

BILAGA I

**NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, LÄKEMEDELSSTYRKOR, DJURARTER,
ADMINISTRERINGSSÄTT OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

Medlemsland	Sökande eller innehavare av godkännande för försäljning	Produktens angivna namn	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Frekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Belgien, Tjeckien, Tyskland, Grekland, Spanien, Frankrike, Italien, Nederländerna, Polen, Portugal och Slovakien	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4° 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Spanien)	DOXYPREX	Premix	100 mg/g	Gris (efter avvänjning)	Används i foder	10 mg/kg kroppsvikt

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

1. Introduktion och bakgrund

Doxyrex 100 mg premix levereras i värmeförseglade påsar om 5 kg, 20 kg och 25 kg innehållande 100 mg/g doxycyklinbas som hyklat. I Spanien har produkten godkänts för försäljning för indikationen behandling av luftvägssjukdom hos svin orsakad av *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* och *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Detta är också den indikation som ansökan gäller för start av förfarandet för ömsesidigt erkännande. Efter diskussioner i CMD(v) ändrades den föreslagna indikationen under förloppet av förfarandet för ömsesidigt erkännande till: "För behandling av luftvägssjukdom hos svin som orsakas av *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* och *Mycoplasma hyopneumoniae* som är känsliga för doxycyklin.

Tyskland anmälde den 30 maj 2006 till EMEA att CMD(v) misslyckats med att nå en överenskommelse om produkten. I enlighet med artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG, med ändringar, överlämnades ärendet till CVMP.

Anledningen till detta var att den nationella behöriga myndigheten i Tyskland ansåg att detta veterinärläkemedel kunde utgöra en möjlig allvarlig risk för djurhälsan mot bakgrund av att effektiviteten inte var tillräckligt styrkt i handlingarna.

CVMP inledde under sitt möte den 21–22 juni 2006 ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 33(4) direktiv 2001/82/EG i dess senaste lydelse för Doxyrex 100 mg premix. Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att dokumentera indikationen och doseringen enligt diskussionerna under det nyligen tillämpade förfarandet för ömsesidigt erkännande. Svaren sändes till EMEA den 19 december 2006.

2. Diskussion

I inledningen till svaren har den sökande givit en motivering för att lämna in denna ansökan baserad på "väletablerad användning". Inom EU anges doxycyklinbaserade premixprodukter för gris vid rekommenderade dosfrekvenser på 10 mg/kg en gång dagligen i 5 dagar ha varit godkända sedan 1985. Liknande produkter med en behandlingstid på 8 eller 10 dagar är också tillgängliga inom EU.

I bilaga I till direktiv 2001/82/EG med ändringar enligt direktiv 2004/28/EG anges att erfarenheter efter godkännande för försäljning med andra produkter som innehåller samma beståndsdelar är av speciell betydelse och att sökanden bör lägga speciell vikt vid denna fråga. CVMP ansåg därför att ovannämnda rapporter ger gynnsamt bevis för säkerheten och effektiviteten hos doxycyklin i allmänhet men även för den speciella slutliga formulering som marknadsförs i Spanien.

1. Central klinisk prövning med Doxycyklin 10 procent premix

Valet av positiva kontrollprodukter och tillämpad doseringsregim diskuterades:

Den sökande förklarade att deras val av positiva kontroller i den centrala fältprövningen inte gjordes i avsikt att jämföra deras produkt med en produkt som hade använts för samma föreslagna dosering inom gemenskapen i minst tio år. De två positiva kontrollerna valdes faktiskt eftersom det vid den tidpunkten inte fanns några doxycyklinbaserade premixreferensprodukter tillgängliga i Spanien. De positiva kontrollprodukterna valdes mot bakgrund av att de också var medicinska premixer som var indicerade för användning hos grisar och innehöll en enda aktiv substans som hade ett verkningspektrum för de organismer som orsakar de föreslagna indikationerna. Den sökande har förklarat dosvalet.

