

## **Bilag I**

**Lægemidlets navn, lægemiddelform, styrke, dyrearter,  
indgivelsesveje og ansøger/indehaver af  
markedsføringstilladelse**

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	INN Styrke	Lægemiddelform	Dyreart
	Navn & adresse				
Belgien	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandopløselige pulver	Kalve inden den drøvtyggende alder, svin, ikke-æglæggende fjerkræ
Bulgarien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandopløselige pulver	Kalve, svin, fjerkræ
Danmark	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandopløselige pulver	Svin
Grækenland	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandopløselige pulver	Kyllinger (slagtekyllinger), kalve, svin
Ungarn	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til oral opløsning	Kalve, svin, kyllinger
Litauen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til oral opløsning	Kalve, svin, fjerkræ

Nederlandene	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til administration i drikkevand	Ikke-æglægning kyllinger
Poland	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxy-med 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandopløselige pulver	Kalve, kyllinger, svin
Portugal	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandopløselige pulver	Kvæg (kalve), svin, fugle
Rumænien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLANDENE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vandopløselige pulver	Fjerkræ (må ikke anvendes til dyr, hvis æg anvendes til konsum), kalve, svin

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen**

# Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Doxycyclin 50% WSP og relaterede navne (se bilag I)

## 1. Indledning

Doxycyclin 50% WSP og relaterede navne er et pulver til anvendelse i drikkevand, der indeholder det aktive stof doxycyclinhyclat 500 mg/g. Doxycyclin er et halvsyntetisk antibiotikum af tetracyclintypen. Tetracykliner har et bredt aktivitetsspektrum, som hæmmer Gram-positive og Gram-negative bakterier, *mycoplasmer*, *chlamydiae*, *rickettsier* og visse *protozoer*.

På grund af de divergerende nationale beslutninger truffet af medlemsstaterne vedrørende godkendelse af Doxycyclin 50% WSP og relaterede navne blev sagen indbragt for CVMP i henhold til artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF for at løse divergencer mellem de nationalt godkendte produktresuméer i EU.

De områder, der især er uenighed om i de eksisterende produktresuméer, er:

- Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til;
- Indikationer;
- Doseringer;
- Tilbageholdelsestider.

## 2. Drøftelse af de foreliggende data

### Fjerkræ

Der blev ikke indsendt data for mindste hæmmende koncentration (MIC), som var specifikt relevante for isolater fra målpatogener fra fjerkræ. En farmakokinetisk undersøgelse påviste, at når Doxycyclin 50% WSP blev givet i drikkevandet til slagtekyllinger i en dosis på 25 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt dagligt i 5 dage, opnåedes en steady state-plasmakoncentration doxycyclin på 2 µg/ml efter 6 timer. Data fra Goren, 1983<sup>1</sup>, vedrørende *in vitro*-følsomheden af patogener, der blev isoleret fra fjerkræ mellem 1978 og 1981, viste, at følsomheden af *P. multocida* var >70 %, men at *E. coli* varierede mellem 4 og 34 % i løbet af undersøgelsesperioden. En undersøgelse blev udført af sikkerheden af Doxycyclin 50% WSP givet i doser på 0,25 og 75 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt dagligt i 5 dage. Der sås ingen abnormiteter i sundhedstilstanden.

I to litteraturreferencer blev det rapporteret, at 50 mg doxycyclin pr. liter i drikkevandet i 3-5 dage var effektivt til behandling af vanskelige infektioner med *E. coli* (George, 1977<sup>2</sup>), *E. coli* og *M. gallisepticum* (Migaki, 1977<sup>3</sup>). I en undersøgelse udført af Goren, 1988<sup>4</sup>, med en vanskelig infektion med en stamme af *E. coli* med MIC på 1 µg/ml, blev der påvist en dosisrelevant terapeutisk virkning med moderat til god effekt i de grupper, der fik doxycyclin-doser på 96 til 196 mg/kg kropsvægt dagligt, hvilket gav plasmakoncentrationer på 1,7 til 3,6 µg/ml. Der blev fremlagt en standardfeltundersøgelse efter god klinisk praksis, hvor man undersøgte virkningen af Doxycyclin 50% WSP til behandling af naturligt forekommende udbrud af colibacillose på 5 gårde i Nederlandene i 1998. Dette var en ukontrolleret undersøgelse, og de fjerkræstalder, hvor *E. coli*-

