

**BIJLAGE I**

**NAAM, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET GENEESMIDDEL,  
DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR  
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg	Aanbevolen dosis
België, Tsjechië, Duitsland, Griekenland, Spanje, Frankrijk, Italië, Nederland, Polen, Portugal en Slowakije	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4° 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Spanje)	<b>DOXYPREX</b>	Voormengsel	100 mg/g	Varkens (na het spenen)	In het voeder	10 mg/kg lichaamsgewicht

**BIJLAGE II**  
**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### 1. Inleiding en achtergrond

Doxyrex 100 mg voormengsel is verkrijgbaar in thermisch verzegelde zakken van 5 kg, 20 kg en 25 kg met 100 mg/g doxycycline als hydraat. In Spanje is het middel goedgekeurd voor de behandeling van respiratoire aandoeningen bij varkens veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* en *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Deze indicatie wordt ook aangevraagd bij aanvang van de wederzijdse erkenningprocedure. Naar aanleiding van discussies in de CMD(v) is de voorgestelde indicatie gedurende de wederzijdse erkenningprocedure gewijzigd in: “Voor de behandeling van respiratoire aandoeningen bij varkens veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* en *Mycoplasma hyopneumoniae*.”

Duitsland heeft het EMEA op 30 mei 2006 laten weten dat de CMD(v) geen overeenstemming heeft weten te bereiken over het middel. Op basis van artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, is de kwestie verwezen naar het CVMP.

De reden hiervoor was dat de nationale bevoegde instantie in Duitsland van oordeel was dat dit diergeneesmiddel een potentieel ernstig gevaar kon opleveren voor de gezondheid van het dier, daar de werkzaamheid ervan in het dossier niet voldoende onderbouwd was.

Tijdens de bijeenkomst van 21-22 juni 2006 heeft het CVMP een verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, in gang gezet voor Doxyrex 100 mg voormengsel. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verzocht om de indicatie en de dosering te onderbouwen zoals besproken tijdens de recente wederzijdse erkenningprocedure. De antwoorden zijn op 19 december 2006 bij het EMEA ingediend.

### 2. Discussie

In de inleiding van de antwoorden heeft de aanvrager de indiening van deze aanvraag onderbouwd op basis van “well-established use” (reeds lang gebruikt). In 1985 blijkt in de EU een vergunning te zijn verleend voor voormengsels voor varkens op basis van doxycycline met een aanbevolen dosering van 10 mg/kg per dag gedurende vijf dagen. Vergelijkbare middelen met een behandelduur van acht of tien dagen zijn ook in de EU verkrijgbaar.

In bijlage I van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG, wordt gesteld dat ervaringen na het in de handel brengen van andere middelen met dezelfde bestanddelen van groot belang zijn en dat aanvragers hier bijzondere nadruk op dienen te leggen. Daarom is het CVMP van oordeel dat de bovengenoemde rapporten voldoende bewijs bieden voor de veiligheid en werkzaamheid van doxycycline in het algemeen alsook voor de specifieke definitieve formulering zoals die in Spanje in de handel is gebracht.

#### 1. Cruciaal klinisch onderzoek met doxycycline 10% voormengsel

De keuze van positieve controlemiddelen en het toegepaste doseringsregime zijn besproken:

De aanvrager gaf aan dat de keuze voor positieve controlemiddelen in het cruciale veldonderzoek er niet op gericht was om het geneesmiddel te vergelijken met een middel dat al minstens tien jaar in de EU werd gebruikt voor dezelfde voorgestelde dosering. De twee positieve controlemiddelen werden in feite gekozen omdat er in Spanje voor voormengsels destijds geen referentiemiddelen op basis van doxycycline beschikbaar waren. De positieve controlemiddelen werden gekozen omdat dit ook voor varkens bedoelde gemedicineerde voormengsels waren met één enkele werkzame stof, met een spectrum van werkzaamheid waaronder ook de organismen vallen die de voorgestelde indicaties veroorzaken. De aanvrager heeft de keuze voor de dosering toegelicht.

De keuze voor positieve controlemiddelen zou niet aanvaardbaar zijn wanneer deze op grond van de huidige normen zou worden beoordeeld, maar het CVMP is van mening dat de door de aanvrager aangevoerde reden voor deze keuze, namelijk dat er voor de voorgestelde indicaties destijds geen goedgekeurd voormengsels op basis van doxycycline bestonden, gegrond is. Bovendien is ook gebruik gemaakt van een negatief controlemiddel. Ervan uitgaande dat de statistische analyse juist is, kan uit deze onderzoeksopzet worden opgemaakt dat er op basis van de definitieve formulering sprake was van werkzaamheid ten opzichte van een negatieve controlegroep en dat het middel ten minste even goede resultaten heeft opgeleverd als het vergelijkingsgeneesmiddel TM550 (oxytetracycline).

