

## 1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Doxycycline Divasa-Farmavic 500 mg pulver til bruk i drikkevann til gris og høns.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sammensetning for 1 g:

### Virkestoff:

Doksisyklinhyklat 500 mg  
(tilsvarende 433 mg doksisyklin-base)

### Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til bruk i drikkevann.

Gult til lys gult pulver.

## 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 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 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 medisinoppløsningen.

Under tilberedning og administrasjon av medisineret drikkevann bør hudkontakt med produktet unngås. Bruk ugjennomtrengelige hansker (f.eks. gummi eller latex) ved håndtering av produktet.

I tilfelle kontakt med øyne eller hud, skyl 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 - 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**

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.

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 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 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 doksosykinhyklat (25 mg 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 til høns er:

10 mg doksosykinhyklat (20 mg produkt) per kg kroppsvekt per dag i 3-4 påfølgende dager ved infeksjoner forårsaket av *P. multocida*.

20 mg doksosykinhyklat (40 mg 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:

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

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 doksosykin justeres tilsvarende. Bruk av passende kalibrert veieutstyr anbefales hvis delpakninger benyttes.

Den daglige mengden skal tilsettes drikkevannet, slik at all medisinen vil bli konsumert i løpet av 24 timer. Medisineret drikkevann skal fornyes eller byttes hver 24. time.

Om nødvendig anbefales det å utarbeide en konsentrert stamløsning - ca. 100 gram produkt per liter drikkevann - og å fortynne dette videre til terapeutiske konsentrasjoner. Eventuelt kan stamløsningen brukes i en vannmedikator av egnet størrelse.

Oppløselighet av produktet er pH-avhengig, og det kan felles ut hvis det blandes i hardt, alkalisk drikkevann. Bruk preparatet ved minimumskonsentrasjoner på 200 mg pulver per liter drikkevann i områder med hardt alkalisk drikkevann (hardhet over 10,2 °d og pH mer enn 8,1).

Under behandlingsperioden skal ikke dyrene ha tilgang til andre vannkilder enn det medisinerete vannet.

## 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 doksosykin (40 mg/kg kroppsvekt) uten uheldige kliniske effekter.

## 4.11 Tilbakeholdelsestider

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 fugl som produserer egg til humant konsum.
- Skal ikke brukes de siste 4 ukene før eggleggingsperioden.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiva til systemisk bruk, antibakterielle midler til systemisk bruk, tetracyklin, doksyklin  
ATC vet-kode: QJ01A A02

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Doksyklin tilhører gruppen av tetrasyklinantibiotika. Denne typen antibiotika har bredspektrert antimikrobiell aktivitet, og har samme grunnleggende struktur av polysyklisk naftacenkarboksamid. Doksyklin er først og fremst et bakteriostatisk legemiddel. 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.

Doksyklin er et bredspektrert antibiotikum, aktivt mot en lang rekke grampositive og gramnegative aerobe og anaerobe mikroorganismer, mykoplasmer, klamydier og rickettsier.

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

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Doksyklin absorberes i magen og den første delen av duodenum. Sammenlignet med eldre tetrasykliner blir absorpsjonen av doksyklin 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 mikrogram/ml tidlig på morgenen og en  $C_{\max}$  på 0,87 mikrogram/ml sent på ettermiddagen hos griser.

Etter administrering av doksyklinhyklat i en faktisk dose på 21 mg/kg kroppsvekt hos høns ble gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på over 1 mikrogram/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 doksyklin oversteg plasmakonsentrasjonen 2 mikrogram/ml.

Etter administrering av doksyklinhyklat i en faktisk dose på 10 mg/kg kroppsvekt varierte steady-state-plasmakonsentrasjonen fra 0,75 til 0,93 mikrogram/g mellom 12 og 96 timer etter start av medisinerings.

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

Doksosykin metaboliseres nesten ikke. Doksosykin utskilles primært i feces.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Liste over hjelpestoffer**

Silika, kolloidal vannfri  
Sitronsyre, vannfri

### **6.2 Uforlikeligheter**

Oppløseligheten av doksosykin er pH-avhengig. Bunnfall vil forekomme i en alkalisk oppløsning. Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

### **6.3 Holdbarhet**

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 2 år.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 12 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:

Pose laget av polyester/aluminium/polyetylenlaminat.

Pakningsstørrelser:

Eske 10 x 100 g

Eske 50 x 100 g

Eske 250 x 100 g

Pose 1 kg

Pose 2,5 kg

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Særlige forholdsregler for destruksjon av ubrukt veterinærpreparat eller av avfallsmaterialer fra bruken av slikt preparat**

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)**

10-7848

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.08.2011

Dato for siste fornyelse: 27.06.2016

**10 OPPDATERINGSDATO**

13.07.2016

**FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK**

Ikke relevant.