<sup>1</sup> Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

<sup>2</sup> George et al, Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

<sup>3</sup> Migaki et al, Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

<sup>4</sup> Goren et al, Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988)

stammer blev fundet ikke at være følsomme over for doxycyclin i *in vitro*-test, blev udelukket. En dosis på 25 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt dagligt i drikkevandet i 3 dage gav nedsat dødelighed og ophør af kliniske tegn på alle gårde bortset fra én ved behandlingens afslutning. Undersøgelsen fremhævede betydningen af følsomhedstest før behandling med doxycyclin.

Der blev ikke indsendt data vedrørende infektioner med *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* og *Clostridia spp.*

Data fra lægemiddelovervågningen (sammenfatning af periodisk sikkerhedsopdatering (PSUR)) fra anvendelse af lægemidlet hos kyllinger, der dækker de seneste 5 år, er blevet gennemgået under den indbragte sag i henhold til artikel 35 om alle styrker af vandopløselige pulvere og orale opløsninger, som indeholder doxycyclinhyclat indiceret til anvendelse hos fjerkræ, og beregnet til indgivelse via drikkevandet (EMA/V/A/047). Der har ikke været nogen bivirkninger hos kyllinger, herunder rapporter om formodning om manglende forventet virkning, i denne periode.

De tilgængelige restkoncentrationsdata i kyllingekød støtter en tilbageholdelsesperiode på 5 dage, når 25 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt gives dagligt til kyllinger i 5 dage.

Der blev ikke fremlagt data vedrørende andre fjerkræarter end kyllinger.

## Svin

Der blev fremlagt MIC-data fra litteratur vedrørende patogener fra svins luftveje, der var isoleret fra kliniske tilfælde i Nederlandene (Pijpers, 1990<sup>5</sup>). MIC90-værdierne varierede fra 0,03 µg/ml for *Mycoplasma hyopneumoniae* til 0,5 µg/ml for *P. multocida*. I en undersøgelse til bestemmelse af dosis udført af Pijpers, 1990b<sup>6</sup>, blev den profylaktiske effekt af doxycyclin i foderet mod en vanskelig *Actinobacillus pleuropneumoniae* undersøgt. I denne undersøgelse var doxycyclindoser svarende til 16, 7,5 og 3,6 mg/kg kropsvægt dagligt effektive til forebyggelse af sygdom hos henholdsvis 6/6, 5/6 og 1/6 svin. I den gruppe, der blev behandlet med 16 mg doxycyclin/kg kropsvægt dagligt, var plasmaniveauerne mellem 1,28 og 1,83 µg/ml, og oversteg MIC i den vanskelige stamme (1 µg/ml). En undersøgelse af farmakokinetik og restkoncentrationer viste, at med en daglig dosis på 10 mg doxycyclinhydrochlorid/kg kropsvægt, nåede doxycyclin en steady state-koncentration på 0,4 µg/ml inden for 3 dage. Pijpers, 1990, bestemte steady state-koncentrationerne af doxycyclin, efter at det var givet i munden gennem foderet i doser på 7, 13 og 26 mg/kg kropsvægt to gange dagligt. Steady state-plasmaniveauerne for doxycyclin varierede fra 0,37 til 0,89 µg/ml (ved 7 mg/kg kropsvægt), fra 0,7 til 1,14 µg/ml (ved 13 mg/kg kropsvægt) og fra 1,62 til 3,18 µg/ml (ved 26 mg/kg kropsvægt). Selvom dette ikke blev rapporteret af indehaveren af markedsføringstilladelsen, viste information fra ARBAO-II<sup>7</sup>-projektet, der rapporterede om forekomsten af antimikrobiel resistens i de bakterier, der forårsager infektioner hos svin i Den Europæiske Union i perioden 2002-2004, resistensniveauer over for tetracyclin i *Actinobacillus pleuropneumoniae* på mellem 0 og 46,0 % og i *Strep. suis* på mellem 48,0 og 92,0 %. Der var accept af, at dette resistensniveau ikke kunne ekstrapoleres direkte til doxycyclin. I en undersøgelse af sikkerheden af Doxycyclin 50% WSP blev der givet doser på 0, 10, 50 og 150 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt dagligt i 10 dage. Indgivelse af op til 5 x den anbefalede behandlingsdosis var veltolereret.