Aangezien er tijdens het bovengenoemde onderzoek geen dosisbevestigingsonderzoek blijkt te zijn ingediend, is het van belang dat door middel van de verstrekte verwijzingen een krachtig bewijs wordt geleverd voor de werkzaamheid van het middel.

De aanvrager heeft in het antwoord op de vraag van het CVMP het gebruik van de twee doses (200 ppm en 300 ppm) Doxyprex in het klinisch onderzoek niet toegelicht of onderbouwd. De aanvrager heeft tijdens de wederzijdse erkenningprocedure echter wel uitgelegd dat bij het vaststellen van de tijdens de klinische proef gehanteerde mengverhoudingen voor doxycycline in het voeder rekening is gehouden met de in de praktijk voorkomende variaties in het lichaamsgewicht en de voederconsumptie van varkens, met name om te garanderen dat de voorgestelde dosis 10 mg/kg lichaamsgewicht werd ingenomen. Tijdens de eerste dagen van de behandeling bleek de aanbevolen dosering het dichtst te worden benaderd met een mengverhouding van 300 ppm, maar naarmate de voederconsumptie toenam, werd deze al bereikt bij 200 ppm.

De onderbouwing werd aanvaardbaar geacht, maar de rubriek Dosering van de samenvatting van de productkenmerken moet worden gewijzigd zodat het door de aanvrager voorgestelde en gedocumenteerde gebruik beter wordt weergegeven. Er dient minder nadruk te worden gelegd op de standaardmengverhouding van 250 ppm op basis van de “normale” voederconsumptie. Ook moet worden aangegeven dat de mengverhouding gebaseerd moet zijn op de gemiddelde voederconsumptie bij aanvang van de behandeling.

In het richtsnoer CVMP/627/01 en het richtsnoer inzake goede klinische praktijken staat dat de reactie op de behandeling zoveel mogelijk moet zijn gebaseerd op klinische en microbiologische criteria. Het ontbreken van bewijs van de bacteriologische genezing moet worden onderbouwd en kan van invloed zijn op de formulering van de indicatie.

De aanvrager heeft een wetenschappelijk rapport over PRDC (Porcine Respiratory Disease Complex) overgelegd en heeft er ook op gewezen dat het bovengenoemde richtsnoer ten tijde van het onderzoek en de eerste indiening bij de Spaanse instantie niet van kracht was. Tijdens het cruciale klinische onderzoek werd de aanwezigheid van *P.multocida* en *B.bronchiseptica* bij zieke varkens duidelijk aangetoond, maar er is na de behandeling geen steekproefonderzoek uitgevoerd om de bacteriologische genezing aan te tonen. De aanvrager voert als onderbouwing aan dat de aanwezigheid van *M.hyopneumoniae* niet aan de hand van bacteriologische methoden is vastgesteld omdat het destijds moeilijk was om deze te isoleren. De aanwezigheid werd verondersteld. De aanvrager heeft bewijs van de werkzaamheid van de werkzame stof, doxycycline, tegen *M.hyopneumoniae* bij varkens, afkomstig uit gepubliceerde vakliteratuur en uit MIC-onderzoek, overgelegd. Deze verwijzingen zijn alle bij de eerste indiening overgelegd.

Er werden boerderijen geselecteerd waar ten minste 20% van de varkens klinische symptomen van een respiratoire aandoening vertoonden. De groepen varkens die zijn onderzocht, vertoonden alle klinische symptomen van de ziekte. De klinische eindpunten waren “tijd tot klinische genezing” en “algehele klinische genezing”. Terugvallen werden beoordeeld. In de praktijk wordt het voormengsel meestal toegediend aan varkens die klinische symptomen vertonen en varkens die met deze dieren in aanraking zijn geweest. De werkzame stof is derhalve bedoeld voor het beheersen van de klinische symptomen van de ziekte. Voorts is de werkzaamheid tegen *M. hyopneumoniae* in het veldonderzoek niet vastgesteld, aangezien de aanwezigheid ervan niet is aangetoond.

Dat er na de behandeling geen bacteriologisch steekproefonderzoek is uitgevoerd, betekent volgens het CVMP dat niet kan worden aangenomen of beweerd dat van bacteriologische genezing sprake is.

Derhalve wordt de volgende voorgestelde indicatie aanbevolen:

“Voor de behandeling en preventie van respiratoire aandoeningen bij varkens veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, wanneer de diagnose voor de ziekte bij de varkensstapel is gesteld.”

