

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Doxycycline Divasa-Farmavic 200 mg/ml, oppløsning for bruk i drikkevann for gris og høns.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sammensetning for 1 ml:

Virkestoff:

Doksisyklinhyklat 230 mg

Tilsvarende 200 mg doksisyklin-base

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Oppløsning for bruk i drikkevann

Klar gul-brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Gris og høns (broiler, unghøns, avlshøns).

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Gris: Til behandling av kliniske symptomer forbundet med luftveislidelser hos gris, forårsaket av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae* følsomme for doksisyklin.

Høns: Når klinisk sykdom er tilstede i flokken, for å redusere mortalitet, morbiditet, og kliniske symptomer, og for å redusere skader på grunn av pasteurellose forårsaket av *Pasteurella multocida* eller for å redusere morbiditet og lesjoner i luftveisinfeksjoner forårsaket av *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt leverfunksjon.

4.4 Spesielle advarsler for hver enkelt målart

Ingen.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Siden det sannsynligvis er variasjon (tidsmessig, geografisk) i bakteriers doksisyklinfølsomhet, spesielt kan følsomheten hos *A. pleuropneumoniae* og *O. rhinotracheale*, variere fra land til land og til og med fra gård til gård, anbefales bakteriologisk prøvetaking og resistenstesting.

Bruk av preparatet skal baseres på resistenstesting av bakterier isolert fra tilfeller i besetningen som skal behandles. Hvis dette ikke er mulig skal behandlingen baseres på lokal (regions-/gårdsnivå) epidemiologisk informasjon om følsomhetsmønsteret hos målbakterien.

Da utrydding av målpatogetenene kanskje ikke oppnås, bør medisineringsperioden kombineres med miljøforbedrende tiltak, f.eks. god hygiene, riktig ventilasjon, ikke for høy besetningstetthet.

Særlige forholdsregler for personer som gir veterinærpreparatet til dyr

Hvis du vet at du er allergisk mot antibiotika i tetrasyklingruppen, bør spesiell forsiktighet utvises ved håndtering av dette produktet og den ferdige medisinnoppløsningen.

Under tilberedning og administrasjon av medisineringsdrikkevann bør hudkontakt med produktet unngås.

Bruk ugjennomtrengelige hansker (f.eks. gummi eller latex) ved håndtering av produktet.

I tilfelle kontakt med øyne eller hud, skyll det affiserte området med rikelige mengder rent vann.

Kontakt lege hvis det oppstår irritasjon. Vask hender og tilsølt hud umiddelbart etter håndtering av produktet.

Hvis du utvikler symptomer etter eksponering, som for eksempel hudutslett, bør du søke legehjelp og vise denne advarselen til legen. Hevelse i ansikt, lepper eller øyne, eller vanskeligheter med å puste, er mer alvorlige symptomer som krever umiddelbar legehjelp.

Ikke røyk, spis eller drikk når produktet håndteres.

Unngå direkte kontakt med hud og øyne ved håndtering av produktet for å hindre allergi og kontakteksem.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Tetrasykliner kan i svært sjeldne tilfeller (færre enn 1 av 10 000 dyr, inkludert isolerte rapporter) indusere fotosensitivitet og allergiske reaksjoner. Hvis mistenkte bivirkninger oppstår, skal behandlingen avbrytes. Hvis det oppstår bivirkninger som ikke er oppgitt i preparatinformasjonen, skal disse meldes til veterinær.

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Doksisyklin har en lav affinitet for dannelselse av komplekser med kalsium, og studier har vist at doksisyklin knapt påvirker skjelettformasjonen. Ingen negative effekter ble observert hos fjørfe etter administrering av terapeutiske doser med doksisyklin.

Da det ikke finnes spesifikke studier, anbefales ikke bruk av produktet under drektighet eller diegiving.

4.8 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Skal ikke kombineres med bakteriedrepende antibiotika som f.eks. penicilliner eller cefalosporiner.

Absorpsjon av doksisyklin kan reduseres ved høye konsentrasjoner av kalsium, jern, magnesium eller aluminium i dietten. Skal ikke administreres sammen med antacida, kaolin og jernpreparater.