Även om valet av positiva kontroller inte skulle vara acceptabla vid bedömning enligt aktuella standarder, ansåg CVMP att den sökande motiverat att det vid denna tidpunkt inte fanns någon doxycyklinbaserad godkänd premix för de föreslagna indikationerna. Den sökande har en riktig förklaring bakom valet av de produkter som använts för positiva kontroller. Dessutom användes en negativ kontroll. Förutsatt att den statistiska analysen är korrekt kan studieutformningen leda fram till slutsatsen att den faktiska slutliga formuleringen har visat effektivitet på fältet vid jämförelse med en negativ kontrollgrupp och har givit minst lika bra resultat som ett jämförelseläkemedel TM550 (oxytetracyklin).

Inga dosbekräftelsestudier tycks ha presenterat ovannämnda studie, varför det är viktigt att de tillhandahållna referenserna ger starka bevis för produktens fälteffekter.

I svaret på frågan från CVMP har den sökande inte diskuterat eller motiverat de två doserna (200 ppm och 300 ppm) Doxyprex som tillämpades i den kliniska prövningen. Under förfarandet för ömsesidigt erkännande förklarade emellertid den sökande att den iblandningsgrad av doxycyklin i fodret som användes i den kliniska prövningen beslutades med avsikt att ta hänsyn till de variationer som skulle påträffas inom området med avseende på grisarnas kroppsvikt och foderkonsumtion. Huvudmålet var att försöka säkerställa intag av den föreslagna dosen på 10 mg/kg kroppsvikt. Det noteras att under de första behandlingsdagarna kom en iblandning av 300 ppm i fodret närmast den rekommenderade dosen, men efter hand som foderkonsumtionen ökade uppnåddes detta med 200 ppm.

Motiveringen ansågs acceptabel, men doseringsavsnittet i produktresumén ska ändras så att det bättre speglar den användning som föreslås och dokumenterats av den sökande. Standardiblandningen på 250 ppm ska betonas mindre i förhållande till ”normal” foderkonsumtion. Det ska även nämnas att iblandningsgraden ska baseras på genomsnittlig foderkonsumtion vid den tidpunkt då behandlingen inleds.

CVMP/627/01 och GCP-riktlinjen angav att svaret på behandlingen måste baseras på kliniska och mikrobiologiska kriterier när så är möjligt. Avsaknaden av bevis på bakteriologisk läkning ska motiveras och kan påverka indikationens ordalydelse.

Den sökande har inlämnat en vetenskaplig rapport om luftvägssjukdomskomplex hos svin (Porcine Respiratory Disease Complex, PRDC) och har även påpekat att ovannämnda riktlinje inte gällde vid tidpunkten för studien eller den första inlämningen till den spanska myndigheten. I den centrala kliniska prövningen påvisades tydligt förekomsten av *P.multocida* och *B.bronchiseptica* hos sjuka grisar, någon sampling efter behandling gjordes dock inte för att visa bakteriologisk kurering. Den sökande motiverar att förekomsten av *M.hyopneumoniae* inte bestämdes genom bakteriologiska metoder eftersom den var svår att isolera vid den tiden. Förekomsten förmodades. Den sökande tillhandahöll bevis på effektivitet hos den aktiva substansen, doxycyklin, mot *M.hyopneumoniae* hos grisar från publicerad litteratur och från MIC-studier. Samtliga dessa är referenser som tillhandahölls med den ursprungliga inlämningen.

Gårdar valdes om minst 20 procent av grisarna visade kliniska tecken på luftvägssjukdom. Samtliga grisar i den grupp som faktiskt studerades visade kliniska tecken. Kliniska effektmått var ”tid till klinisk läkning” och ”total klinisk läkning”. Återfall bedömdes. I den praktiska situationen ges premixen vanligtvis till grisar som visar kliniska tecken och grisar i kontakt med dessa, varför denna aktiva substans är avsedd för kontroll av de kliniska sjukdomstecknen. Effektivitet mot *M.hyopneumoniae* har vidare inte fastställts i fältstudien, eftersom dess förekomst inte påvisats.

CVMP anser att det faktum att inga bakteriologiska prover togs efter behandling, innebär att bakteriologisk läkning inte kan förmodas eller påstås.