Het Comité is het ermee eens dat alle aanbevelingen voor veilig gebruik in rubriek 4.5 moeten worden vermeld. Vanwege de variatie in de gevoeligheid van bacteriën voor doxycycline, dient het gebruik van het middel te worden afgestemd op bacteriologisch steekproefonderzoek en onderzoek naar de gevoeligheid van bacteriën of recente ervaringen op de boerderij.

Wijzigingen in de farmacokinetische rubriek van de samenvatting van de productkenmerken en de herkomst van de MIC-waarden die in deze rubriek worden genoemd, dienen ook te worden opgenomen.

De aanvrager heeft de statistische analyses die in verband met het cruciale onderzoek zijn uitgevoerd, uitvoerig behandeld. Tijdens de wederzijdse erkenningsprocedure is deze statistische evaluatie in twijfel getrokken en werd deze ontoereikend geacht. Om die reden heeft de aanvrager op basis van de oorspronkelijke database nogmaals een statistische evaluatie uitgevoerd. De aanvrager was van oordeel dat deze meer in overeenstemming was met richtsnoer EMEA/CVMP/816/00 en een grotere klinische significantie opleverde. Er werd een nieuw primair eindpunt geformuleerd, **Tijd tot klinische genezing**, d.w.z. de tijd tot het moment waarop de klinische symptomen verdwenen zijn.

De nieuwe secundaire eindpunten **percentage klinisch genezen op dag 7**, **terugval** en **sterftecijfer** werden geformuleerd. De globale evaluaties zijn voldoende onderbouwd omdat deze in het statistische richtsnoer zijn opgenomen.

Wat betreft de **tijd tot klinische genezing**: bij de groepen die 200ppm en 300ppm Doxyprex kregen toegediend, trad na respectievelijk 3,2 en 3,33 dagen genezing op. Bij de TM550-groep was dit na 8,2 dagen, bij de Stabox-groep na 11,75 dagen en bij de controlegroep na 13,67 dagen. In een groepsgewijze analyse trad bij beide Doxyprex-groepen aanzienlijk sneller genezing op dan bij de negatieve en positieve controlegroepen. De **tijd tot klinische genezing** werd als het primaire eindpunt beschouwd.

Het CVMP was van oordeel dat deze cruciale onderzoeksopzet volgens de “huidige” vereisten inzake goede klinische vereisten veel tekortkomingen vertoonde. Dit komt overeen met het oordeel van de Duitse nationale bevoegde instantie en het deskundigenadvies. Het onderzoek is echter uitgevoerd en beoordeeld toen deze vereisten nog niet van kracht waren en de aanvrager heeft op basis van de oorspronkelijke gegevens een groot aantal aanvullende analyses uitgevoerd en heeft voor diverse tekortkomingen redenen aangevoerd. Op het eerste gezicht lijkt het aantal bij het onderzoek betrokken varkens klein, maar de aanvrager heeft dat onderbouwd door aan te geven dat het kleine aantal dieren vanwege het grote verschil in de resultaten tussen de Doxyprex-groep en de controlegroepen nog altijd een sterkte van 80% mogelijk maakt. Dit zou derhalve aanvaardbaar moeten zijn. Ten opzichte van een negatieve controlegroep wijzen alle resultaten op een duidelijke verbetering, zonder terugvallen en zonder sterfte, bij de varkens die met Doxyprex zijn behandeld. Samenvattend kan worden gesteld dat de aanvrager op basis van de oorspronkelijke gegevens inderdaad een aantal analyses heeft uitgevoerd en deze lijken naar behoren te zijn uitgevoerd.

Tegenover de tekortkomingen van het cruciale klinische onderzoek waarmee de werkzaamheid van het middel voor de behandeling van *P.multocida* en *B. bronchiseptica* werd aangetoond, stond een discussie over de veldgegevens in de vakliteratuur waarnaar wordt verwezen. De aanvrager heeft door middel van deze verwijzingen aangetoond dat het middel voldoet aan de criteria voor een aanvraag op basis van “well-established use”.

Er kan worden geconcludeerd dat de aanvrager zijn aanvraag op basis van “well-established use” voor de werkzame stof, doxycycline, heeft onderbouwd. De overgelegde verwijzingen ondersteunen de farmacodynamiek, inclusief de MIC-gegevens (meer dan vijf jaar oud), en de farmacokinetiek van de

werkzame stof, doxycycline. Bovendien zijn het farmacokinetiekonderzoek op basis van de definitieve formulering en actuelere MIC-gegevens (2001) over in Spanje uit varkens geïsoleerde respiratoire pathogenen overgelegd. De aanvrager heeft een onderzoek naar de tolerantie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bedoeld is, en gegevens over de geneesmiddelenbewaking na het in de handel brengen van het middel ingediend, om de veiligheid van het middel aan te tonen. Er is toereikende informatie over resistentie beschikbaar in de vakliteratuur. De aanvrager heeft op basis van zijn definitieve formulering een cruciaal gerandomiseerd multicenter veldonderzoek met controlegroep uitgevoerd ter onderbouwing van de werkzaamheid voor respiratoire aandoeningen veroorzaakt door *P.multocida* en *B.bronchiseptica*. De overgelegde ervaringen na het in de handel brengen bestonden uit:

