LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

17. januar 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Doxx-Sol, pulver til anvendelse i drikkevand/mælk

0. D.SP.NR.
29059

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Doxx-Sol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Et gram indeholder:

Aktivt stof
Doxycyclinhyclat 500 mg (svarende til 433 mg doxycyclin).

Hjælpestoffer
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til anvendelse i drikkevand/mælk (mælkeerstatning).

Gult pulver.
Klar opløsning, når pulveret er opløst i vand.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Kalve (inden den drøvtyggende alder)
Svin
Kyllinger (slagtekyllinger, avlshøns, unghøns)

4.2 Terapeutiske indikationer
Behandling af infektioner i luftvejene og fordøjelseskanalen forårsaget af mikroorganismer, der er følsomme over for doxycyclin.

<u>Kalve (inden den drøvtyggende alder)</u>
- Bronchopneumoni og pleuropneumoni forårsaget af *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Trueperella pyogenes*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma spp.*

Svin
- Atrofisk rhinitis forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*.
- Bronchopneumoni forårsaget af *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* og *Mycoplasma hyorhinis*.
- Pleuropneumoni forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kyllinger (slagtekyllinger, avlshøns, unghøns)
- Luftvejsinfektioner forårsaget af *Mycoplasma spp*., *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* og *Bordetella avium*.
- Enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens* og *Clostridium colinum*.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for tetracycliner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
Bør ikke anvendes til dyr med svært nedsat lever- eller nyrefunktion.
Bør ikke anvendes, når der er konstateret tetracyclinresistens i besætningen/flokken på grund af risikoen for krydsresistens.
Bør ikke anvendes til drøvtyggende kvæg.

4.4 Særlige advarsler

Ingen

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Der er blevet påvist en høj modstandsdygtighed hos E. coli, isoleret fra kyllinger, mod tetracycliner. Der har også været rapporteret resistens over for tetracycliner hos luftvejspatogener fra svin (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) og kalvepatogener (*Pasteurella* spp.) i visse EU-lande.
Anvendelse af lægemidlet bør baseres på identifikation og følsomhedstestning af målpatogener. Hvis dette ikke kan lade sig gøre, bør terapi baseres på epidemiologisk information og viden om målbakteriernes følsomhed på bedriften eller lokalt/regionalt.
Hvis lægemidlet ikke anvendes i overensstemmelse med instruktionerne i SPC'et, kan det øge prævalensen af bakterier, der er modstandsdygtige over for doxycyclin, og det kan reducere behandlingens effektivitet.
Officielle, nationale og regionale antimikrobielle politikker bør tages i betragtning, når lægemidlet anvendes.
Da det er muligt, at målpatogenerne ikke kan udryddes, bør medicineringen kombineres med god håndteringspraksis, som f.eks. god hygiejne, ordentlig udluftning og ingen overbelægning.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Træf foranstaltninger for at undgå produktion af støv, når lægemidlet inkorporeres i vand.
Dette lægemiddel kan forårsage kontaktdermatitis og/eller overfølsomhedsreaktioner ved kontakt med hud eller øjne (pulver og opløsning) eller hvis pulveret inhaleres.
Ved overfølsomhed over for tetracycliner bør kontakt med lægemidlet undgås. Brug tætte handsker (f.eks. gummi eller latex) og en passende støvmaske (f.eks. en engangshalvmaskerespirator, der overholder Europæisk Standard EN 149), når lægemidlet anvendes. Ryg ikke og indtag ikke føde eller drikkevarer under håndtering af lægemidlet. I tilfælde af hud- eller øjenkontakt skylles det berørte område med store mængder rent vand.

Hvis der opstår symptomer på irritation skal der søges læge. Vask hænder og kontamineret hud straks efter håndtering af lægemidlet.

Hvis du udvikler symptomer efter udsættelse, såsom hududslæt, søg da straks læge, og vis denne advarsel til lægen. Hævelse i ansigtet, læberne eller øjnene eller vejrtrækningsproblemer er mere alvorligere symptomer, som kræver øjeblikkelig lægebehandling.

