevišķa uzmanība šim jautājumam. Tāpēc CVMP uzskatīja, ka iepriekš minētie ziņojumi sniedz labvēlīgus pierādījumus ne tikai par doksiciklīna nekaitīgumu un efektivitāti vispār, bet arī par specifisko zāļu formu, kas tiek tirgota Spānijā.

#### 1. Galvenais klīniskais pētījums ar doksiciklīna 10 % gatava maisījuma

Tika iztīrāta pozitīvās kontroles zāļu izvēle un izmantotā devu shēma:

Pieteikuma iesniedzējs paskaidroja, ka pozitīvo kontroļu izvēle galvenajā lauka pētījumā nebija paredzēta viņa zāļu salīdzināšanai ar zālēm, kas Kopienā ir lietotas tādās pašās devās kā pieteiktās zāles vismaz 10 gadus. Faktiski šīs divas pozitīvās kontroles tika izvēlētas tāpēc, ka tajā laikā Spānijā nebija pieejami atsaucē gatavi maisījumi uz doksiciklīna bāzes. Pozitīvās kontroles zāles tika izvēlētas tāpēc, ka tās arī bija ārstnieciski gatavi maisījumi, indicēti lietošanai cūkām, kas satur vienu aktīvo vielu ar aktivitātes spektru, kurā iekļaujas organismi, kas izraisa piedāvātās indikācijas. Pieteikuma iesniedzējs paskaidroja devas izvēli.

Lai gan, vērtējot pēc pašreizējiem standartiem, pozitīvo kontroļu izvēle nebūtu pieņemama, CVMP secināja, ka pieteikuma iesniedzējs ir to pamatojis, jo tajā laikā piedāvātajām indikācijām nebija pieejams atļauts gatavs maisījums uz doksiciklīna bāzes. Pieteikuma iesniedzējam bija racionāls pamatojums, izvēloties zāles, kuras izmanto kā pozitīvās kontroles. Papildus tam tika izmantota negatīvā kontrole. Pieņemot, ka statistiskā analīze ir noderīga, ar šo pētījuma plānojumu var izdarīt slēdzienu, ka lietotā zāļu forma lauka pētījumā ir uzrādījusi efektivitāti salīdzinājumā ar negatīvās kontroles grupu, un devusi vismaz tik pat labus rezultātus kā salīdzinājumam izmantotās zāles TM550 (oksitetraciklīns).

Iepriekš minētajā izpētē nav sniegti devu apstiprinoši pētījumi, tāpēc ir svarīgi, lai iesniegtās norādes dotu spēcīgus pierādījumus par zāļu efektivitāti lauka apstākļos.

Atbildē uz šo CVMP jautājumu pieteikuma iesniedzējs nav iztirzājis vai pamatojis tās divas Doxyprax devas (200 ppm un 300 ppm), kas tika lietotas klīniskajā pētījumā. Tomēr, MRP gaitā pieteikuma iesniedzējs paskaidroja, ka lēmumā par klīniskajā pētījumā izmantotajām barībā iestrādātām doksiciklīna devām tika ņemta vērā mainība, kas būs novērojama lauka apstākļos attiecībā uz cūku ķermeņa svaru un barības patēriņu. Galvenais mērķis bija mēģināt nodrošināt piedāvāto devu 10 mg uz kg ķermeņa svara. Ir konstatēts, ka pirmajās ārstēšanas dienās 300 ppm ievadīšana barībā bija vistuvāk ieteicamajai devai, bet, palielinoties barības patēriņam, to pašu rezultātu sasniedza, ievadot 200 ppm.

Šis pamatojums tika uzskatīts par pieņemamu, tomēr nodaļa par devām zāļu aprakstā ir jāgroza, lai tā labāk atspoguļotu pieteikuma iesniedzēja piedāvāto un dokumentēto lietošanu. Mazāks uzsvars ir jāliek uz standarta 250 ppm ievadīšanu, kas attiecināta uz „normālu” barības patēriņu. Ir jāiekļauj arī norāde, ka ievadītajam daudzumam ir jābūt balstītam uz vidējo barības patēriņu ārstēšanas sākumā.

CVMP/627/01 un labas klīniskās prakses (GCP) vadlīnijas nosaka, ka reakciju uz ārstēšanu, kad vien iespējams, ir jāpamato ar klīniskiem un mikrobioloģiskiem kritērijiem. Bakterioloģiskās ārstēšanas datu trūkums jāpamato un tas var ietekmēt indikācijas formulējumu.

Pieteikuma iesniedzējs ir iesniedzis zinātnisku ziņojumu par cūku elpošanas slimību kompleksu (PRDC) un norādījis, ka iepriekš minētās vadlīnijas nebija spēkā pētījuma laikā un sākotnējā pieteikuma iesniegšanas brīdī Spānijas kompetentajai iestādei. Galvenajā klīniskajā pētījumā tika skaidri pierādīta *P.multocida* un *B.bronchiseptica* klātbūtne slimajās cūkās, taču pēc ārstēšanas netika ņemti paraugi, lai pierādītu bakterioloģiskās ārstēšanas rezultātu. Pieteikuma iesniedzējs pamato, ka *M.hyo pneumoniae* klātbūtne netika konstatēta ar bakterioloģiskām metodēm, jo toreiz pastāvēja izolēšanas grūtības. Pastāvēja pieņēmums par to klātbūtni. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza pierādījumus par aktīvās vielas doksiciklīna efektivitāti pret *M.hyo pneumoniae* cūkās no publicētās literatūras un minimālās inhibīcijas koncentrācijas pētījumiem. Tās ir visas sākotnējā pieteikumā iekļautās norādes.