- (1) Geneesmiddelenbewaking – waarin wordt aangegeven dat geen melding is gemaakt van vermoede negatieve bijwerkingen van het middel of gebrek aan werkzaamheid; en
- (2) Vijf deskundigenadviezen opgesteld door veeartsen die intensief samenwerken met grote varkensboerderijen in Spanje, alle met positief commentaar over het gebruik van dit middel. Uit al deze informatie kan niet worden opgemaakt dat er sprake is van een significant potentieel ernstig gevaar voor de veiligheid of werkzaamheid van Doxyprax voor de behandeling of beheersing van de klinische symptomen van een respiratoire aandoening bij varkens veroorzaakt door *P.multocida* en *B.bronchiseptica*.

## 2. Tweede klinische onderzoek “Werkzaamheid van doxycycline in voeder voor het beheersen van pneumonie veroorzaakt door *P. multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*”

Aangezien er tijdens dit onderzoek geen dosisbevestigingsonderzoek blijkt te zijn ingediend, is het van belang dat door middel van de verstrekte verwijzingen een krachtig bewijs wordt geleverd voor de werkzaamheid van het middel.

Pulmodox is geïndiceerd voor de preventie van klinische respiratoire aandoeningen maar niet voor de behandeling ervan.

Om vast te stellen dat Doxyprax dezelfde biologische beschikbaarheid heeft als het middel Pulmodox 5% voormengsel, heeft de aanvrager verwezen naar informatie in de samenvatting van de productkenmerken en de website [hevra.org](http://hevra.org). Er werd op gewezen dat er wat betreft de dosering weliswaar kleine verschillen zijn maar dat de gemiddelde en maximale stabiele plasmaconcentraties vergelijkbaar zijn.

Er is echter wel sprake van verschillen ten aanzien van de aanbevolen dosering (12,5 mg/kg per dag tegenover 10 mg/kg per dag) en de behandelingsduur (8 dagen tegenover 7 dagen).

Op grond van deze informatie is het CVMP het ermee eens dat de overgelegde verwijzingen niet geschikt zijn als **cruciaal** bewijs van de klinische werkzaamheid van het middel Doxyprax voor de voorgestelde indicatie en het voorgestelde doseringsregime voor *M.Hyopneumoniae*.

### **3. Conclusie en aanbeveling**

Het CVMP adviseert de vergunning voor het in de handel brengen van Doxyprax 100 mg/g voormengsel bedoeld voor gemedicineerd voeder voor varkens te verlenen voor de hiernavolgende voorgestelde indicatie, omdat er een positieve analyse van de risico's en voordelen is overgelegd en er geen potentieel ernstig gevaar is vastgesteld:

“Voor de behandeling en preventie van respiratoire aandoeningen bij varkens veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, wanneer de diagnose voor de ziekte bij de varkensstapel is gesteld.”

Voor de indicatie *M. hyopneumoniae* kon geen analyse van de risico's en voordelen worden uitgevoerd, omdat er geen krachtig bewijs van de klinische werkzaamheid voorhanden was. Er wordt derhalve geadviseerd om dit pathogeen uit de indicaties te schrappen.

### **BIJLAGE III**

#### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Doxyprex 100 mg/g Premix

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram bevat:

### **Werkzaam bestanddeel:**

100 mg doxycyclinehydraat

### **Hulpstoffen:**

Semoline q.s.

Voor een volledige lijst met hulpstoffen, zie paragraaf 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Premix voor gemedicineerd voer.

Doxyprex wordt in gele korrels gepresenteerd.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Doeldiersoort(en)

Varkens (na het spenen)

### 4.2. Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Voor de behandeling en preventie van luchtwegaandoeningen bij varkens veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, gevoelig voor doxycycline, wanneer de ziekte in de kudde gediagnosticeerd is.

### 4.3. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met overgevoeligheid voor tetracycline.

Niet gebruiken bij dieren met leveraandoeningen.

### 4.4. Speciale waarschuwingen

Opname van het voer door de dieren kan veranderen als gevolg van de ziekte. Bij onvoldoende voederopname dienen de dieren parentaal te worden behandeld.