Av dessa skäl föreslås korrekt avsedd indikation enligt följande:

”För behandling och förebyggande av luftvägssjukdom hos gris orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*, känsliga för doxycyklin, när sjukdomen har diagnostiserats i besättningen.
“

Kommittén enades om att alla välbetänkta användningsrekommendationer ska föras in under 4.5. På grund av variationen i bakteriernas känslighet för doxycyklin ska användning av produkten baseras på bakteriologisk sampling och känslighetstestning eller nyligen gjorda erfarenheter på gården.

Ändringar av det farmakokinetiska avsnittet i produktresumén och ursprunget till de MIC-värden som ingår i detta avsnitt ska också föras in.

Den sökande har lämnat en fullständig diskussion om statistiska analyser som utförts för den centrala prövningen. Under förfarandet för ömsesidigt erkännande ifrågasattes denna statistiska utvärdering och befanns vara olämplig. Därför utförde den sökande en annan statistisk utvärdering med hjälp av den ursprungliga databasen. Den sökande ansåg att denna var mer anpassad efter riktlinjen EMEA/CVMP/816/00 och uppnådde större klinisk signifikans. Ett nytt primärt effektmått definierades som **tid till klinisk läkning**, dvs. tiden till frånvaro av kliniska tecken.

Nya sekundära endpoints definierades som **procent kliniskt läkta dag 7 återfalls- och mortalitetsfrekvenser. Globala utvärderingar var motiverade eftersom de ingår i den statistiska riktlinjen.**

För **tid till klinisk läkning** botades grupperna med Doxyrex på 200 ppm och på 300 ppm vid 3,2 respektive 3,33 dagar jämfört med TM550-gruppen vid 8,2 dagar, Stabox-gruppen vid 11,75 dagar och kontrollgruppen vid 13,67 dagar. I två-och-två-analyser var båda Doxyrex-grupperna signifikant snabbare till läkning än den negativa kontrollgruppen och den positiva kontrollgruppen. **Tid till klinisk läkning** ansågs som primärt effektmått.

CVMP drog slutsatsen att enligt "aktuella" GCP-krav har designen av denna centrala studie många brister. Detta är i enlighet med den nationella tyska vederbörande myndigheten (BVL) och expertutlåtande. Studien utfördes dock och bedömdes före dessa krav och den sökande har försökt att göra många ytterligare analyser på ursprungliga data och har motiverat olika brister. Även om det ytligt sett verkar vara ett litet antal enskilda grisar, har den sökande motiverat att på grund av den stora skillnaden i resultat mellan Doxyrex och kontrollgrupperna kunde man med det lilla antalet djur ändå erhålla 80 procent effekt. Detta bör därför vara acceptabelt. Alla resultat visar en tydlig förbättring av grisar som behandlats med Doxyrex, utan återfall och inga dödsfall, jämfört med en negativ kontroll. Avslutningsvis har den sökande verkligen utfört ett antal analyser baserade på ursprungliga data och de tycks ha utförts på lämpligt sätt.

Brister i den centrala kliniska prövning som påvisar produktens effektivitet för behandling av *P.multocida* och *B. bronchiseptica* kompenseras genom en diskussion av fältdata i den referenslitteratur som tillhandahållits. Den sökande visade med dessa referenser att produkten uppfyller kriterierna för en väletablerad användningstillämpning.

Slutsatsen blir att den sökande har motiverat sin ansökan som väletablerad användning av den aktiva substansen, doxycyklin. De presenterade referenserna stödde farmakodynamik inklusive MIC-data (mer än 5 år gamla) och farmakokinetik för den aktiva substansen, doxycyklin. Dessutom tillhandahålls farmakokinetikstudien som använde deras slutliga formulering och mer aktuella (2001) MIC-data för luftvägspatogen isolerade från grisar i Spanien. Den sökande presenterade en toleransstudie för målarten och farmakovigilansdata efter försäljningstillstånd som stöd för produktens säkerhet. Resistens har täckts tillräckligt i litteraturen. Den sökande utförde en central kontrollerad, randomiserad, tvåcenters fältprövning med användning av deras slutliga formulering för att påvisa effektivitet mot luftvägssjukdom orsakad av *P.multocida* och *B.bronchiseptica*. Den presenterade erfarenheten efter försäljningstillstånd består av:

(1) Biverkningsbevakning – rapporterar noll misstänkta biverkningsreaktioner och brist på effektivitet; och

(2) Fem expertutlåtanden författade av veterinärer som arbetar nära tillsammans med stora svingårdar i Spanien och innehåller alla positiva kommentarer om användningen av denna produkt. Av all denna information kan inte någon signifikant potentiell risk för säkerhet eller effektivitet för Doxyrex för behandling eller kontroll av kliniska tecken på luftvägssjukdom hos svin orsakad av by *P.multocida* och *B.bronchiseptica* identifieras.

