

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoffer:

Doksisyklinhyklat 230 mg
Tilsvarende 200 mg doksisyklin

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler	Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet
Etanol, vannfri	
Propylenglykol	

Klar, gul-brun oppløsning.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Gris og høns (broiler, unghøns, avlshøns).

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver målart

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 til stede 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).

3.3 Kontraindikasjoner

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

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt leverfunksjon.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

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 målpatogenene kanskje ikke oppnås, bør medisinerings kombineres med miljøforbedrende tiltak, f.eks. god hygiene, riktig ventilasjon, ikke for høy besetningstetthet.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

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

Under tilberedning og administrasjon av medisineret drikkevann bør hudkontakt med preparatet unngås. Personlig beskyttelsesutstyr som ugjennomtrengelige hansker (f.eks. gummi eller lateks) bør brukes ved håndtering av preparatet.

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 preparatet.

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 preparatet håndteres.

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

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Gris og høns (broiler, unghøns, avlshøns).

Svært sjeldne (< 1 dyr / 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter):	Fotosensitivitet Allergisk reaksjon
--	--

Hvis mistenkte bivirkninger oppstår, skal behandlingen avbrytes.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat.

Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den lokale representanten eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Doksosyklin har en lav affinitet for dannelse av komplekser med kalsium, og studier har vist at doksosyklin knapt påvirker skjelettformasjonen. Ingen negative effekter ble observert hos fjørfe etter administrering av terapeutiske doser med doksosyklin. Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt.

Drektighet og diegiving:

Bruk til drektige eller diegivende dyr er ikke anbefalt.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Absorpsjon av doksosyklin 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.

Doksosyklin øker virkningen av antikoagulanter.

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

Ikke oppbevar drikkevann i metallbeholdere.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Bruk i drikkevann.

Anbefalt dose til gris er:

12,5 mg doksosyklinhyklat (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 doksosyklinhyklat (0,043 ml produkt) per kg kroppsvekt per dag i 3-4 påfølgende dager ved infeksjoner forårsaket av *P. multocida* og 20 mg doksosyklinhyklat (0,087 ml produkt) per kg kroppsvekt per dag i 3-4 påfølgende dager ved infeksjoner forårsaket av *O. rhinotracheale*.

Basert på anbefalt dose, samt antall og vekt på dyrene som skal behandles, bør eksakt daglig konsentrasjon av preparatet beregnes i henhold til følgende formel:

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

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig.

Inntaket av medisiner vann avhenger av dyrenes kliniske tilstand. Det kan være behov for å justere konsentrasjonen av doksosyklin for å oppnå riktig dosering.

Det anbefales bruk av passende kalibrert måleutstyr.

Den daglige mengden skal tilsettes drikkevannet slik at all medisinen vil bli konsumert i løpet av 24 timer. Medisiner 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 medisinerne vannet.

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

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

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

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

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Gris:

- Slakt: 4 døgn

Høns:

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

- Slakt: 12 døgn 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.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATC vet-kode:

QJ01AA02

4.2 Farmakodynamikk

Doksysesyklin tilhører gruppen av tetrasyklinantibiotika. Denne typen antibiotika har bredspektret antimikrobiell aktivitet, og har samme grunnleggende struktur av polysyklisk naftacenkarboksamid. Doksysesyklin 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.

Doksysesyklin er et bredspektret antibiotikum, aktivt mot en lang rekke grampositive og gramnegative aerobe og anaerobe mikroorganismer og mykoplasmaer, klamydiaer og rickettsiaer.

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 doksysesyklin 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 doksysesyklin en viss grad av effektivitet mot mikroorganismer med ervervet resistens overfor tetrasykliner.

4.3 Farmakokinetikk

Doksysesyklin absorberes i magen og den første delen av duodenum. Sammenlignet med eldre tetrasykliner blir absorpsjonen av doksysesyklin 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 mikrog/ml tidlig på morgenen til en C_{max} på 0,87 mikrog/ml sent på ettermiddagen hos griser. Etter administrering av doksysesyklinhyklal i en faktisk dose på 21 mg/kg kroppsvekt hos høns ble gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på over 1 mikrog/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 doksysesyklin oversteg plasmakonsentrasjonen 2 mikrog/ml. Etter administrering av doksysesyklinhyklal i en faktisk dose på 10 mg/kg kroppsvekt varierte steady state-plasmakonsentrasjonen fra 0,75 til 0,93 mikrog/g mellom 12 og 96 timer etter start av medisinerings.

Fordi doksysesyklin 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 doksysesyklin.

Plasmaproteinbindingen er høy (over 90 %).

Doksysesyklin metaboliseres nesten ikke. Doksysesyklin utskilles primært i feces.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Oppløseligheten av doksysesyklin er pH-avhengig. Bunnfall vil forekomme i en alkalisk oppløsning.

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

Ingen informasjon er tilgjengelig om potensielle interaksjoner eller uforlikeligheter med dette preparatet administrert oralt ved blanding i drikkevann eller flytende fôr som inneholder biocidprodukter, førtilsetningsstoffer eller andre stoffer brukt i drikkevann.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet 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.

5.3. Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Type emballasje:

HDPE-beholder med manipuleringsikker aluminiumsforsegling og HDPE-skrukork.

Pakningsstørrelser:

1 liter og 5 liter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

DIVASA-FARMAVIC S.A.

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

10-7655

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. august 2011

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

09.01.2026

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).