Tika izvēlētas fermas, kurās vismaz 20 % cūku uzrādīja elpošanas slimības pazīmes. Visas pētīto cūku grupas uzrādīja klīniskās pazīmes. Klīniskie gala stāvokļi bija „laiks līdz klīniskai izārstēšanai” un „vispārēja klīniska izārstēšana”. Tika novērtēti recidīvi. Praksē gatavu maisījumu parasti izbaro cūkām, kam novērojamas klīniskās pazīmes, un ar tām kontaktā esošajām cūkām, tāpēc šī aktīvā viela paredzēta slimības klīnisko pazīmju kontrolēšanai. Turklāt efektivitāte pret *M. hyo pneumoniae* lauka pētījumā nav noteikta, jo netika pierādīta tās klātbūtne.

CVMP uzskata, ka tad, ja pēc ārstēšanas nav ņemti bakterioloģiskie paraugi, nevar uzskatīt vai apgalvot, ka izārstēšana ir pierādīta bakterioloģiski.

Šo iemeslu dēļ tiek ieteikta šāda atbilstoša piedāvātā indikācija:

„Cūku elpošanas slimības ārstēšanai un profilaksei, ko izraisa izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica*, kad slimība ir diagnosticēta ganāmpulkā.”

Komiteja vienojās, ka visi ieteikumi par piesardzīgu lietošanu ir jāievieto 4.5. nodaļā. Sakarā ar baktērijas jutības variabilitāti pret doksiciklīnu šo zāļu lietošana ir jābalsta uz bakterioloģisko paraugu ņemšanu un jutības testēšanu vai nesenu pieredzi fermā.

Ir jāizdara grozījumi zāļu apraksta farmakokinētikas nodaļā un arī jāiekļauj šajā nodaļā minētais minimālās inhibīcijas koncentrācijas datu avots.

Pieteikuma iesniedzējs ir pilnībā iztīrījis statistiskās analīzes, kas veiktas galvenajam pētījumam. Šis statistiskais novērtējums *MRP* gaitā tika apšaubīts un atzīts par neatbilstošu. Tāpēc pieteikuma iesniedzējs veica jaunu statistisko novērtējumu, izmantojot sākotnējo datu bāzi. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka šis novērtējums ir vairāk atbilstošs EMEA/CVMP/816/00 vadlīnijām un kļuvis klīniski nozīmīgāks. Jaunais klīniskais gala stāvoklis tika definēts kā „**Laiks līdz klīniskai izārstēšanai**”, t.i., laiks līdz klīnisko pazīmju izzušanai.

Tika definēti jauni sekundārie gala stāvokļi kā „**klīniski izārstētie 7. dienā, recidīvi un mirstības līmenis procentos**”. **Globālie vērtējumi ir attaisnoti, jo statistikas vadlīnijas tos ietver.**

Vērtējot „**Laiku līdz klīniskai izārstēšanai**”, Doxyrex 200 ppm un 300 ppm grupas tika izārstētas, attiecīgi, pēc 3,2 un 3,33 dienām, salīdzinot ar TM550 grupu pēc 8,2 dienām, Stabox grupu pēc 11,75 dienām un kontroles grupu pēc 13,67 dienām. Analizējot pa pāriem, abās Doxyrex grupās izārstēšana bija ievērojami ātrāka nekā negatīvās un pozitīvās kontroles grupās. „**Laiks līdz klīniskai izārstēšanai**” tika uzskatīts par primāro gala stāvokli.

CVMP secināja, ka, saskaņā ar „esošajām” GCP prasībām, šim galvenā pētījuma plānam ir daudzi trūkumi. Tas saskan ar Vācijas kompetentās iestādes (BLV) un ekspertu viedokli. Tomēr, pētījums tika veikts un novērtēts pirms šo prasību ieviešanas, un pieteikuma iesniedzējs ir centies papildus veikt daudzas sākotnējo datu analīzes un ir sniedzis pamatojumu vairākiem trūkumiem. Lai gan arī individuālais iesaistīto cūku skaits izskatās mazs, pieteikuma iesniedzējs ir devis tam pamatojumu, jo pie lielās atšķirības rezultātos starp Doxyrex un kontroles grupām, nelielais dzīvnieku skaits joprojām dod iespēju sasniegt 80 % daudzumu. Tāpēc tas ir pieņemams. Visi rezultāti parāda skaidru uzlabojumu cūkām, kas ārstētas ar Doxyrex, bez recidīviem un letalitātes, salīdzinot ar negatīvo kontroli. Apkopojot, pieteikuma iesniedzējs tiešām ir veicis vairākas analīzes, kas pamatojas uz sākotnējiem datiem, un tās šķiet veiktas atbilstoši.