2. För den andra kliniska studien ”Effektivitet för doxycyklin i foder för kontroll av pneumoni orsakad av *P. multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae*”

Inga dosbekräftelsestudier tycks ha presenterats i denna studie och därför var det viktigt att de tillhandahållna referenserna skulle ge starka bevis för produktens fälteffekter.

Pulmodox är indicerat för förebyggande av klinisk luftvägssjukdom och inte för behandling.

För att kunna fastställa att Doxyrex är lika biotillgänglig som produkten Pulmodox 5 procent Premix hänvisade den sökande till information från produktresumén och webbplatsen hevra.org. Det påtalades att även om det finns små skillnader i dosering är genomsnittlig och maximal steady-state plasmakoncentration lika.

Det finns dock skillnader både i dosrekommendation (12,5 mg/kg/dag kontra 10 mg/kg/dag) och behandlingstid (8 kontra 7 dagar).

Baserat på denna information enades CVMP om att de tillhandahållna referenserna inte är lämpliga som **centralt** bevis på klinisk effektivitet för produkten Doxyrex för den föreslagna indikationen och dosregimen för *M.Hyopneumoniae*.

3. Slutsats och rekommendation

CVMP-rekommendationen är att bevilja godkännande för försäljning för Doxyrex 100 mg/g Premix för läkemedelsbehandlat fodermedel till grisar för följande föreslagna indikation eftersom en positiv risk-/nyttaanalys har påvisats och ingen potentiell allvarlig risk har identifierats.

”För behandling och förebyggande av luftvägssjukdom hos gris orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*, känsliga för doxycyklin, när sjukdomen har diagnostiserats i besättningen”. En risk-/nyttaanalys kunde inte genomföras på grund av bristen på centralt bevis om klinisk effektivitet för indikationen *M. hyopneumoniae*. Rekommendationen är därför att ta bort detta patogen från indikationerna.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Doxyprex 100 mg/g premix

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram innehåller:

Aktiv substans:

100 mg doxycyklinhyklat

Hjälpämnen:

Semolina q.s.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Premix till medicinfoder.

Doxyprex föreligger som gula granulater.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Djurslag

Svin (efter avvänjning)

4.2. Indikationer, specificera djurslag

För behandling och förebyggande av luftvägsinfektioner hos svin, orsakade av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*, som är känsliga mot doxycyklin, när sjukdomen har diagnostiserats hos besättningen.

4.3. Kontraindikationer

Skall inte användas till djur som visat överkänslighet mot tetracykliner.

Skall inte användas till djur med leverskada.

4.4. Särskilda varningar

Djurs upptag av medicinfoder kan ändras till följd av sjukdom. Vid otillräckligt foderintag skall djuren behandlas parenteralt.

4.5. Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

På grund av variationer i bakteriers känslighet för doxycyklin skall produkten användas på grundval av bakteriologisk provtagning och känslighetstestning eller tidigare erfarenheter på gården och hänsyn tas till den officiella och lokala policyn om antimikrobiell behandling.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Undvik att hantera produkten vid överkänslighet mot tetracykliner.

Var noggrann med att se till att undvika kontakt med produkten vid inblandningen i fodret liksom under administreringen av medicinfodret till djuren.

Lämpliga åtgärder skall vidtas för att undvika att pulvret sprids under inblandningen av produkten i fodret.

Det rekommenderas att en mask som skyddar mot damm (i enlighet med standarden EN140FFP1), handskar, overall och godkända skyddsglasögon används.

Undvik kontakt med hud och ögon. Skölj området med mycket vatten vid exponering.