Andre forsigtighedsregler
-

4.6 Bivirkninger

Som for alle tetracycliner, kan der i sjældne tilfælde forekomme allergiske reaktioner og lysfølsomhedsreaktioner. Ved bivirkninger bør behandlingen seponeres.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:
- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke ikke afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternel toksicitet.
På grund af aflejringen af doxycyklin i ungt knoglevæv bør lægemidlets anvendelse begrænses under drægtighed og diegivning.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Må ikke bruges sammen med bakteriedræbende antibiotika som penicilliner og cephalosporiner.
Må ikke administreres sideløbende med foder, der er overbelastet med polyvalente kationer såsom Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+} og Fe^{3+}, da der er mulighed for dannelse af doxycyclin-forbindelser med disse kationer. Må ikke administrers sammen med antacider, kaolin og jernpræparater. Der anbefales et interval mellem administrationen af lægemidlet og administrationen af lægemidler, der indeholder polyvalente kationer på 1-2 timer, da sidstnævnte begrænser optagelsen af doxycyclin.
Doxycyclin øger antikoagulansers virkning

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral administration i mælkeerstatning og/eller drikkevand.

<u>Kalve (inden den drøvtyggende alder)</u>
Til anvendelse i mælkeerstatning.
10 mg doxycyclinhyclat (svarende til 20 mg lægemiddel)/kg legemsvægt/dag, fordelt over 2 administrationer, i 3-5 på hinanden følgende dage.

Svin
Til anvendelse i drikkevand.
10 mg doxycyclinhyclat (svarende til 20 mg lægemiddel)/kg legemsvægt/dag i 3-5 på hinanden følgende dage.

Kyllinger (slagtekyllinger, avlshøns, unghøns)
Til anvendelse i drikkevand.
25 mg doxycyclinhyclat (svarende til 50 mg lægemiddel)/kg legemsvægt/dag i 3-5 på hinanden følgende dage.

Ved dosering gennem drikkevandet skal den præcise daglige mængde produkt beregnes, baseret på den anbefalede dosis og antallet og vægten af de dyr, der skal behandles, i henhold til følgende formel:

$$\frac{\text{mg lægemiddel/kg legemsvægt/dag} \times \text{Gennemsnitlig legemsvægt (kg) af dyr, der skal behandles}}{\text{Gennemsnitlig daglig indtagelse af vand (liter) pr. dyr}} = \text{...mg lægemiddel pr. liter drikkevand}$$

For at sikre en korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt.

Indtagelsen af medicineret vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering kan det være nødvendigt at justere koncentrationen i drikkevandet.
Det anbefales, at benytte vejeudstyr med en passende kalibrering, hvis der anvendes delpakninger. Den daglige mængde skal tilsættes drikkevandet, så al medicin konsumeres inden for 24 timer. Der bør fremstilles friskt medicineret drikkevand én gang i døgnet. Det anbefales at klargøre en koncentreret opløsning - med ikke over 100 gram produkt pr. liter drikkevand - og fortynde denne yderligere til den terapeutiske koncentration, hvis det er nødvendigt. Alternativt kan den koncentrerede opløsning anvendes i et automatisk doseringsanlæg. Vandet bør omrøres indtil lægemidlet er fuldstændig opløst.

Mælkeerstatning: Veterinærlægemidlet skal først opløses i vand, inden mælkepulveret tilsættes. Den medicinerede mælkeerstatning bør anvendes med det samme og bør tilberedes frisk mindst hver 4. time.
Der skal altid være tilstrækkelig adgang til vandforsyningssystemet for de dyr, der skal behandles, for at sikre passende vandindtagelse. Ingen anden kilde til drikkevand bør være tilgængelig i medicingeringsperioden. I slutningen af behandlingsperioden bør vandforsyningen rengøres på passende vis for at undgå, at der optages resterende mængder i subterapeutiske doser.
Opløseligheden af doxycyclin reduceres ved højere pH. Derfor bør lægemidlet ikke anvendes i hårdt alkalisk vand, da der kan komme bundfald, afhængigt af lægemidlets koncentration. Der kan også forekomme forsinket bundfald.