Trūkumi galvenajā klīniskajā pētījumā, kurā parādīja zāļu efektivitāti pret *P.multocida* un *B. bronchiseptica*, tika kompensēti ar lauka datu iztīrījumu iesniegtajā literatūras atsaucē. Pieteikuma iesniedzējs ar šīm atsaucēm parādīja, ka šīs zāles atbilst kritērijiem, kādi ir pieteikumam uz „ilgstošas lietošanas” pamata.

Noslēgumā, pieteikuma iesniedzējs ir pamatojis to izmantošanu sakarā ar ilgstošu aktīvās vielas doksiciklīna lietošanu. Iesniegtās atsauces pamatoja aktīvās vielas doksiciklīna farmakodinamiku, ieskaitot minimālās inhibīcijas koncentrācijas datus (vairāk nekā 5 gadus veci), un farmakokinētiku. Papildus tam ir iesniegti dati par farmakokinētikas pētījumu, izmantojot pieteikuma iesniedzēja galīgo zāļu formas variantu un jaunāki (2001. g.) minimālās inhibīcijas koncentrācijas dati par elpceļu patogēniem, kas izolēti no cūkām Spānijā. Zāļu nekaitīguma pamatošanai pieteikuma iesniedzējs iesniedza mērķa sugu tolerances pētījumu un pāreģistrācijas farmakovigilances datus. Rezistence ir adekvāti iztīrīta literatūrā. Pieteikuma iesniedzējs veica galveno kontrolēto, nejaušināto, divcentru lauka pētījumu, izmantojot galīgo zāļu formas variantu, lai pierādītu efektivitāti elpošanas slimības ārstēšanā, ko izraisa *P.multocida* un *B.bronchiseptica*. Iesniegtie dati par pieredzi pēc laišanas tirgū attiecas uz:

- (1) Farmakovigilanci – nav ziņojumu par aizdomām uz nevēlamām blakusparādībām un neefektivitāti; un
- (2) Piecu ekspertu viedokļiem, ko uzrakstījuši veterināri, kas cieši sadarbojas ar lielām cūku fermām Spānijā, kuros visos ir pozitīvas atsauksmes par viņu pieredzi, lietojot šīs zāles. No visas šīs informācijas nevar konstatēt nozīmīgu potenciāli nopietnu risku Doxyrex nekaitīgumam vai efektivitātei, ārstējot vai kontrolējot *P.multocida* un *B.bronchiseptica* izraisītās cūku elpošanas slimības klīniskās pazīmes.

## 2. Par otro klīnisko pētījumu „Doksiciklīna efektivitāte barībā, kontrolējot pneimoniju, ko izraisījušas *P. multocida* un *Mycoplasma hyopneumoniae*”.

Šajā izpētē nav sniegti devu apstiprinoši pētījumi, tāpēc ir svarīgi, lai iesniegtās norādes dotu spēcīgus pierādījumus par šo zāļu efektivitāti lauka apstākļos.

Pulmodox ir indicēts klīniskas elpošanas slimības profilaksei, nevis ārstēšanai.

Lai noskaidrotu, vai Doxyprax ir bioloģiski pieejams līdzīgi zālēm Pulmodox 5 % gatava maisījuma, pieteikuma iesniedzējs atsaucās uz informāciju zāļu aprakstā un hevra.org vietnē. Tika norādīts, ka, lai gan pastāv nelielas devu atšķirības, vidējās un maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā ir līdzīgas. Tomēr ir atšķirības ieteicamās devās (12,5 mg/kg/dienā pret 10 mg/kg/dienā) un ārstēšanas ilgumā (8 dienas pret 7 dienām).

Pamatojoties uz šo informāciju, CVMP vienojās, ka iesniegtās atsauces nav piemērotas kā **galvenais** pierādījums zāļu Doxyprax klīniskajai efektivitātei piedāvātajā indikācijā un devu shēmai pret *M.Hyopneumoniae*.

### **3. Secinājumi un ieteikums**

CVMP iesaka izsniegt reģistrācijas apliecību *Doxyprax* 100 mg/g gatava maisījuma cūku ārstniecības barībai ar zemāk norādīto ieteicamo indikāciju, tāpēc, ka ir parādīta pozitīva riska-ieguvuma analīze un nav identificēts potenciāli nopietns risks.

„Cūku elpošanas slimības ārstēšanai un profilaksei, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica*, kad slimība ir diagnosticēta ganāmpulkā.”

Riska-ieguvuma analīzi indikācijai pret *M. hyopneumoniae* nebija iespējams veikt sakarā ar būtisku klīniskās efektivitātes pierādījumu trūkumu. Tāpēc tiek ieteikts izslēgt šo patogēnu no indikācijām.

### **III PIELIKUMS**

#### **ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBA**

## **ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Doxyprex 100 mg/g Premikss

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs grams satur:

### **Aktīvā viela:**

Doksiciklīna hīklāts, 100 mg

### **Papildvielas:**

Mannas putraimi q.s.

Pilnu papildvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai

Doxyprex tiek piedāvāts tirgū kā dzeltenas granulas.