Rök, ät och drick inte under hanteringen av produkten.

Om symtom uppstår efter exponering, såsom hudutslag, sök läkare och visa dessa varningar. Inflammation i ansikte, läppar och ögon eller andningssvårigheter är allvarliga symtom och kräver snabb medicinsk vård.

4.6. Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Liksom för alla tetracykliner kan allergiska reaktioner och fotosensibilisering förekomma.

Fodersmältningsrubbningsr kan uppträda på grund av rubbad tarmflora vid mycket långvariga behandlingar.

4.7. Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Användning rekommenderas inte under dräktighet och laktation.

4.8. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Absorptionen av doxycyklin kan minska i närvaro av stora mängder Ca, Fe, Mg eller Al i dieten. Får inte administreras tillsammans med antacider, kaolin- och järnberedningar.

Får inte administreras tillsammans med baktericida antibiotika, t.ex. beta-laktamer.

4.9. Dos och administreringsätt

Användning i foder.

Den rekommenderade dosen är 10 mg doxycyklin/kg kroppsvikt/dag (motsvarande 1 g Doxyprex/10 kg kroppsvikt) under 7 dagar i följd. För svin med ett dagligt intag av 40 g foder/kg kroppsvikt/dag motsvarar denna dos 250 mg doxycyklin per kg foder, vilket ger ett blandningsförhållande på 2,5 kg/ton. Foderintaget kommer att vara beroende av djurets kliniska tillstånd. För att få korrekt dos skall koncentrationen av det antimikrobiella medlet justeras med hänsyn till det dagliga foderintaget då behandlingen påbörjas.

Följande beräkning kan användas för att beräkna dosen:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg foder} = 10 \text{ mg doxycyklin/kg kroppsvikt} \times 10 \times \text{kroppsvikten (kg)/dagligt foderintag (kg)}$

Blandningsanvisningar:

Premixen är endast avsedd för inblandning i granulerat medicinfoder.

Följande helfoder för svin kan användas vid framställningen av medicinfoder:

Startfoder I för smågrisar (helfoder vid en kroppsvikt på upp till omkring 20 kg)

Startfoder II för smågrisar (helfoder vid en kroppsvikt på upp till omkring 35 kg)

Helfoder för slaktsvin med en kroppsvikt på upp till omkring 50 kg

Helfoder för slaktsvin med en kroppsvikt på omkring 50 kg

Helfoder för slaktsvin med en kroppsvikt på omkring 35 kg

En blandare med horisontell blandaraxel skall användas för att blanda in produkten i fodret. Det rekommenderas att en del Doxyprex först blandas i en del foder, följt av resten av fodret och sedan

blandas väl. Medicinfodret kan därefter granuleras. Pelleteringsförhållandena innefattar förbehandling av ingredienserna med ånga vid 55–65 °C och 10 % fuktighet. Mjölets temperatur får inte överstiga 55 °C före granuleringen.

4.10. Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)

Inga symtom på intolerans mot specialprodukten har detekterats i utförda studier i vilka ett medicinfoder med 600 ppm (2,4 gånger den rekommenderade dosen) administrerades till djur med en vikt på 20–30 kg under en period som var dubbelt så lång som den rekommenderade.

4.11. Karenstid

Kött och slaktbiprodukter: 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk. Tetracykliner, ATCvet-kod: QJ01AA02.

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Doxycyklin är ett bredspektrumantibiotikum med bakteriostatisk aktivitet som verkar genom att det hämmar den bakteriella proteinsyntesen för känsliga arter.

Doxycyklin är ett semisyntetiskt tetracyklin som härstammar från oxytetracyklin. Det verkar genom att det binder reversibelt till den 30S ribosomala bakteriella subenheten. Då blockeras bindningen av aminoacyl-tRNA (transfer-RNA) till mRNA/ribosom-komplexet så att addition av nya aminosyror till den växande peptidkedjan förhindras och proteinsyntesen hämmas.

Det är aktivt mot

Pasteurella multocida och *Bordetella bronchiseptica*

”Bestämning i Spanien under 2001 av *in vitro*-känsligheten för doxycyklin mot porcina stammar av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica* resulterade i MIC₉₀-värden på 0,795 µg/ml respektive 0,053 µg/ml.”

