LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

20. april 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Fluid-dox, oral opløsning til brug i drikkevand

0. D.SP.NR
25100

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Fluid-dox

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Sammensætning pr. ml:

Aktivt stof: 100 mg doxycyclin (svarende til 116,0 mg doxycyclinhyclat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Oral opløsning til anvendelse i drikkevand.
Klar, tyk brungul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Kyllinger (slagtekyllinger) og svin.

4.2 Terapeutiske indikationer
<u>Kyllinger (slagtekyllinger)</u>
Forebyggelse og behandling af kronisk respiratorisk sygdom (CRD) og mycoplasmose forårsaget af mikroorganismer, der er følsomme over for doxycyclin.

<u>Svin</u>
Forebyggelse af klinisk respiratorisk sygdom forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*, der er følsomme over for doxycyclin.

Tilstedeværelsen af sygdommen i besætningen skal påvises, før der indledes en behandling.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for tetracycliner.
Må ikke anvendes i tilfælde af resistens over for tetracyliner.
Må ikke anvendes til dyr med hepatisk dysfunktion.

4.4 Særlige advarsler

Som konsekvens af sygdom kan optagelsen af lægemidler hos dyr ændres. I tilfælde af utilstrækkelig indtagelse af vand, bør dyrene behandles parenteralt.
I tilfælde af ændring i indtagelse af foder eller vand, bør koncentrationerne justeres svarende til den anbefalede dosis.
Må ikke administreres til æglæggende høns.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Langvarig eller gentagen brug af produktet frarådes. Medicinering bør kombineres med forbedring af håndteringspraksis og hygiejnestandarder samt ingen overbelægning.
Anvendelsen bør baseres på følsomheden af bakterier fra det sygdomsramte dyr i besætningen. Alternativt kan brugen baseres på regional og lokal erhvervet erfaring.
Brug af præparatet bør tage hensyn til officiel og lokal antibiotikapolitik.
Uhensigtsmæssig brug af produktet kan øge prævalensen af bakterier, der er resistente over for doxycyclin, og kan reducere effekten af behandling med tetracycliner på grund af muligheden for krydsresistens.

På grund af sandsynligheden for variabilitet (tid, sted) i bakteriers følsomhed over for doxycyclin anbefales det stærkt at tage bakteriologiske prøver og følsomhedstest for mikroorganismer fra syge fugle på bedriften.

En høj resistensrate af *E. coli*, isoleret fra kyllinger, over for tetracycliner, er dokumenteret. Derfor bør lægemidlet kun anvendes til behandling af infektioner forårsaget af *E. coli*, efter at der er udført følsomhedstest.

Da målpatogenerne måske ikke udryddes, bør medicinering derfor kombineres med god håndteringspraksis, dvs. god hygiejne, korrekt ventilation samt ingen overbelægning.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Tetracycliner kan i sjældne tilfælde fremkalde fotosensibilitet og allergiske reaktioner.
Produktet må ikke håndteres i tilfælde af overfølsomhed over for tetracycliner.
Der skal bæres arbejdstøj, handsker og godkendte sikkerhedsbriller.
Dette produkt er en syre og kan virke irriterende. Kontakt med hud og øjne skal undgås. I tilfælde af kontakt med huden skal området øjeblikkelig renses med rigelige mængder vand. I tilfælde af kontakt med øjnene skal de øjeblikkelig skylles med rigelige mængder vand, og der skal søges lægehjælp.
Der må ikke ryges, spises eller drikkes i forbindelse med håndtering af dette produkt.

Produktet kan være skadeligt ved hudkontakt og inhalering og kan give øjenirritation.
I tilfælde af utilsigtet indtagelse skal der søges lægehjælp, og lægen skal se produktetiketten.

Hvis der opstår symptomer, f.eks. et hududslæt, skal der omgående søges lægehjælp. Hævelse af ansigtet, læberne eller øjnene eller åndedrætsbesvær er de mest alvorlige tegn, på en overfølsomhedsreaktion og kræver øjeblikkelig lægehjælp.