## 4. KLĪNISKIE DATI

### 4.1. Mērķa sugas

Cūkas (pēc atšķiršanas no zīdītājmātes)

### 4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Cūku respiratorās sistēmas slimību ārstēšanai un profilaksei, kuru cēlonis ir tādi pret doksiciklīnu jutīgi mikroorganismi, kā *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica*, gadījumos, kad ganāmpulkā ir diagnosticēta slimība.

### 4.3. Kontrindikācijas

Nelietot, ja konstatēta hipersensitivitāte pret tetraciklīniem.

Nelietot, ja dzīvniekiem ir aknu funkcijas traucējumi.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi

Dzīvniekiem dodamās ārstnieciskās barības patēriņš var tikt mainīts atkarībā no slimības smaguma. Nepietiekamas barības uzņemšanas gadījumos, dzīvniekus vajadzētu barot parenterāli.

### 4.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

#### **Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem**

Saistībā ar to, ka baktēriju jutīgums pret doksiciklīnu var būt atšķirīgs, produkta lietošanai ir jābūt balsītai uz rezultātiem, kas iegūti pēc bakterioloģisko paraugu noņemšanas un jutīguma pārbaudes, vai uz nesenu ārstēšanas pieredzi fermā un ir jāņem vērā spēkā esošā un lokālā mikrobu apkarošanas politika.

#### **Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai**

Izvairīties veikt darbības ar produktu, ja konstatēta hipersensitivitāte pret tetraciklīniem.

Jāievēro īpaša piesardzība, lai izvairītos no saskares ar produktu, to pievienojot barībai, kā arī dodot dzīvniekiem ārstniecisko barību.

Ir jāveic adekvāti aizsargpasākumi, lai izvairītos no pulvera izbārstīšanas tajā brīdī, kad šis produkts tiek pievienots barībai.

Tiek ieteikts lietot aizsargmasku pret putekļiem (saskaņā ar EN140FFP1 noteikumiem), cimdus, darba apģērbu un pārbaudītas aizsargbrilles.

Izvairīties no nokļūšanas uz ādas un acīs. Ja tas ir noticis, tiek ieteikts skarto vietu mazgāt ar lielu ūdens daudzumu.

Nesmēķēt, neēst un nedzert, veicot darbības ar produktu.

Ja pēc produkta iedarbības parādās tādi simptomi, kā izsitumi uz ādas, jākonsultējas ar ārstu, parādot viņam šos brīdinošos simptomus. Sejas, lūpu un acu iekaisums vai elpošanas grūtības ir daudz nopietnākas pazīmes, pēc kuru parādīšanās ir nepieciešama tūlītēja medicīniskās palīdzības nodrošināšana.

#### **4.6. Nevēlamās reakcijas (biežums un bīstamība)**

Tāpat kā visu tetraciklīnu gadījumā, var parādīties alerģiskas reakcijas un fotosensitivitāte.

Ļoti ilgstošas ārstēšanas gadījumos, var parādīties zarnu disbiozes izraisīti gremošanas traucējumi.

#### **4.7. Lietošana grūsnības un laktācijas laikā**

Neiesaka lietot grūsnības un laktācijas laikā.

#### **4.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ja uzturs satur lielus Ca, Fe, Mg vai Al daudzumus, doksiciklīna uzsūkšanās var samazināties. Nelietot kopā ar antacīdiem, kaolīnu un dzelzs preparātiem.

Nelietot kopā ar baktericīdām antibiotikām, piemēram, beta laktāma grupas antibiotikām.

#### **4.9. Devas un lietošanas veids**

Lietošana kopā ar barību.

Ieteicamā deva ir 10 mg doksiciklīna uz 1 kg ķermeņa svara (ķ.s.) dienā (kas ir ekvivalents 1 g Doxyprex uz 10 kg ķ.s.) 7 secīgu dienu ilgumā. Cūkām, kuras ikdienā patērē 40 g barības uz 1 kg ķ.s. dienā, šī deva atbilst 250 mg doksiciklīna uz barības kg, kas atbilst produkta un barības attiecībai 2,5 kg/tonnu. Barības patēriņš būs atkarīgs no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Lai iegūtu pareizu devu, pretmikrobu līdzekļa koncentrācija ir jākorrigē, ņemot vērā dienā patērētās barības daudzumu ārstēšanas sākuma brīdī.

Lai aprēķinātu devu, var tikt lietots sekojošais aprēķina veids.

$1 \text{ mg Doxyprex uz } 1 \text{ barības kg} = 10 \text{ mg doksiciklīna uz } 1 \text{ kg } \text{ķ.s.} \times 10 \times \text{ķermeņa svars (kg)} / \text{dienā uzņemamais barības daudzums (kg)}$ .

Sajaukšanas instrukcija.

Premikss ir paredzēts vienīgi granulētas medicīniskās barības pagatavošanai.