### 4.5. Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

#### **Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren**

Op grond van de variabiliteit in de gevoeligheid van bacteriën voor doxycycline dient het gebruik van het product te berusten op bacteriologische bemonstering en gevoeligheidstesten of recente ervaring op de boerderij en dient het officiële en lokale antimicrobieel beleid in acht te worden genomen.

#### **Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient**

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclinen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Het product zorgvuldig hanteren om aanraking ermee te voorkomen tijdens vermenging met het voer, alsmede tijdens de toediening van het gemedicineerde voer aan de dieren.

Passende maatregelen moeten worden getroffen om de stofverspreiding tijdens de vermenging van het product met het voer te voorkomen.

Het wordt aangeraden om een stofmasker (conform de norm EN140FFP1), handschoenen, werkoverall en een goedgekeurde veiligheidsbril te dragen.

Contact met de huid en ogen vermijden. In geval van aanraking de plaats met veel schoon water wassen.

Niet roken, eten of drinken bij hantering van het product.

In geval van verschijnselen zoals huiduitslag na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en hem de genoemde waarschuwingen te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn de ernstigste symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

#### **4.6. Bijwerkingen (frequentie en ernst)**

Net als bij alle tetracyclinen kunnen er allergische en lichtgevoelige reacties ontstaan.

Bij langdurige behandelingen kan intestinale dysbiose aanleiding zijn tot spijsverteringsstoornissen.

#### **4.7. Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg**

Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie.

#### **4.8. Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Absorptie van doxycycline kan worden verminderd in aanwezigheid van grote hoeveelheden Ca, Fe, Mg of Al in het dieet. Niet samen met anticidum, kaolien en ijzerpreparaten gebruiken.

Niet in combinatie met bactericide antibiotica zoals beta-lactamen toedienen.

#### **4.9. Dosering en toedieningsweg**

In het voer.

De aanbevolen dosis is 10 mg doxycycline/kg of levend gewicht/dag (gelijkstaand aan 1 g Doxyprax/10 kg LG) gedurende 7 achtereenvolgende dagen. Voor varkens met een dagelijkse consumptie van 40 g voeder/kg LG/dag komt deze dosis overeen met 250 mg doxycycline per kg voeder en dit geeft een mengverhouding van 2,5 kg/t. Het voederverbruik is afhankelijk van de klinische toestand van het dier. Met het oog op een juiste dosering dient de anti-microbiële concentratie afgestemd te zijn op de dagelijkse voederconsumptie bij aanvang van de behandeling.

De volgende berekening kan worden gebruikt om de dosering te bepalen:

$1 \text{ mg Doxyprax/kg voeder} = 10 \text{ mg doxycycline/kg LG} \times 10 \times \text{levend gewicht (kg)/dagelijkse voederinname (kg)}$

Menginstructies:

Het voormengsel dient alleen te worden toegevoegd aan gemedicineerd diervoeder in korrelvorm.

Het volgende complete varkensvoer kan gebruikt worden om gemedicineerd voer te maken:

- Startvoer voor biggen I (compleet voer voor biggen tot ca. 20 kg levend gewicht)
- Startvoer voor biggen II (compleet voer voor biggen tot ca. 35 kg levend gewicht)
- Compleet voer voor het vetmesten van varkens tot ca. 50 kg levend gewicht
- Compleet voer voor het vetmesten van varkens van ca. 50 kg levend gewicht
- Compleet voer voor het vetmesten van varkens van ca. 35 kg levend gewicht

Een horizontale menger met mengarmen in bandvorm dient te worden gebruikt om het product aan het voer toe te voegen. Aanbevolen wordt om een deel Doxyprex eerst in een deel voer en daarna de rest van het voer te mengen. Goed mengen. Het gemedicineerde voer kan daarna gegraneerd worden. Voor het granuleren moeten de ingrediënten vooraf met stoom bij 55-65 °C en 10% vocht worden geconditioneerd. Vóór het granuleren mag het meel geen hogere temperatuur dan 55 °C bereiken.

#### **4.10. Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk**

Er zijn geen tekenen van intolerantie waargenomen bij de uitgevoerde testen waarbij gedurende een dubbel zo lange als de aanbevolen periode gemedicineerd voer met 600 ppm (2,4 keer de aanbevolen dosis) aan dieren van 20-30 kg is toegediend.

#### **4.11. Wachtijd(en)**

Vlees en slachtafval: 7 dagen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

Pharmacotherapeutische groep: Bactericiden voor systemisch gebruik. Tetracyclinen, ATCvet-code: QJ01AA02.

#### **5.1. Pharmacodynamische eigenschappen**

Doxycycline is een breed spectrum-antibioticum met een bacteriostatische werking dat de bacteriële eiwitsynthese van de gevoelige soorten inhibeert.