Andre forsigtighedsregler
-

4.6 Bivirkninger

Der kan opstå allergiske reaktioner og lysfølsomhed. Den intestinale flora kan blive påvirket, hvis behandlingen er meget langvarig, og dette kan medføre mave-tarm problemer.
Behandlingen bør seponeres, hvis der er mistanke om bivirkninger.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Må ikke anvendes under drægtighed eller laktation.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Absorptionen af doxycyclin kan blive reduceret ved tilstedeværelsen af høje mængder af calcium, jern, magnesium eller aluminium i foderet. Må ikke administreres sammen med antacida, kaolin og jernpræparater.
Må ikke administreres sammen med baktericide antibiotika.
Produktets opløselighed er afhængig af pH, og det vil bundfælde, hvis det blandes i en alkalisk opløsning.
Må ikke administreres sammen med mælkeerstatninger.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Til administration via drikkevand.

Kyllinger (Slagtekyllinger): 11,5 -23 mg doxycyclinhyclat/kg legemsvægt/dag, svarende til 0,1 – 0,2 ml veterinærlægemidlet pr. kg legemsvægt i 3 - 5 på hinanden følgende dage.
Svin: 11,5mg doxycyclinhyclat/kg legemsvægt/dag, svarende til 0,1 ml veterinærlægemidlet pr. kg legemsvægt i 5 på hinanden følgende dage.

Baseret på den anbefalede dosis og antallet og vægten af de dyr, som skal behandles, skal den nøjagtige daglige mængde veterinærlægemidlet beregnes efter den følgende formel:

$$\frac{\text{X ml veterinærlægemidlet /kg legemsvægt/dag} \times \text{Gennemsnitlig legemsvægt (kg) af de dyr, som skal behandles}}{\text{Gennemsnitlig daglig indtagelse af vand (l) pr. dyr}} = \text{X ml veterinærlægemidlet pr. l drikkevand}$$

For at sikre korrekt dosering og undgå underdosering skal legemsvægten fastlægges så nøjagtigt som muligt.

Indtagelsen af medicineret vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. For at opnå korrekt dosering skal koncentrationen i drikkevand muligvis justeres.

Det anbefales at benytte vejeudstyr med en passende kalibrering, hvis der anvendes delpakninger. Den daglige mængde skal tilsættes drikkevandet således, at al medicin konsumeres i løbet af 24 timer. Friskt, medicineret drikkevand bør klargøres en gang i

døgnet. Det anbefales at klargøre en koncentreret for-opløsning – cirka 100 gram lægemiddel pr. liter drikkevand – og om nødvendigt fortynde den yderligere til der opnås terapeutiske koncentrationer. Alternativt kan den koncentrerede opløsning anvendes i proportionalt vandmedicineringsudstyr.

Medicineret vand skal være den eneste drikkekilde.
Det resterende medicinerede vand skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale myndighedskrav.

Hvis der ikke ses forbedringer i de kliniske tegn i behandlingsperioden, skal diagnosen revurderes, og behandlingen ændres.

4.10 Overdosering

Der foreligger ingen tilgængelige data.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning:

Kyllinger (slagtekyllinger):	7 dage.
Svin:	7 dage.
Æg:	Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

5. FARMAKOLOGISKE OG IMMUNOLOGISKE OPLYSNINGER

Farmakoterapeutisk gruppe: Tetracycliner.
ATCvet-kode: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Doxycyclin er et bakteriostatisk middel, der fungerer ved at gribe ind i den bakterielle proteinsyntese hos følsomme arter.
Doxycyclin er et halvsyntetisk tetracyclin, som er afledt af oxytetracyclin. Det binder sig reversibelt til underenheden 30S af det bakterielle ribosom og blokerer herved bindingen mellem aminoacyl-tRNA (transfer-RNA) og mRNA-ribosomkomplekset. Dermed forhindres tilføjelsen af nye aminosyrer til den voksende peptidkæde, hvilket hæmmer proteinsyntesen.
Doxycyclin virker mod Gram-positive og Gram-negative bakterier.