Lai pagatavotu ārstniecisko barību, var tikt izmantota sekojošā pilnvērtīgā cūku barība:

Sivēnu sākumstadijas barība I (pilnvērtīga barība sivēniem ar ķermeņa svaru līdz apm. 20 kg)

Sivēnu sākumstadijas barība II (pilnvērtīga barība sivēniem ar ķermeņa svaru līdz apm. 35 kg)

Pilnvērtīga barība nobarojamām cūkām ar ķermeņa svaru līdz apm. 50 kg

Pilnvērtīga barība nobarojamām cūkām ar ķermeņa svaru apm. 50 kg

Pilnvērtīga barība nobarojamām cūkām ar ķermeņa svaru apm. 35 kg

Lai pievienotu produktu barībai, jālieto maisītājs ar horizontālu strēli. Tiek ieteikts vienu daļu Doxyprex sākumā iemaisīt vienā barības daļā, pēc tam pievienojot atlikušo barību un visu kopā labi sajaukt. Pēc tam ārstniecisko barību var granulēt. Granulēšanas apstākļi ietver sastāvdaļu priekšapstrādi ar tvaiku, pie 55-65°C ar mitruma saturu 10%. Pirms granulēšanas pulveris nedrīkst sasniegt temperatūru, kas ir augstāka par 55°C.

#### **4.10. Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams**

Pētījumos, kas veikti, barojot 20-30 kg smagus dzīvniekus 2 reizes ilgāk par rekomendējamo laika periodu ar ārstniecisku barību, kas saturēja 600 ppm (2,4 ieteicamās devas), netika novēroti pētāmā preparāta nepanesamības simptomi.

#### **4.11. Izdalīšanās no organisma (ilgums)**

Gaļai un subproduktiem: 7 dienas.

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

Farmakoterapeitiskā grupa: Antibakteriālie preparāti sistēmiskai lietošanai. Tetraciklīni, ATĶvet kods: QJ01AA02.

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Doksiciklīns ir plaša spektra antibiotisks līdzeklis ar bakteriostatisku iedarbību, kas darbojas, inhibējot olbaltumvielu sintēzi pret doksiciklīnu jutīgu baktēriju šūnās.

Doksiciklīns ir pussintētisks tetraciklīnu grupas oksitetraciklīna atvasinājums, kas veido atgriezenisko saikni ar bakteriālo ribosomu 30S subvienību, bloķējot aminoacil-tRNS (transporta RNS) saistīšanos ar mRNS / ribosomas kompleksu, traucējot jaunu aminoskābju pievienošanos augošajai peptīdu ķēdei un tā rezultātā inhibējot olbaltumvielu sintēzi.

Tas ir aktīvs attiecībā pret:

*Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica*

"Spānijā, 2001. gadā, cūku sugām *in vitro* tika noteikts *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica* jutīgums pret doksiciklīnu, un iegūtās MIK<sub>90</sub> vērtības bija attiecīgi 0,795 µg/ml un 0,053 µg/ml."

Saskaņā ar Klīnisko un laboratorijas standartu institūta (Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)) noteikumiem, organismi, kas nav streptokoki, ar MIK vērtībām ≤ 4 µg/ml tiek uzskatīti par jutīgiem, ar 8 µg/ml par vidēji jutīgiem un ar MIK vērtībām ≥ 16 µg/ml tiek uzskatīti par rezistentiem pret doksiciklīnu.

Rezistencei pret doksiciklīnu eksistē vismaz divi mehānismi. Svarīgākā mehānisma princips ir tāds, ka samazinās zāļu uzkrāšanās šūnās. Tas notiek tāpēc, ka antibakteriālajam līdzeklim pārsūknējoties, izveidojas izvadīšanas maršruts vai notiek transporta sistēmas alterācija, kā rezultātā tiek ierobežota no enerģijas atkarīgā tetraciklīna piesaistīšanās šūnas ārējai sienīņai. Transporta sistēmas alterāciju izraisa inducējamās olbaltumvielas, kas ir kodētas plazmīdās un transpozonos. Otru mehānismu pierāda hromosomas mutāciju izraisītā tetraciklīna-Mg<sup>2+</sup> kompleksa ribosomas līdzības samazināšanās. Tetraciklīnu starpā bieža ir krustotā rezistence.

#### **5.2. Farmakokinētiskie dati**

Absorbēcija pēc perorālas un intramuskulāras lietošanas uzrāda augstu bioloģisko pieejamību. Pēc perorālas lietošanas, vairumam sugu tiek sasniegtas vērtības, kas ir lielākas par 70%.

Barība var nedaudz mainīt doksiciklīna bioloģisko pieejamību.

Pateicoties doksiciklīna fizikāli ķīmiskajām īpašībām, kas nodrošina tā augsto šķīdību taukos, doksiciklīns lielā mērā tiek izplatīts pa visu organismu. Tas sasniedz ar šķīdumu bagātus un perifērus audus. Tas koncentrējas aknās, nierēs, kaulos un zarnās, šajā pēdējā gadījumā tas notiek, pateicoties enterohepatiskajam ciklam. Koncentrācijas, kādas tiek sasniegtas plaušās, vienmēr ir augstākas par koncentrācijām plazmā. Terapeitiskās koncentrācijas ir noteiktas acs šķīdumā, sirds muskulī, reproduktīvajos audos, smadzenēs un piena dziedzerī. 90-92% doksiciklīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. 40% zāļu piedalās vielmaiņas reakcijās un galvenokārt izdalās kopā ar ekskrementiem (ekskrēcija ar žulti un caur gastrointestinālo traktu), lielākoties kā mikrobioloģiski neaktīvi konjugāti).