Det anbefales at intervallet mellom administrasjonen av dette preparatet og andre produkter som inneholder polyvalente kationer bør være 1-2 timer fordi de begrenser absorpsjonen av tetrasykliner.

Doksisyklin øker virkningen av antikoagulanter.

Løseligheten av produktet er pH-avhengig og det skjer en utfelling hvis preparatet blandes i alkalisk oppløsning.

Ikke oppbevar drikkevann i metallbeholdere.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Administreres oralt med drikkevann.

Anbefalt dose til gris er:

12,5 mg doksisyklinhyklat (0,054 ml produkt) per kg kroppsvekt per dag i 4 påfølgende dager. Hvis det ikke ses bedring i kliniske symptomer innenfor dette tidsrommet bør diagnosen revurderes og behandlingen endres. Ved alvorlige infeksjoner kan medisineringsperioden forlenges til maksimalt 8 sammenhengende dager, som bestemt av behandlende veterinær.

Anbefalt dose hos høns er: 10 mg doksisyklinhyklat (0,043 ml produkt) per kg kroppsvekt per dag i 3-4 påfølgende dager ved infeksjoner forårsaket av *P. multocida* og 20 mg doksisyklinhyklat (0,087 ml produkt) per kg kroppsvekt per dag i 3-4 påfølgende dager ved infeksjoner forårsaket av *O. rhinotracheale*.

Basert på dosen som skal anvendes, og antallet og vekten av dyrene som skal behandles, kan den eksakte daglige mengden produkt beregnes. Den følgende formelen kan anvendes for å beregne konsentrasjonen av produktet i drikkevann:

$$\frac{\text{..... ml produkt / kg kropps-vekt / dag} \times \text{gjennomsnittlig kroppsvekt (kg) av dyr som skal behandles}}{\text{gjennomsnittlig daglig vannforbruk (l) per dyr dagen før}} = \text{.... ml produkt per l drikkevann}$$

For å sikre korrekt dosering bør kroppsvekten bestemmes så nøyaktig som mulig. Opptaket av medisineret drikkevann avhenger av den kliniske tilstanden til dyrene. For å oppnå riktig dosering må konsentrasjonen av doksisyklin justeres tilsvarende. Bruk av passende, kalibrert utstyr anbefales hvis delbeholdere benyttes. Den daglige mengden skal tilsettes drikkevannet slik at all medisinen vil bli konsumert i løpet av 24 timer. Medisinert drikkevann skal fornyes eller byttes hver 24. time. Oppløselighet av produktet er pH-avhengig, og det kan felles ut hvis det blandes i hardt, alkalisk drikkevann. Under behandlingsperioden skal ikke dyrene ha tilgang til andre vannkilder enn det medisinerete vannet.

Vekten kan også brukes til å måle produktmengden som skal tilsettes drikkevannet. I så fall skal tetthetskorreksjon brukes i henhold til følgende formel:

$$\text{Mengde som skal tilsettes drikkevann (g/l)} = \text{mengde som skal tilsettes drikkevann (ml/l)} \times 1,075 \text{ (g/ml)}$$

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Overdoser opptil 1,6 ganger anbefalt dose resulterte ikke i noen kliniske symptomer som kunne tilskrives behandlingen. Fjorfe tolererte doble overdoser av doksisyklin (40 mg/kg kroppsvekt) uten uheldige kliniske effekter.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Gris:

- Slakt : 4 dager

Høns:

- Slakt : 3 dager etter en dosering på 10 mg/kg kroppsvekt i 4 dager.

- Slakt: 12 dager etter en dosering på 20 mg/kg kroppsvekt i 4 dager.

- Egg: Preparatet er ikke godkjent for fugler som produserer egg til konsum.

Skal ikke brukes de siste 4 ukene før eggleggingsperioden.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiva til systemisk bruk, antibakterielle midler til systemisk bruk, tetrasyklin, doksisyklin

ATC vet-kode: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Doksisyklin tilhører gruppen av tetrasyklinantibiotika. Denne typen antibiotika har bredspektret av antimikrobiell aktivitet, og har samme grunnleggende struktur av polysyklisk naftacenkarboksamid. Doksisyklin er først og fremst bakteriostatisk. Det utøver sin virkning ved å hemme proteinsyntesen i bakteriecellen. Hemming av bakteriell proteinsyntese fører til forstyrrelser i funksjonene som er nødvendige for bakterienes liv. Spesielt celledeling og formasjonen av celleveggen svekkes.