Enligt anvisningar från CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) anses organismer, förutom streptokocker, med MIC-värden ≤ 4 µg/ml vara känsliga, 8 µg/ml vara intermediära och ≥ 16 µg/ml vara resistenta mot doxycyklin.

Det förekommer minst två mekanismer för tetracyklinresistens. Den viktigaste mekanismen beror på minskad ackumulering av läkemedlet i cellerna. Denna beror i sin tur på att en elimineringsväg uppstår genom pumpning av det antibakteriella medlet eller på en förändring i transportsystemet, som leder till en begränsad energiberoende infångning av tetracyklinet på cellens utsida. Förändringar i transportsystemet uppstår på grund av inducerbara proteiner som kodas i plasmider och transposoner. Den andra mekanismen visar sig genom en minskning av ribosomets affinitet för tetracyklin-Mg²⁺-komplexet på grund av mutationer i kromosomen. Korsresistens förekommer ofta mellan tetracykliner.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption efter oral och intramuskulär administrering visar på en hög biotillgänglighet. Efter oral administrering uppnås värden på över 70 % för de flesta arter.

Föda har en svag inverkan på den orala biotillgängligheten för doxycyklin.

Tack vare de fysikalisk-kemiska egenskaperna distribueras doxycyklin allmänt i hela organismen eftersom det har en hög lipidlöslighet. Det når vävnader med god blodtillförsel och perifera vävnader. Det ansamlas i lever, njurar, skelett och inälvor. I det senare fallet beror det på en enterohepatisk cykel. Koncentrationerna som uppnås i lungorna är alltid högre än i plasma. Terapeutiska koncentrationer har detekterats i kammarvatten, myokardium, reproduktiva vävnader, hjärna och bröstkörtlar. Bindningen till plasmaproteiner är omkring 90–92 %. Omkring 40 % av läkemedlet metaboliseras och utsöndras framförallt i faeces (via gallan och tarmen), huvudsakligen som mikrobiologiskt inaktiva konjugat.

Svin (efter avvänjning)

Den orala biotillgängligheten för doxycyklin uppgår till 50–60 %. När läkemedlet väl har absorberats binds läkemedlet i mycket hög grad (93 %) till plasmaproteiner.

Doxycyklinet sprids lätt i djurvävnader tack vare sina lipofila egenskaper och uppvisar distributionsvolymen på 0,53 l/kg. Dess hepatiska metabolism är låg. Spår av vissa metaboliter kan ses på njurnivå. Utsöndringen sker via tarmslemhinnan och i mindre utsträckning via gallutsöndring, vilket ger plasmaclearancevärden på 1,7 ml/min/kg.

Efter engångsadministrering uppgick C_{max} till 1,70 µg/ml med ett T_{max} på 6 timmar. Administrering av produkten enligt den rekommenderade doseringen leder till en maximal plasmakoncentration vid steady state på $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. Efter att medicineringen har satts ut är halveringstiden för den terminala fasen 6 timmar. Läkemedlet elimineras huvudsakligen genom tunntarmen. Detta är en fördel i förhållande till övriga tetracykliner eftersom det inte ackumuleras i organismen då njurfunktionen minskar, då detta inte är den huvudsakliga elimineringsvägen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Flytande sorbitol, icke-kristalliserande

Flytande paraffin

Semolina (*deklarerad på etiketten som bärare*)

6.2. Inkompatibiliteter

Får inte administreras med oxidationsmedel.

6.3. Hållbarhet

Det veterinärmedicinska läkemedlets hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år.

Hållbarhet efter det att inre förpackningen har öppnats första gången: 3 månader.

Hållbarhet efter inblandning i pellets: 3 månader.

Tillslut förpackningen väl efter det att den har öppnats första gången. Fuktkänsligt.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5. Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Förpackningar med 1 kg, 5 kg, 20 kg och 25 kg.

Värmeförseglade påsar/säckar bestående av en flerskiktsfilm tillverkad av ett ytterskikt av polyester, ett mellanskikt av aluminium och ett innerskikt av polyeten som är i kontakt med produkten.