Cūkas (pēc atšķiršanas no zīdītājmātes)

Doksiciklīna perorālās bioloģiskās pieejamības vērtības svārstās starp 50-60%. Pēc uzsūkšanās ļoti augsts zāļu procents (93%) saistās ar zāļu olbaltumvielām.

Pateicoties tā lipofilajām īpašībām, doksiciklīns viegli izplatās dzīvnieku audos un tā izplatīšanās tilpums ir 0,53 l/kg. Tā vielmaiņa caur aknām ir niecīga un aknu līmenī uzrādās vienīgi dažu vielmaiņas produktu pēdas. Tā izdalīšanās notiek caur zarnu gļotādu un mazākā apjomā notiek ekskrecija ar žulti, kā rezultātā tā klirensa vērtība plazmā ir 1,7 ml/min/kg.

Pēc vienreizējas devas ieņemšanas,  $C_{max}$  bija 1,70 µg/ml pie  $T_{max}$  6 stundas. Uzņemot produktu saskaņā ar ieteikto posoloģiju, tā maksimālā koncentrācija plazmā stacionārā stāvoklī ir  $2,0 \pm 0,4$  µg/ml. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas, noslēguma fāzes pusperiods ir 6 stundas. Tas galvenokārt tiek izvadīts caur tievo zarnu, kas ir jāuzskata par priekšrocību attiecībā pret citiem tetraciklīniem, jo tiek nodrošināts, ka tas neuzkrāsies organismā nieru mazspējas gadījumā, tāpēc, ka izdalīšanās caur nierēm nav galvenais tā izvadīšanas ceļš.

## **6. FARMACEITISKIE DATI**

### **6.1. Papildvielu saraksts**

Šķidrās sorbitols, kristālus neveidojošs

Šķidrās parafīns

Mannas putraimi (*uz marķējuma pieteikti kā papildviela*)

### **6.2. Nesaderība**

Nelietot kopā ar oksidētājiem.

### **6.3. Derīgums**

Veterināro zāļu derīguma termiņš, kas norādīts uz izplatīšanai paredzētā iepakojuma: 3 gadi.

Derīgums pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.

Derīgums pēc pievienošanas granulētai barībai: 3 mēneši.

Pēc pirmā atvēršanas reizes uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā. Glabāt sausā vietā.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

### **6.5. Tiešā iepakojuma veids un sastāvs**

Iepakojums pa 1 kg, 5 kg, 20 kg un 25 kg.

Termiski aizkausēti maisi no vairākslāņu plēves, kuras ārējā kārtā sastāv no poliestera, vidējā kārtā - no alumīnija, bet iekšējā kārtā, kas saskaras ar produktu, - no polietilēna.

5 kg, 20 kg un 25 kg iepakojumu maisi satur papildus neilona starpslāni.

Aizdare tiek veikta, tos termiski aizkausējot.  
Ne visi iepakojuma veidi (izmēri) var tikt izplatīti.

**6.6. Īpaši norādījumi rīcībai ar neizlietotām veterinārām zālēm vai to atkritumiem, kas paliek pēc to lietošanas**

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējo normatīvo aktu prasībām.

**7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Industrial Veterinaria, S.A.  
Esmeralda, 19  
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barselona) Spānija  
Tālr.: +34 934 706 270  
Fakss: +34 933 727 556  
e-pasts: [invesa@invesagroup.com](mailto:invesa@invesagroup.com)

**8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I) / SAVSTARPĒJĀS ATZĪŠANAS (MRP) PROCEDŪRAS NUMURS**

**9. REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

04/02/2004

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{<DD/MM/GGGG>}

**TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS**

Nav noteikti.

## **MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBA**

## LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

### Doxyprex 100 mg/g Premikss

#### 1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

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

#### 2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Doxyprex 100 mg/g Premikss

#### 3. ZIŅOJUMS PAR AKTĪVO VIELU UN CITĀM SASTĀVDAĻĀM

Doxyprex tiek piedāvāts tirgū kā dzeltenas granulas, kas satur 100 mg doksiciklīna hīklāta 1 gramā produkta. Kā papildviela tiek izmantoti mannas putraimi.

#### 4. INDIKĀCIJAS

Cūku respiratorās sistēmas slimību ārstēšanai un profilaksei, kuru cēlonis ir tādi pret doksiciklīnu jutīgi mikroorganismi, kā *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica*, gadījumos, kad ganāmpulkā ir diagnosticēta slimība.

#### 5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot, ja konstatēta hipersensitivitāte pret tetraciklīniem.  
Nelietot, ja dzīvniekiem ir aknu funkcijas traucējumi.

#### 6. NEVĒLAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā visu tetraciklīnu gadījumā, var parādīties alerģiskas reakcijas un fotosensitivitāte.  
Ļoti ilgstošas ārstēšanas gadījumos, var parādīties zarnu disbiozes izraisīti gremošanas traucējumi.  
Ja rodas nopietnas blakusparādības vai citas parādības, kas nav minētas šajā pamācībā, lūdzu informēties par tām savu veterinārārstu.