Ingen kliniske data blev indsendt til støtte for anvendelse af Doxycyclin 50% WSP i behandlingen af atrofisk rhinitis eller bronchopneumoni.

<sup>5</sup> Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990)

<sup>6</sup> Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990)

<sup>7</sup> The ARBAO-II study, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

Ingen data fra feltundersøgelser blev indsendt til støtte for anvendelse af lægemidlet hos svin.

Lægemiddelovervågningsdata (sammenfatning af PSUR) fra anvendelse af lægemidlet hos svin er fremlagt for de seneste 5 år. Der har ikke været nogen bivirkninger hos svin, herunder rapporter om formodning om manglende forventet virkning, i denne periode.

De tilgængelige restkoncentrationsdata i svinekød støtter en tilbageholdelsesperiode på 8 dage, når 10 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt gives dagligt til svin i 5 dage.

## Kalve

Der blev ikke indsendt MIC-data, som var særligt relevante for isolater fra målpatogener fra kalve. En undersøgelse af farmakokinetik og restkoncentrationer viste, at med en daglig dosis på 10 mg doxycyclinhydrochlorid/kg kropsvægt en gang dagligt gennem mælkeerstatning i 5 dage blev C<sub>max</sub> nået inden for 2-3 dage med en gennemsnitsværdi på 2,2 til 2,5 µg/ml. I en undersøgelse udført af Meijer, 1993<sup>8</sup>, hvor umodne kalve i 5 dage fik 5 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt to gange dagligt gennem mælkeerstatning, varierede den efterfølgende plasmakoncentrationen mellem 1,0 og 2,3 µg/ml. Kremer, 1988<sup>9</sup>, og Hartman, 1993<sup>10</sup> & 1994<sup>11</sup>, viste høje resistensniveauer i *Pasteurella spp.*, der var isoleret fra slagtekalve i Nederlandene. En undersøgelse viste, at doxycyclinhyclat 50 % var veltolereret, når det blev givet i den anbefalede dosis på 5 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt to gange dagligt i dobbelt så lang tid (10 dage). Indgivelse af doser på 5 x og 10 x den anbefalede behandlingsdosis var dog ikke veltolereret, idet dyrene udviste anoreksi, diarré og evidens for nyresvigt, hvilket gjorde eutanasi nødvendig.

En sammenfatning af data fra feltundersøgelser (Van Gool, 1986<sup>12</sup>) dokumenterede virkningen af Ronaxan P.S. 5 % (doxycyclinhyclat) blev givet i mælkeerstatning i doser på 10 mg/kg kropsvægt dagligt i 4-6 dage i behandlingen af kalve med pneumoni forårsaget af *Mycoplasma* og *Past. Haemolytica*. Behandlingen blev betragtet som effektiv hos 98 % af de kalve, der blev behandlet med Ronaxon (n=361), sammenlignet med 85 % af de kalve, der blev behandlet med referencelægemidler med antimikrobiel virkning (n=174). En undersøgelse udført af Kuttler, 1978<sup>13</sup>, viste, at doxycyclin var effektivt til at moderere anaplasrose hos splenektomerede kalve, der var inficeret med *Anaplasma marginale*.

Ingen kliniske data eller feltdata er blevet fremlagt til støtte for anvendelse af lægemidlet i behandlingen af pleuropneumoni (*Histophilus somni*) eller bronchopneumoni med *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* eller *Arcanobacterium pyogenes*.

De tilgængelige restkoncentrationsdata i kalvekød støtter en tilbageholdelsesperiode på 7 dage, når 5 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt gives to gange dagligt til kalve i 5 dage.