Doxycycline is een semi-synthetische tetracycline afkomstig van de oxitetracycline die op de bacteriële ribosomale 30 S subeenheid inwerkt, waaraan zij op reversibele wijze is gebonden. Hierdoor wordt de binding van aminoacyl-tRNA (transfer-RNA) aan het door mRNA gevormde complex en aan de ribosomen geremd, de toevoeging van nieuwe aminozuren aan de groeiende peptidenketen vermeden en hiermee de eiwitsynthese belemmerd.

Het is werkzaam tegen de ziektekiemen:

*Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*

“In Spanje is tijdens 2001 de in vitro gevoeligheid voor doxycycline van de stammen van *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica* waarbij de verkregen MRC<sub>90</sub>-waarden respectievelijk 0,795 µg/ml en 0,053 µg/ml zijn.”

In overeenstemming met de CLSI-norm (Clinical and Laboratory Standard Institute) worden organismen anders dan streptokokken gevoelig voor doxycycline bevonden bij MRC-waarden ≤ 4 µg/ml, intermedius bij 8 µg/ml en resistent bij MRC-waarden ≥ 16 µg/ml.

Er bestaan minstens twee resistentiemechanismen tegen tetracyclinen. Het voornaamste mechanisme vermindert de accumulatie van het geneesmiddel in de cellen. Dit komt door de ontwikkeling van een eliminatieweg die het antibioticum wegpompt of door een afwijking in het transportsysteem, dat de energieafhankelijke perceptie van tetracycline beperkt, en dat ervoor zorgt dat het buiten de cel wordt gebracht. De afwijking in het transportsysteem wordt veroorzaakt door induceerbare eiwitten die zijn gecodeerd in plasmiden en transposonen. Het andere mechanisme zorgt voor een vermindering van de affiniteit van het ribosoom door het Tetracycline-Mg<sup>2+</sup>-complex vanwege mutaties in het chromosoom. Kruisresistentie komt vaak voor tussen tetracyclinen.

## 5.2. Pharmacokinetische eigenschappen

De absorptie, na orale en intramusculaire toediening, heeft een hoge biobeschikbaarheid. Wanneer het geneesmiddel oraal wordt toegediend, bereikt het bij de meeste soorten waarden van meer dan 70%.

De voeding kan de orale biobeschikbaarheid van de doxycycline iets wijzigen. Doxycycline wordt met gemak door het hele organisme verdeeld dankzij haar fysisch-chemische eigenschappen, aangezien zij zeer goed in vet oplost. De stof bereikt de goed met vocht gevulde, alsmede de perifere weefsels. De stof concentreert zich in de lever, nier, botten en darmen; in dit laatste geval vanwege het feit dat deze een enterohepatische kringloop hebben. In de longen bereikt de stof altijd hogere concentraties dan in het plasma. Er zijn therapeutische concentraties in het kamerwater, de hartspier, voortplantingsweefsels, hersenen en melkklieren waargenomen. De binding aan plasma-eiwitten is 90-92%. 40% van het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd en ruimschoots uitgescheiden via de feces (via de gal en de darmen), het grootste deel in de vorm van microbiologisch inactieve conjugaten.

Varkens (na het spenen)

De orale biobeschikbaarheid van doxycycline schommelt tussen waarden van 50 en 60%. Na absorptie wordt het geneesmiddel in een zeer hoog percentage (93%) aan de plasma-eiwitten gebonden.

Vanwege de lipofiele eigenschappen verspreidt doxycycline zich gemakkelijk naar dierlijk weefsel met een verdelingsvolume van 0,53 l/kg. De leverstofwisseling is gering en vertoont op het niveau van de nieren metabolietsporen. Uitscheiding ervan gebeurt via het darmslijmvlies en, in mindere mate, via galafscheiding, met als resultaat plasmaklaringwaarden van 1,7 ml/min/kg.

Na de toediening van één dosering, was  $C_{max}$  1,70  $\mu\text{g/ml}$  met een  $T_{max}$  van 6 uur. Toediening van het product in overeenstemming met de voorgestelde dosering maakt het mogelijk om een maximale plasmaconcentratie in de evenwichtsstaat van  $2,0 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  te bereiken. Na onderbreking van de medicatie is de gemiddelde duur van de terminale fase 6 uur. Het wordt met name via de dunne darm geëlimineerd, wat een voordeel is ten aanzien van de rest van de tetracyclinen. Het wordt zo namelijk niet in het organisme geaccumuleerd wanneer de nierfunctie niet goed functioneert omdat dit niet de primaire eliminatieroute is.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Vloeibare sorbitol, niet kristalliseerbaar  
Vloeibare paraffine  
Semoline (*op het etiket als drager bestempeld*)

### 6.2. Onverenigbaarheden

Niet met oxiderende stoffen toedienen.