#### 7. MĒRĶA SUGAS

Cūkas (pēc atšķiršanas no zīdītājmātes)

#### 8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIĒKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN PAŅĒMIENA

Lietošana kopā ar barību.  
Ieteicamā deva ir 10 mg doksiciklīna uz 1 kg ķermeņa svara (ķ.s.) dienā (kas ir ekvivalents 1 g Doxyprex uz 10 kg ķ.s.) 7 secīgu dienu ilgumā. Cūkām, kuras ikdienā patērē 40 g barības uz 1 kg ķ.s.

dienā, šī deva atbilst 250 mg doksiciklīna uz barības kg, kas atbilst produkta un barības attiecībai 2,5 kg/tonnu.

Barības patēriņš būs atkarīgs no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Lai iegūtu pareizu devu, pretmikrobu līdzekļa koncentrācija ir jākorrigē, ņemot vērā dienā patērētās barības daudzumu ārstēšanas sākuma brīdī.

Lai aprēķinātu devu, var tikt lietots sekojošais aprēķina veids.

$1 \text{ mg Doxyprex uz } 1 \text{ barības kg} = 10 \text{ mg doksiciklīna uz } 1 \text{ kg } \text{ķ.s.} \times 10 \times \text{ķermeņa svars (kg)} / \text{dienā uzņemamais barības daudzums (kg)}$ .

## 9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Sajaukšanas instrukcija:

Premikss ir paredzēts vienīgi granulētas medicīniskās barības pagatavošanai.

Lai pagatavotu ārstniecisko barību, var tikt izmantota sekojošā pilnvērtīgā cūku barība:

Sivēnu sākumstadijas barība I (pilnvērtīga barība sivēniem ar ķermeņa svaru līdz apm. 20 kg)

Sivēnu sākumstadijas barība II (pilnvērtīga barība sivēniem ar ķermeņa svaru līdz apm. 35 kg)

Pilnvērtīga barība nobarojamām cūkām ar ķermeņa svaru līdz apm. 50 kg

Pilnvērtīga barība nobarojamām cūkām ar ķermeņa svaru apm. 50 kg

Pilnvērtīga barība nobarojamām cūkām ar ķermeņa svaru apm. 35 kg

Lai pievienotu produktu barībai, jālieto maisītājs ar horizontālu strēli. Tiek ieteikts vienu daļu Doxyprex sākumā iemaisīt vienā barības daļā, pēc tam pievienojot atlikušo barību un visu kopā labi sajaukt. Pēc tam ārstniecisko barību var granulēt. Granulēšanas apstākļi ietver sastāvdaļu priekšapstrādi ar tvaiku, pie 55-65°C ar mitruma saturu 10%. Pirms granulēšanas pulveris nedrīkst sasniegt temperatūru, kas ir augstāka par 55 °C.

## 10. IZDALĪŠANĀS PERIODS NO ORGANISMA

Gaļai un subproduktiem: 7 dienas.

## 11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā!

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Pēc pirmā atvēršanas reizes uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā. Glabāt sausā vietā.

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

Nelietot, ja beidzies derīguma termiņš.

Derīgums pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.

Derīgums pēc pievienošanas granulētai barībai: 3 mēneši.

## 12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Saistībā ar to, ka baktēriju jutīgums pret doksiciklīnu var būt atšķirīgs, produkta lietošanai ir jābūt balsītai uz rezultātiem, kas iegūti pēc bakterioloģisko paraugu noņemšanas un jutīguma pārbaudes, vai uz nesenu ārstēšanas pieredzi fermā un ir jāņem vērā spēkā esošā un lokālā mikrobu apkarošanas politika.

Ja uzturs satur lielus Ca, Fe, Mg vai Al daudzumus, doksiciklīna uzsūkšanās var samazināties. Nelietot kopā ar antacīdiem, kaolīnu un dzelzs preparātiem.

Nelietot kopā ar baktericīdām antibiotikām, piemēram, beta laktāma grupas antibiotikām.  
Nelietot kopā ar oksidētājiem.

Dzīvniekiem dodamās ārstnieciskās barības patēriņš var tikt mainīts atkarībā no slimības smaguma.  
Nepietiekamas barības uzņemšanas gadījumos, dzīvniekus vajadzētu barot parenterāli.

Izvairīties veikt darbības ar produktu, ja konstatēta hipersensitivitāte pret tetraciklīniem.

Jāievēro īpaša piesardzība, lai izvairītos no saskares ar produktu, to pievienojot barībai, kā arī dodot dzīvniekiem ārstniecisko barību.

Izvairīties no nokļūšanas uz ādas un acīs. Ja tas ir noticis, tiek ieteikts skarto vietu mazgāt ar lielu ūdens daudzumu.

Nesmēķēt, neēst un nedzert, veicot darbības ar produktu.

Ir jāveic adekvāti aizsargpasākumi, lai izvairītos no pulvera izbārstīšanas tajā brīdī, kad šis produkts tiek pievienots barībai.

Tiek ieteikts lietot aizsargmasku pret putekļiem (saskaņā ar EN140FFP1 noteikumiem), cimdus, darba apģērbu un pārbaudītas aizsargbrilles.