Lægemiddelovervågningsdata (sammenfatning af PSUR) fra anvendelse af lægemidlet hos kalve blev fremlagt for de seneste 5 år. Der har ikke været nogen bivirkninger hos kalve, inklusive rapporter formodning om manglende forventet virkning, i denne periode.

---

<sup>8</sup> Meijer et al, Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves, Vet. Quart. 15 (1)1 1-5 (1993)

<sup>9</sup> Kremer et al, Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298-1302 (1988)

<sup>10</sup> Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991, Tijdschr. Diergeneeskd., 118 (6), 193-195 (1993)

<sup>11</sup> Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten voor dieren in Nederland in 1992, Tijdschr. Diergeneeskd., 119 (1), 17 (1994)

<sup>12</sup> Gool et al, Caracteristiques pharmacocinetiques et bilan des essais cliniques pour le traitement ou la metaphylaxe des bronchopneumonies infectieuses des veaux par le roxanan, Proc. 14th World Congr. Dis. Cattle, 627-631 (1986)

<sup>13</sup> Kuttler et al, Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

### 3. Benefit/risk-vurdering

#### Benefit-vurdering

##### *Kyllinger*

Da der ikke er fremlagt data for andre fjerkræarter end kyllinger, blev det vedtaget, at dyrearten, som lægemidlet er beregnet til, skal begrænses til "kyllinger" i alle medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt eller afventer godkendelse. I overensstemmelse med den nyligt indbragte sag i henhold til artikel 35 om alle styrker af vandopløselige pulvere og orale opløsninger, som indeholder doxycyclinhyclat indiceret til anvendelse hos fjerkræ og beregnet til indgivelse via drikkevandet (EMA/V/A/047), kan følgende indikationer vedtages:

- Infektioner i luftvejene forårsaget af *Mycoplasma spp*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* og *Bordetella avium*
- Enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens* og *Clostridium colinum*

Der manglede data for nogle indikationer, men på tidspunktet for indbringelsen i henhold til artikel 35 var der ingen dokumentation i forbindelse med formodningen om manglende forventet virkning af doxycyclin-lægemidler hos kyllinger. På grund af de manglende data til støtte for dosisregimen for andre infektioner end colibacilløse, kan det harmoniserede dosisregimen på 25 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt i 3 til 5 dage accepteres for alle indikationer, da dette er i den høje ende af det dosisinterval, der er anvendt tidligere, og det ikke udgør nogen sikkerhedsrisiko.

Restkoncentrationsdata hos kyllinger støtter en tilbageholdelsesperiode på 5 dage, når kyllinger får 25 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt dagligt i 5 dage.

##### *Svin*

Da den dyreart, som lægemidlet er beregnet til, er svin i alle nuværende produktresuméer (bortset fra lægemidlet i Nederlandene), blev det vedtaget, at "svin" kan accepteres som den dyreart, lægemidlet er beregnet til, i den harmoniserede produktinformation. Der har ikke været nogen større forskelle fra medlemsstat til medlemsstat i følgende indikationer:

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

Der blev fremlagt begrænsede data til støtte for anvendelse af lægemidlet til behandling af pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae*, og ingen kliniske data eller feltdata blev fremlagt til støtte for anvendelse af doxycyclin i behandlingen af atrofisk rhinitis eller bronchopneumoni hos svin. Der var ingen tydelig uoverensstemmelse mellem medlemsstaterne i dosisregimenerne af 10 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt i 3 til 5 dage. Selvom de fremlagte data tydede på, at denne dosis muligvis ikke er optimal, og den nyere litteratur dokumenterer resistensudvikling over for tetracykliner i luftvejspatogener hos svin, var der ingen tydelig evidens, som en revision af dosis/indikationerne kan baseres på. Sammenfatningen af PSUR-data gav ikke anledning til betænkeligheder vedrørende sikkerheden eller formodning om manglende forventet virkning ved denne indikation eller dosisvarighed.