### 6.3. Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na verwerking in voederbrokjes: 3 maanden.

Na aanbreken, de verpakking zorgvuldig gesloten houden. Op een droge plaats bewaren.

### 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren onder 30 °C.

## **6.5. Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

Verpakkingen van 1 kg, 5 kg, 20 kg en 25 kg.

Thermisch gesealde zakken van samengesteld folie, bestaand uit een polyester buitenlaag, een aluminium tussenlaag en een polyethyleen binnenlaag welke in aanraking met het product komt. In de presentaties van 5 kg, 20 kg en 25 kg bevat het verpakkingsmateriaal een extra tussenlaag van nylon.

Afgesloten d.m.v. thermisch sealen.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten op de markt gebracht.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

## **7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spanje

Tel: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

e-mail: [invesa@invesagroup.com](mailto:invesa@invesagroup.com)

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN/PROCEDURENUMMER WEDERZIJDSE ERKENNING**

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

04/02/2004

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{<DD/MM/JJJ>}

## **VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK**

Niet van toepassing.

## **ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **BIJSLUITER**

### **Doxyprex 100 mg/g Premix**

#### **1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

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

#### **2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Doxyprex 100 mg/g Premix

#### **3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)**

Doxyprex wordt gepresenteerd in gele korrels met 100 mg doxycyclinehydraat per gram product. Semoline wordt gebruikt als drager.

#### **4. INDICATIE(S)**

Voor de behandeling en preventie van luchtwegaandoeningen bij varkens veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, gevoelig voor doxycycline, wanneer de ziekte in de kudde gediagnosticeerd is.

#### **5. CONTRA-INDICATIES**

Niet gebruiken bij dieren met overgevoeligheid voor tetracycline.  
Niet gebruiken bij dieren met leveraandoeningen.

#### **6. BIJWERKINGEN**

Net als bij alle tetracyclinen kunnen er allergische en lichtgevoelige reacties ontstaan. Bij langdurige behandelingen kan intestinale dysbiose aanleiding zijn tot spijsverteringsstoornissen. Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiters worden vermeld, wordt u verzocht om uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

#### **7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS**

Varkens (na het spenen)

#### **8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

In het voer

De aanbevolen dosis is 10 mg doxycycline/kg of levend gewicht/dag (gelijkstaand aan 1 g Doxyprex/10 kg LG) gedurende 7 achtereenvolgende dagen. Voor varkens met een dagelijkse



consumptie van 40 g voeder/kg LG/dag komt deze dosis overeen met 250 mg doxycycline per kg voeder en dit geeft een mengverhouding van 2,5 kg/t.

Het voederverbruik is afhankelijk van de klinische toestand van het dier. Met het oog op een juiste dosering dient de anti-microbiële concentratie afgestemd te zijn op de dagelijkse voederconsumptie bij aanvang van de behandeling.

De volgende berekening kan worden gebruikt om de dosering te bepalen:

1 mg Doxyprex/kg voeder = 10 mg doxycycline/kg LG x 10 x levend gewicht (kg)/dagelijkse voederinname (kg)

## **9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING**

Menginstructies:

Het voormengsel dient alleen te worden toegevoegd aan gemedicineerd diervoeder in korrelvorm. Het volgende complete varkensvoer kan gebruikt worden om gemedicineerd voer te maken:

Startvoer voor biggen I (compleet voer voor biggen tot ca. 20 kg levend gewicht)

Startvoer voor biggen II (compleet voer voor biggen tot ca. 35 kg levend gewicht)

Compleet voer voor het vetmesten van varkens tot ca. 50 kg levend gewicht

Compleet voer voor het vetmesten van varkens van ca. 50 kg levend gewicht

Compleet voer voor het vetmesten van varkens van ca. 35 kg levend gewicht

Een horizontale menger met mengarmen in bandvorm dient te worden gebruikt om het product aan het voer toe te voegen. Aanbevolen wordt om een deel Doxyprex eerst in een deel voer en daarna de rest van het voer te mengen. Goed mengen. Het gemedicineerde voer kan daarna gegranuleerd worden. Voor het granuleren moeten de ingrediënten vooraf met stoom bij 55-65 °C en 10% vocht worden geconditioneerd. Vóór het granuleren mag het meel geen hogere temperatuur dan 55 °C bereiken.

## **10. WACHTTIJD**

Vlees en slachtafval: 7 dagen.

## **11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Bewaren onder 30 °C.

Na aanbreken, de verpakking zorgvuldig gesloten houden. Op een droge plaats bewaren.

EXP {maand/jaar}

Niet te gebruiken na de vervaldatum.