Ja pēc produkta iedarbības parādās tādi simptomi, kā izsitumi uz ādas, jākonsultējas ar ārstu, parādot viņam šos brīdinošos simptomus. Sejas, lūpu un acu iekaisums vai elpošanas grūtības ir daudz nopietnākas pazīmes, pēc kuru parādīšanās ir nepieciešama tūlītējas medicīniskās palīdzības nodrošināšana.

Neiesaka lietot grūsnēm dzīvniekiem un laktācijas laikā.

### **13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, JA TĀDI IR**

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējo normatīvo aktu prasībām.

### **14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS PAMĀCĪBA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA**

{<DD/MM/GGGG>}

### **15. CITA INFORMĀCIJA**

Recepšu veterinārās zāles.

#### **IETAKOJUMA IZMĒRS**

1 kg  
5 kg  
20 kg  
25 kg

**INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

{VEIDS/TIPS}

**1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS**

Doxyprex 100 mg/g Premikss

**2. AKTĪVO UN CITU VIELU NOSAUKUMS**

Doxyprex tiek piedāvāts tirgū kā dzeltenas granulas, kas satur 100 mg doksiciklīna hīklāta 1 gramā produkta. Kā papildviela tiek izmantoti mannas putraimi.

**3. ZĀĻU FORMA**

Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai

**4. IEPAKOJUMA IZMĒRS**

1 kg  
5 kg  
20 kg  
25 kg

**5. MĒRĶA SUGAS**

Cūkas (pēc atšķiršanas no zīdītājmātes)

**6. INDIKĀCIJAS**

Cūku respiratorās sistēmas slimību ārstēšanai un profilaksei, kuru cēlonis ir tādi pret doksiciklīnu jutīgi mikroorganismi, kā *Pasteurella multocida* un *Bordetella bronchiseptica*, gadījumos, kad ganāmpulkā ir diagnosticēta slimība.

**7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Lietošana kopā ar barību.

**8. IZDALĪŠANĀS PERIODS NO ORGANISMA**

Gaļai un subproduktiem: 7 dienas.

## 9. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Saistībā ar to, ka baktēriju jutīgums pret doksiciklīnu var būt atšķirīgs, produkta lietošanai ir jābūt balstītai uz rezultātiem, kas iegūti pēc bakterioloģisko paraugu noņemšanas un jutīguma pārbaudes, vai uz nesenu ārstēšanas pieredzi fermā un ir jāņem vērā spēkā esošā un lokālā mikrobu apkarošanas politika.

Ja uzturs satur lielus Ca, Fe, Mg vai Al daudzumus, doksiciklīna uzsūkšanās var samazināties. Nelietot kopā ar antacīdiem, kaolīnu un dzelzs preparātiem.

Nelietot kopā ar baktericīdām antibiotikām, piemēram, beta laktāma grupas antibiotikām.

Nelietot kopā ar oksidētājiem.

Dzīvniekiem dodamās ārstnieciskās barības patēriņš var tikt mainīts atkarībā no slimības smaguma. Nepietiekamas barības uzņemšanas gadījumos, dzīvniekus vajadzētu barot parenterāli.

Izvairīties veikt darbības ar produktu, ja konstatēta hipersensitivitāte pret tetraciklīniem.

Jāievēro īpaša piesardzība, lai izvairītos no saskares ar produktu, to pievienojot barībai, kā arī dodot dzīvniekiem ārstniecisko barību.

Izvairīties no nokļūšanas uz ādas un acīs. Ja tas ir noticis, tiek ieteikts skarto vietu mazgāt ar lielu ūdens daudzumu.

Nesmēķēt, neēst un nedzert, veicot darbības ar produktu.

Ir jāveic adekvāti aizsargpasākumi, lai izvairītos no pulvera izbārstīšanas tajā brīdī, kad šis produkts tiek pievienots barībai.

Tiek ieteikts lietot aizsargmasku pret putekļiem (saskaņā ar EN140FFP1 noteikumiem), cimdus, darba apģērbu un pārbaudītas aizsargbrilles.

Ja pēc produkta iedarbības parādās tādi simptomi, kā izsitumi uz ādas, jākonsultējas ar ārstu, parādot viņam šos brīdinošos simptomus. Sejas, lūpu un acu iekaisums vai elpošanas grūtības ir daudz nopietnākas pazīmes, pēc kuru parādīšanās ir nepieciešama tūlītēja medicīniskās palīdzības nodrošināšana.

Neiesaka lietot grūsnēm dzīvniekiem un laktācijas laikā.

## 10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

## 11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā!

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Pēc pirmā atvēršanas reizes uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā. Glabāt sausā vietā.

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

Nelietot, ja beidzies derīguma termiņš.

Derīgums pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.

Derīgums pēc pievienošanas granulētai barībai: 3 mēneši.

**12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI RĪCĪBAI AR NEIZLIETOTĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM VAI TO ATKRITUMIEM, JA TĀDI IR**

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējo normatīvo aktu prasībām.

**13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, ja piemērojami**

**14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ”**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā!

**15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)**

**17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}