Virkningsspektrum:

Streptococcus spp.
Staphylococcus aureus
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Salmonella spp.
Pasteurella multocida

Doxycyclins *in vitro*-følsomhed over for stammer af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*, der er isoleret fra svin, er blevet bestemt ved hjælp af en pladediffusionsmetode, og over for *Mycoplasma hyopneumoniae* ved hjælp af en fortyndingsmetode med MIC90-værdier på henholdsvis 0,517 µg/ml, 0,053 µg/ml og 0,200 µg/ml.

I henhold til NCCLS' standard har stammer, som er følsomme over for doxycyclin, MIC-værdier mindre end eller lig med 4 µg/ml, og de resistente stammer har MIC-værdier større end eller lig med 16 µg/ml.
Der er mindst to resistensmekanismer mod tetracycliner. Den vigtigste mekanisme ses som følge af en reduceret akkumulering af veterinærlægemidlet i cellerne. Dette skyldes enten oprettelsen af en pumpeeliminationsvej eller en ændring i transportsystemet, som begrænser optagelsen af tetracyclin. Ændringen i transportsystemet forårsages af inducerbare proteiner, som er kodificeret i plasmider og transposoner. Den anden mekanisme ses ved en lavere ribosomaffinitet af tetracyclin-Mg^{2+}-komplekset som følge af kromosomale mutationer. Resistens over for tetracycliner er ikke altid kun et resultat af behandling med tetracycliner, men kan også være forårsaget af behandling med andre antibiotika, hvilket fører til udvælgelse af multiresistente stammer, herunder tetracycliner. Selvom de mindste hæmmende koncentrationer (MIC) synes at være lavere i forbindelse med doxycyclin end i forbindelse med ældre generationer af tetracycliner er stammer resistente overfor et tetracyclin, generelt også resistente over for doxycyclin (krydsresistens). Både langvarig behandling og behandling i for kort tid og/eller subterapeutiske doseringer kan medføre antimikrobiel resistens og skal undgås.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Doxycyclin er biotilgængeligt efter oral administration. Når det administreres oralt, opnås der værdier større end 70 % hos de fleste arter.
Fodring kan begrænse doxycyclins orale biotilgængelighed. Under fastende tilstande er biotilgængeligheden ca. 10-15 % større, end når dyret fodres.
Doxycyclin fordeles nemt i kroppen, da det er meget fedtopløseligt. Det akkumuleres i leveren, nyrerne, knoglerne og tarmen. Der sker en enterohepatisk recirkulation. Der opnås altid en højere koncentration i lungerne end i plasma. Der er set terapeutiske koncentrationer i væsken i øjenkammeret, myokardium, de reproduktive væv, hjernen og mælkekirtlerne. Proteinbindingen i plasma er 90-92 %.
40 % af veterinærlægemidlet metaboliseres, og en stor del udskilles via fæces (galdeveje og tarm), primært som mikrobiologisk inaktive konjugater.

<u>Kyllinger (slagtekyllinger)</u>
Efter oral administration absorberes doxycyclin hurtigt og når maksimumkoncentrationer (C_{max}) efter ca. 1,5 t. Biotilgængeligheden var ca. 75 %. Tilstedeværelsen af foder i mave-tarm-kanalen reducerer absorptionen af veterinærlægemidlet. Der opnås en biotilgængelighed på ca. 60 %, og tiden, til maksimumkoncentrationen nås, er betydelig længere 3,3 t. (t_{max})

<u>Svin</u>
Efter en oral dosis på 10 mg/kg/dag var koncentrationen ved steady state (Css) 1,30 µg/ml, og plasmaeliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) var 7,01 t.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pyrrolidon
Propylenglycol

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning:	15 måneder.
Efter fortynding ifølge anvisning:	24 timer.
Efter første åbning af den indre emballage:	28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25º C.
Beskyttes mod lys.

6.5 Emballage

Dette produkt er pakket i høj-densitet-polyethylen-beholdere på 1 l og 5 l. Beholderne er lukket med et skruelåg af samme materiale med induktionsforsegling.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinære lægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vetpharma Animal Health S.L.
Les Corts 23
08028 Barcelona
Spanien

Dansk repræsenant
ScanVet Animal Health A/S
Kongevejen 66
3480 Fredensborg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

41050

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

20. april 2018

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

BP