Restkoncentrationsdata hos svin understøtter en tilbageholdelsesperiode på 8 dage, når svin får 10 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt dagligt i 5 dage.



## Kalve

Kalve er den dyreart, som lægemidlet er beregnet til, i alle nuværende produktresuméer (bortset fra lægemidlet i Nederlandene). Det blev vedtaget, at den dyreart, som lægemidlet er beregnet til, skulle præciseres til "præ-drøvtyggende kalve" i den harmoniserede produktinformation. Der har ikke været nogen forskelle fra medlemsstat til medlemsstat i følgende indikationer:

- Bronchopneumoni og pleuropneumoni forårsaget af *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma spp.*

Der blev præsenteret nogle feltdata til støtte for anvendelse af lægemidlet i behandlingen af pneumoni forårsaget af *Mycoplasma* og *P. haemolytica* hos kalve, men der var ingen kliniske data eller feltdata til støtte for anvendelse af lægemidlet i behandlingen af pleuropneumoni (*H. somni*) eller bronchopneumoni med *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* eller *A. pyogenes*. Sammenfatningen af PSUR-data gav ikke anledning til betænkeligheder vedrørende sikkerheden eller formodning om manglende forventet virkning ved denne indikation eller dosisvarighed. Alle faktorer taget i betragtning var der ikke tilstrækkelig dokumentation for at ændre doseringen eller regimenet.

Restkoncentrationsdata hos kalve støtter en tilbageholdelsesperiode på 7 dage, når kalve får 5 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt to gange dagligt i 5 dage.

## Risikovurdering

Doxycyclin er opført som et "yderst vigtigt antimikrobielt middel" til mennesker, og af "kritisk betydning" til veterinær brug i henhold til WHO-kriterierne, 2007. I medicin til mennesker er doxycyclin det første valg til behandling af akut trakeobronkitis, akut bronkitis og akut bronkiolitis forårsaget af primære bakterieinfektioner (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) og bakterielle superinfektioner (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). Fødebåren, direkte såvel som miljømæssig overførsel af resistente mikroorganismer (resistente determinanter) må anses for at udgøre en risiko i forbindelse med brugen af lægemidlet, til trods for at kvantificering af overførslen af zoonotiske midler og horisontal overførsel af resistensgener mellem humane og animalske bakterier er uhyre vanskelig *in vivo* (F. J. Angulo et al., 2004)<sup>14</sup>. På tidspunktet for indbringelsen i henhold til artikel 35 af vandopløselige pulvere og orale opløsninger, som indeholder doxycyclinhyclat, blev det identificeret, at der forelå en høj resistensrate for *E. coli*, isoleret fra kyllinger, over for tetracykliner (De Jong et al, 2009)<sup>15</sup>. Der er ligeledes dokumenteret høje resistensniveauer over for tetracyclin i luftvejspatogener hos svin (ARBAO-II-undersøgelsen, 2008)<sup>16</sup>. En tilstrækkelig definition af indikationerne, der giver brugerne af lægemidlet tydelig information om den forventede virkning, samt tilstrækkelige dosisangivelser til indikationerne er påkrævede for at sikre en effektiv og sikker brug af lægemidlet i felten.

Da de data for kalve, der er fremlagt i dossieret til støtte for kliniske data, vedrører præ-drøvtyggende kalve med en ubestemt udvikling af vommen i nogle af de undersøgelser, der blev fremlagt i dossieret, og i betragtning af ændringerne i de vigtigste farmakokinetiske parametre efter IV-indgivelse hos ikke-drøvtyggende i forhold til drøvtyggende kalve, og at der ikke er nogen klar sikkerhedsmargin, der kunne gøre det muligt at gennemgå den daglige dosis til kalve, skal den dyreart, som lægemidlet er beregnet til, tydeligt angives som præ-drøvtyggende kalve.

<sup>14</sup> F. J. Angulo et al., Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance, J. Vet. Med. 51: 374 – 379

<sup>15</sup> De Jong et al.: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals. J Antimicrob. Chemotherapy 63, 733-744, 2009

<sup>16</sup> The ARBAO-II study, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

Der er ikke nogen forslag om ændringer i dosisregimenet til kyllinger, svin eller kalve, og derfor vil eksponeringen af miljøet for doxycyclin ikke øges. Anvendelsen af lægemidlet som foreslået forventes ikke at udgøre en miljørisiko.