För förpackningsstorlekarna 5 kg, 20 kg och 25 kg har påsarna/säckarna ett extra mellanskikt av nylon.

Förslutningen sker med värmeförsegling.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt veterinärmedicinskt läkemedel och avfall skall bortskaffas enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING/MRP-PROCEDURNUMMER

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

04/02/2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{<DD/MM/ÅÅÅÅ>}

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

Doxyprex 100 mg/g premix

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

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

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Doxyprex 100 mg/g premix

3. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Doxyprex föreligger som gula granulat innehållande 100 mg doxycyklinhyklat per gram produkt. Semolina används som bärare.

4. INDIKATION(ER)

För behandling och förebyggande av luftvägsinfektioner hos svin orsakade av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*, som är känsliga mot doxycyklin, när sjukdomen har diagnostiserats hos besättningen.

5. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas till djur som visat överkänslighet mot tetracykliner.
Skall inte användas till djur med leverskada.

6. BIVERKNINGAR

Liksom för alla tetracykliner kan allergiska reaktioner och fotosensibilisering förekomma. Fodersmältningsrubbingar kan uppträda på grund av rubbad tarmflora vid mycket långvariga behandlingar.
Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna bipacksedel, tala om det för veterinären.

7. DJURSLAG

Svin (efter avvänjning)

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Användning i foder.

Den rekommenderade dosen är 10 mg doxycyklin/kg kroppsvikt/dag (motsvarande 1 g Doxyprex/10 kg kroppsvikt) under 7 dagar i följd. För svin med ett dagligt intag av 40 g foder/kg kroppsvikt/dag motsvarar denna dos 250 mg doxycyklin per kg foder, vilket ger ett blandningsförhållande på 2,5 kg/ton.

Foderintaget kommer att vara beroende av djurets kliniska tillstånd. För att få korrekt dos skall koncentrationen av det antimikrobiella medlet justeras med hänsyn till det dagliga foderintaget då behandlingen påbörjas.

Följande beräkning kan användas för att beräkna dosen:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg foder} = 10 \text{ mg doxycyklin/kg kroppsvikt} \times 10 \times \text{kroppsvikten (kg)/dagligt foderintag (kg)}$

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Blandningsanvisningar:

Premixen är endast avsedd för inblandning i granulerat medicinfoder.

Följande helfoder för svin kan användas vid framställningen av medicinfoder:

Startfoder I för smågrisar (helfoder vid en kroppsvikt på upp till omkring 20 kg)

Startfoder II för smågrisar (helfoder vid en kroppsvikt på upp till omkring 35 kg)

Helfoder för slaktsvin med en kroppsvikt på upp till omkring 50 kg

Helfoder för slaktsvin med en kroppsvikt på omkring 50 kg

Helfoder för slaktsvin med en kroppsvikt på omkring 35 kg

En blandare med horisontell blandaraxel skall användas för att blanda in produkten i fodret. Det rekommenderas att en del Doxyprex först blandas i en del foder, följt av resten av fodret och sedan blandas väl. Medicinfodret kan därefter granuleras. Pelleteringsförhållandena innefattar förbehandling av ingredienserna med ånga vid 55–65 °C och 10 % fuktighet. Mjölets temperatur får inte överstiga 55 °C före granuleringen.

10. KARENSTID

Kött och slaktbiprodukter: 7 dagar.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut förpackningen väl efter det att den har öppnats första gången. Fuktkänsligt.

Utg. dat. {månad/år}

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet.

Hållbarhet efter det att inre förpackningen har öppnats första gången: 3 månader.

Hållbarhet efter inblandning i pellets: 3 månader.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

På grund av variationer i bakteriers känslighet för doxycyklin skall produkten användas på grundval av bakteriologisk provtagning och känslighetstestning eller tidigare erfarenheter på gården och hänsyn tas till den officiella och lokala policyn om antimikrobiell behandling.

Absorptionen av doxycyklin kan minska i närvaro av stora mängder Ca, Fe, Mg eller Al i dieten. Får inte administreras tillsammans med antacider, kaolin- och järnberedningar.

Får inte administreras tillsammans med baktericida antibiotika, t.ex. beta-laktamer.
Får inte administreras med oxidationsmedel.