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na verwerking in voederbrokjes: 3 maanden.

## **12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)**

Op grond van de variabiliteit in de gevoeligheid van bacteriën voor doxycycline dient het gebruik van het product te berusten op bacteriologische bemonstering en gevoeligheidstesten of recente ervaring op de boerderij en dient het officiële en lokale antimicrobieel beleid in acht te worden genomen.

Absorptie van doxycycline kan worden verminderd in aanwezigheid van grote hoeveelheden Ca, Fe, Mg of Al in het dieet. Niet samen met anticidum, kaolien en ijzerpreparaten gebruiken.

Niet in combinatie met bactericide antibiotica zoals beta-lactamen toedienen.

Niet met oxiderende stoffen toedienen.

Opname van het voer door de dieren kan veranderen als gevolg van de ziekte. Bij onvoldoende voederopname dienen de dieren parentaal te worden behandeld.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclinen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Het product zorgvuldig hanteren om aanraking ermee te voorkomen tijdens vermenging met het voer, alsmede tijdens de toediening van het gemedicineerde voer aan de dieren.

Contact met de huid en ogen vermijden. In geval van aanraking de plaats met veel schoon water wassen.

Niet roken, eten of drinken bij hantering van het product.

Passende maatregelen moeten worden getroffen om de stofverspreiding tijdens de vermenging van het product met het voer te voorkomen.

Het wordt aangeraden om een stofmasker (conform de norm EN140FFP1), handschoenen, werkoverall en een goedgekeurde veiligheidsbril te dragen.

In geval van verschijnselen zoals huiduitslag na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en hem de genoemde waarschuwingen te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn de ernstigste symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie.

### **13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

### **14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN**

{<DD/MM/JJJJ>}

### **15. OVERIGE INFORMATIE**

Levering uitsluitend op voorschrift van een dierenarts

#### **VERPAKKINGSGROOTTE**

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

{AARD/TYPE}

**1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Doxyprex 100 mg/g Premix

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)**

Doxyprex wordt gepresenteerd in gele korrels met 100 mg doxycyclinehydraat per gram product.  
Semoline wordt gebruikt als drager.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Premix voor gemedicineerd voer.

**4. VERPAKKINGSGROOTTE**

1 kg  
5 kg  
20 kg  
25 kg

**5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS**

Varkens (na het spenen)

**6. INDICATIE(S)**

Voor de behandeling en preventie van luchtwegaandoeningen bij varkens veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, gevoelig voor doxycycline, wanneer de ziekte in de kudde gediagnosticeerd is.

**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

In het voer

**8. WACHTTIJD**

Vlees en slachtafval: 7 dagen.

## **9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Op grond van de variabiliteit in de gevoeligheid van bacteriën voor doxycycline dient het gebruik van het product te berusten op bacteriologische bemonstering en gevoeligheidstesten of recente ervaring op de boerderij en dient het officiële en lokale antimicrobieel beleid in acht te worden genomen.

Absorptie van doxycycline kan worden verminderd in aanwezigheid van grote hoeveelheden Ca, Fe, Mg of Al in het dieet. Niet samen met antacidum, kaolien en ijzerpreparaten gebruiken.  
Niet in combinatie met bactericide antibiotica zoals beta-lactamen toedienen.  
Niet met oxiderende stoffen toedienen.

Opname van het voer door de dieren kan veranderen als gevolg van de ziekte. Bij onvoldoende voederopname dienen de dieren parentaal te worden behandeld.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclinen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Het product zorgvuldig hanteren om aanraking ermee te voorkomen tijdens vermenging met het voer, alsmede tijdens de toediening van het gemedicineerde voer aan de dieren.

Contact met de huid en ogen vermijden. In geval van aanraking de plaats met veel schoon water wassen.

Niet roken, eten of drinken bij hantering van het product.

Passende maatregelen moeten worden getroffen om de stofverspreiding tijdens de vermenging van het product met het voer te voorkomen.

Het wordt aangeraden om een stofmasker (conform de norm EN140FFP1), handschoenen, werkoverall en een goedgekeurde veiligheidsbril te dragen.

In geval van verschijnselen zoals huiduitslag na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en hem de genoemde waarschuwingen te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn de ernstigste symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie.

## **10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

## **11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Bewaren onder 30 °C.

Na aanbreken, de verpakking zorgvuldig gesloten houden. Op een droge plaats bewaren.

EXP {maand/jaar}

Niet te gebruiken na de vervaldatum.

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na verwerking in voederbrokjes: 3 maanden.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN  
HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN  
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN  
GEBRUIK, indien van toepassing**

**14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”**

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**16. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER**

**17. PARTIJNUMMER FABRIKANT**

Partij: {nummer}