### **Foranstaltninger til risikostyring eller afhjælpning af risikoen**

De forholdsregler, der anbefales af CVMP til begrænsning af udviklingen af resistens, som fulgte af indbringelsen i henhold til artikel 35, er blevet medtaget i punkt 4.5 i produktresuméet. Disse advarsler er blevet udvidet til at tage højde for resistens over for tetracykliner, som er blevet fundet i isolater fra svin og kalve. Der er føjet yderligere information til produktresuméet vedrørende resistensmekanismer over for tetracykliner generelt.

For at bidrage til at sikre en optimal biotilgængelighed i felten er der medtaget en advarsel i produktresuméets punkt 4.8 vedrørende doxycyclins potentiale til at kelere kationer.

Når kyllinger får en dosis på 25 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt dagligt i 5 dage, svin får 10 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt dagligt i 5 dage, og kalve får 5 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt to gange dagligt i 5 dage, vil en tilbageholdelsesperiode på henholdsvis 5, 8 og 7 dage garantere forbrugersikkerheden.

For at sikre, at lægemidlet kun anvendes hos spædekalve, før drøvtygningen er udviklet, er de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, opdateret, så der står "præ-drøvtyggende kalve".

### **Evaluering af benefit/risk-forholdet**

Det fremgår klart, at der foreligger meget begrænsede videnskabelige data til støtte for mange af de foreslåede indikationer for brug af lægemidlet, men det kan dog anses for at være "almindeligt anvendt".

Desuden har ingen dokumentation fra lægemiddelovervågningen påvist alvorlig risiko i forbindelse med de aktuelle doseringsregimener for kyllinger, svin, eller præ-drøvtyggende kalve, og de kan som sådan bibeholdes.

På baggrund af svaghederne i de eksisterende data er indikationerne gjort mere præcise, og produktresuméernes advarsler og vejledninger med hensyn til antimikrobiel resistens er blevet styrket.

Endelig konklusion med hensyn til benefit-forholdet: Risikoforholdet for brugen af lægemidlet er fortsat positiv.

## **Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel**

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP var af den opfattelse, at formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen;
- CVMP vurderede produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået, og tog alle de samlede indsendte data i betragtning;

anbefalede CVMP ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Doxycyclin 50% WSP og relaterede navne (*se bilag I*).

## **Bilag III**

### **Produktresumé og indre emballage**

## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

*Udfyldes nationalt*

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Per gram:

Aktivt stof:

Doxycyklin hyclat: 500 mg  
(svarer til 433 mg doxycyklin)

Hjælpestof:

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning.

Let gulligt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kalve inden den drøvtyggende alder, svin, kyllinger.

### 4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Behandling af infektioner i luftvejene og fordøjelseskanalen forårsaget af mikroorganismer, der er følsomme over for doxycyklin.

*Kalve inden den drøvtyggende alder:*

- Bronkopneumoni og pleuropneumoni forårsaget af *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma spp.*

*Svin:*

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

*Kyllinger:*

- Infektioner i luftvejene 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 tetracykliner eller et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med svært nedsat lever- eller nyrefunktion.

#### **4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til**

Ingen.

#### **4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### **Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr**

På grund af bakteriers varierende følsomhed (tidsmæssigt, geografisk) over for doxycyklin anbefales det kraftigt at udføre bakteriologisk prøvetagning og følsomhedstestning af mikroorganismer fra syge dyr på gården.

Der er blevet påvist en høj modstandsdygtighed hos *E. coli*, isoleret fra kyllinger, mod tetracykliner. Derfor bør veterinærlægemidlet kun anvendes til behandling af infektioner, som er forårsaget af *E. coli*, efter der er blevet foretaget en følsomhedstest. Der har også været rapporteret resistens over for tetracykliner hos luftvejspatogener fra svin (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) og kalvepatogener (*Pasteurella spp*) i visse EU-lande.