Djurs upptag av medicinfoder kan ändras till följd av sjukdom. Vid otillräckligt foderintag skall djuren behandlas parenteralt.

Undvik att hantera produkten vid överkänslighet mot tetracykliner.

Var noggrann med att se till att undvika kontakt med produkten vid inblandningen i fodret liksom under administreringen av medicinfodret till djuren.

Undvik kontakt med hud och ögon. Skölj området med mycket vatten vid exponering.

Rök, ät och drick inte under hanteringen av produkten.

Lämpliga åtgärder skall vidtas för att undvika att pulvret sprids under inblandningen av produkten i fodret.

Det rekommenderas att en mask som skyddar mot damm (i enlighet med standarden EN140FFP1), handskar, overall och godkända skyddsglasögon används.

Om symtom uppstår efter exponering, såsom hudutslag, sök läkare och visa dessa varningar. Inflammation i ansikte, läppar och ögon eller andningssvårigheter är allvarliga symtom och kräver snabb medicinsk vård.

Användning rekommenderas inte under dräktighet och laktation.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt veterinärmedicinskt läkemedel och avfall skall bortskaffas enligt gällande anvisningar.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

{<DD/MM/ÅÅÅÅ>}

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Tillhandahålls endast efter förskrivning från veterinär.

FÖRPACKNINGSTORLEK

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN
UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

{FÖRPACKNINGSTYP}

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Doxyprex 100 mg/g premix

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Doxyprex föreligger som gula granulat innehållande 100 mg doxycyklinhyklat per gram produkt. Semolina används som bärare.

3. LÄKEMEDELFORM

Premix till medicinfoder.

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. DJURSLAG

Svin (efter avvänjning)

6. INDIKATION(ER)

För behandling och förebyggande av luftvägsinfektioner hos svin orsakade av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*, som är känsliga mot doxycyklin, när sjukdomen har diagnostiserats hos besättningen.

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Användning i foder.

8. KARENSTID

Kött och slaktbiprodukter: 7 dagar.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

På grund av variationer i bakteriers känslighet för doxycyklin skall produkten användas på grundval av bakteriologisk provtagning och känslighetstestning eller tidigare erfarenheter på gården och hänsyn tas till den officiella och lokala policyn om antimikrobiell behandling.

Absorptionen av doxycyklin kan minska i närvaro av stora mängder Ca, Fe, Mg eller Al i dieten. Får inte administreras tillsammans med antacider, kaolin- och järnberedningar.

Får inte administreras tillsammans med baktericida antibiotika, t.ex. beta-laktamer.

Får inte administreras med oxidationsmedel.

Djurs upptag av medicinfoder kan ändras till följd av sjukdom. Vid otillräckligt foderintag skall djuren behandlas parenteralt.

Undvik att hantera produkten vid överkänslighet mot tetracykliner.

Var noggrann med att se till att undvika kontakt med produkten vid inblandningen i fodret liksom under administreringen av medicinfodret till djuren.

Undvik kontakt med hud och ögon. Skölj området med mycket vatten vid exponering.

Rök, ät och drick inte under hanteringen av produkten.

Lämpliga åtgärder skall vidtas för att undvika att pulvret sprids under inblandningen av produkten i fodret.

Det rekommenderas att en mask som skyddar mot damm (i enlighet med standarden EN140FFP1), handskar, overall och godkända skyddsglasögon används.

Om symtom uppstår efter exponering, såsom hudutslag, sök läkare och visa dessa varningar. Inflammation i ansikte, läppar och ögon eller andningssvårigheter är allvarliga symtom och kräver snabb medicinsk vård.

Användning rekommenderas inte under dräktighet och laktation.

10. UTGÅNGSDATUM

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut förpackningen väl efter det att den har öppnats första gången. Fuktkänsligt.

Utg. dat. {månad/år}

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet.

Hållbarhet efter det att inre förpackningen har öppnats första gången: 3 månader.

Hållbarhet efter inblandning i pellets: 3 månader.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt veterinärmedicinskt läkemedel och avfall skall bortskaffas enligt gällande anvisningar.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}