4.10 Overdosering

Hos kalve kan der opstå akut og nogle gange dødelig myokardieskade efter en eller flere doser. Eftersom dette skyldes overdosering, er det vigtigt at opmåle doseringen præcist. Hvis der opstår mistænkte toksiske reaktioner på grund af ekstrem overdosis, bør medicineringen afbrydes, og der bør om nødvendigt igangsættes passende symptomatisk behandling.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning
Kalve (inden den drøvtyggende alder): 7 dage.
Svin: 8 dage.
Kyllinger (slagtekyllinger, avlshøns, unghøns): 5 dage.

Må ikke anvendes til fugle, der lægger æg eller forventes at lægge æg til menneskeføde

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielt middel til systemisk brug, tetracycliner
ATCvet-kode: QJ 01 AA 02.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Doxycyclin er et bredspektret antibiotikum. Det hæmmer bakteriel proteinsyntese intracellulært ved at binde sig til 30-S-underenhederne på ribosomerne. Dette forstyrrer bindingen af aminoacetyl-tRNA til mRNA-ribosomkomplekset og forhindrer kobling af aminosyrer til lange peptidkæder.

Doxycyclin er et bredspektret antibiotikum, der er aktivt mod en lang række grampositive og gramnegative, aerobe og anaerobe mikroorganismer og *mycoplasmata*.

Der har været rapporteret fire resistensmekanismer hos mikroorganismer mod tetracycliner generelt: Nedsat akkumulering af tetracycliner (nedsat permeabilitet af bakteriens cellevæg og aktiv udstrømning), proteinbeskyttelse af det bakterielle ribosom, enzymatisk deaktivering af antibiotikummet og rRNA-mutationer (hvilket hindrer tetracycliner i at binde sig til ribosomet). Tetracyclinresistens erhverves som regel ved hjælp af plasmider eller andre mobile elementer (f.eks. konjugerbare transposoner). Der er også blevet observeret krydsresistens mellem tetracycliner. På grund af større lipidopløselighed og bedre mulighed for passage gennem cellemembraner (sammenlignet med tetracycliner) har doxycyclin stadig en vis effekt mod mikroorganismer, der er blevet resistente over for tetracycliner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Doxycyclin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra tarmen. Tilstedeværelsen af foder i tarmsystemet har ingen indflydelse på den reelle absorption af doxycyclin. Distributionen af doxycyclin og penetrationen af doxycyclin er god i de fleste typer knoglevæv.

Efter absorption metaboliseres tetracyclinerne næsten ikke. I modsætning til andre tetracycliner udskilles doxycyclin hovedsagligt via fæces.

Kalve (inden den drøvtyggende alder)
Efter en dosis på 10 mg pr. kg. pr. dag i 5 dage blev der fundet en eliminationshalveringstid på mellem 15 og 28 timer. Plasmaniveauet af doxycyclin nåede op på et gennemsnit på 2,2 til 2,5 µg/ml.

Svin
Hos svin blev der ikke fundet nogen akkumulering af doxycyclin i plasma efter behandling via drikkevandet. Der blev fundet gennemsnitlige plasmaværdier på 0,44 ± 0,12 µg/ml efter 3 dages medicinering med en gennemsnitsdosis på 10 mg pr. kg.

Kyllinger (slagtekyllinger, avlshøns, unghøns)
Der blev opnået en stabil plasmakoncentration på 2,05 ± 0,47 µg/ml inden for 6 timer fra medicineringens påbegyndelse, som varierede mellem 1,28 og 2,18 µg/ml med en dosis på 25 mg pr. kg på 5 dage.

5.3 Miljømæssige forhold
-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer
Citronsyre, vandfri
Lactosemonohydrat

6.2 Uforligeligheder
Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid
Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 30 måneder.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.
Opbevaringstid efter rekonstituering i drikkevand: 24 timer.
Opbevaringstid efter rekonstituering i mælkeerstatning: 4 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage
Pose fremstillet af polyethylen/aluminium/polyethylen terephtalatlaminat.

Pakningsstørrelser: 1 kg og 5 kg.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald
Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
53423

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
13. februar 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
17. januar 2020

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE
BP