Doksisyklin er et bredspektret antibiotikum, aktivt mot en lang rekke grampositive og gramnegative aerobe og anaerobe mikroorganismer og mykoplasmer.

For *Ornithobacterium rhinotracheale* viser resultatene stor variasjon fra høy til lav følsomhet, avhengig av det geografiske området isolatene kom fra.

I svinepatogener kan resistens mot doksisyklin også variere, spesielt kan følsomhetsresultatene for *A. pleuropneumoniae* variere fra land til land, og til og med fra gård til gård.

Fire resistensmekanismer som erverves av mikroorganismer mot tetrasykliner generelt er rapportert: Nedsatt akkumulering av tetrasykliner (reduert permeabilitet i den bakterielle celleveggen og aktiv effluks), proteinbeskyttelse av det bakterielle ribosomet, enzymatisk inaktivering av antibiotika og rRNA-mutasjoner (hindrer tetrasyklinbinding til ribosomer). Tetrasyklinresistens blir vanligvis ervervet ved hjelp av plasmider eller andre mobile elementer (f.eks. konjugative transposoner).

Kryssresistens mellom tetrasykliner er også beskrevet. På grunn av større fettoppløselighet og større mulighet for å passere gjennom cellemembraner (i forhold til tetrasyklin), beholder doksisyklin en viss grad av effektivitet mot mikroorganismer med ervervet resistens overfor tetrasykliner.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Doksisyklin absorberes i magen og den første delen av duodenum. Sammenlignet med eldre tetrasykliner blir absorpsjonen av doksisyklin mindre påvirket av tilstedeværelsen av toverdige kationer i fôr. Biotilgjengelighet i ikke-fastende griser er omtrent 21 %.

Etter oral administrering av en dose på 12,8 mg/kg kroppsvekt, varierer steady-state-konsentrasjonen under medisinerings mellom en C_{min} på 0,40 µg/ml tidlig på morgenen og en C_{max} på 0,87 µg/ml sent på ettermiddagen hos griser.

Etter administrering av doksisyklinhykrat i en faktisk dose på 21 mg/kg kroppsvekt hos høns ble gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på over 1 µg/ml oppnådd innen 6 timer, og de varte i 6 timer etter opphør av medisinerings. Fra 24 t til 96 t etter start av behandling med doksisyklin oversteg plasmakonsentrasjonen 2 µg/ml. Etter administrering av doksisyklinhykrat i en faktisk dose på 10 mg/kg kroppsvekt varierte steady-state-plasmakonsentrasjonen fra 0,75 til 0,93 µg/g mellom 12 og 96 timer etter start av medisinerings.

Fordi doksisyklin er svært fettløselig har det god vevspenetrasjon. Luftveisvev: plasmaforhold på 1,3 (friske lunger), 1,9 (pneumoniske lunger) og 2,3 (neseslimhinnen) er rapportert for doksisyklin. Plasmaproteinbindingen er høy (over 90 %).

Doksisyklin metaboliseres nesten ikke. Doksisyklin utskilles primært i feces.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Etanol, vannfri
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Oppløseligheten av doksosyklin er pH-avhengig. Bunnfall vil forekomme i en alkalisk oppløsning. I fravær av kompatibilitetsstudier, må ikke dette produktet blandes med andre veterinærpreparater.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 6 måneder.

Holdbarhet etter fortynning eller rekonstitusjon ifølge bruksanvisningen: 24 timer etter fortynning i drikkevann.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Type emballasje:

HDPE-beholder med aluminiumsforsegling og HDPE-skrukork.

Pakningsstørrelser:

1 liter og 5 liter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for destruksjon av ubrukt veterinærpreparat eller av avfallsmaterialer fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

DIVASA-FARMAVIC S.A.

Ctra. Sant Hipòlit, km 71

08503 Gurb-Vic

Barcelona (Spania)

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

10-7655

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

10 OPPDATERINGSDATO

04.05.2016

FORBUD MOT SALG, UMLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.