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, som indgiver lægemidlet til dyr**

Ved håndtering af veterinærlægemidlet skal hudkontakt og indånding undgås for at tage højde for risikoen for sensibilisering og kontakteksem. Bær handsker og støvmaske til dette formål.

#### **4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)**

Ingen kendte.

#### **4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning**

Drægtighed og laktation:

På grund af aflejringen af doxycyklin i ungt knoglevæv bør produktets anvendelse begrænses under drægtighed og laktation.

#### **4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Må ikke bruges sammen med bakteriedræbende antibiotika som penicilliner og cefalosporiner. Tetracykliner kan danne chelater med kationer (f.eks. Mg, Mn, Fe og Al), hvilket kan føre til nedsat biotillgængelighed.

#### **4.9 Dosering og indgivelsesvej**

Skal indtages oralt gennem mælkeerstatningen og/eller drikkevandet.

Kalve inden den drøvtyggende alder: 10 mg doxycyklin hyclat pr. kg legemsvægt pr. dag, svarende til 20 mg produkt pr. kg legemsvægt, 3-5 dage i træk fordelt på 2 doseringer.

Svin: 10 mg doxycyklin hyclat pr. kg legemsvægt pr. dag, svarende til 20 mg produkt pr. kg legemsvægt, 3-5 dage i træk.

Kyllinger: 25 mg doxycyklin hyclat pr. kg legemsvægt pr. dag, svarende til 50 mg produkt pr. kg legemsvægt, 3-5 dage i træk.

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:

$$\frac{\text{mg produkt pr. kg legemsvægt} \quad \times \quad \text{Gennemsnitlig legemsvægt} \quad = \dots \text{ mg produkt pr. liter}}{\text{pr. dag} \quad \quad \quad \text{(kg) af dyr, der skal} \quad \quad \quad \text{drikkevand}} \\ \text{behandles} \\ \text{Gennemsnitlig dagligt vandforbrug (liter) pr. dyr}$$

For at sikre en korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt. Optagelsen af det medicinerede vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering kan det være nødvendigt at justere koncentrationen i drikkevandet. Det anbefales at bruge behørigt kalibreret vejestyr, hvis der anvendes delpakker. Den daglige mængde skal tilsættes drikkevandet, så al medicinen er optaget inden for 24 timer. Der bør fremstilles friskt medicineret drikkevand én gang i døgnet. Det anbefales at klargøre en koncentreret opløsning - med ca. 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 proportionelt doseringssystem. Den medicinerede mælkeerstatning skal anvendes med det samme.

#### 4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Hos kalve kan der opstå akut og nogle gange dødelig myokardieskade efter en eller flere doser. Eftersom dette primært skyldes overdosering, er det vigtigt at opmåle doseringen præcist.

#### 4.11 Tilbageholdelsestid

Kød og indvolde:  
 Kalve inden den drøvtyggende alder: 7 dage  
 Svin: 8 dage  
 Kyllinger: 5 dage

Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.  
 Må ikke anvendes til lakterende dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielt middel til systemisk brug, tetracykliner  
 ATCvet-kode: QJ01AA02

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Doxycyklin 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-ribosomkompleksets receptor og forhindrer kobling af aminosyrer til lange peptidkæder. Doxycyklin hæmmer bakterier, mycoplasma, klamydia, rickettsia og visse protozoer.

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

## **5.2 Farmakokinetiske oplysninger**

Doxycyklin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra tarmen. Tilstedeværelsen af mad i tarmsystemet har ingen indflydelse på den reelle absorption af doxycyklin. Distributionen af doxycyklin og penetrationen af doxycyklin er god i de fleste typer knoglevæv. Efter absorptionen metaboliseres tetracyklinerne næsten ikke. I modsætning til andre tetracykliner udskilles doxycyklin hovedsagligt via afføring.

### *Kalve*

Efter en dosis på 10 mg pr. kg. pr. dag i 5 dage blev der fundet en eliminationshalveringstid på mellem 15 og 28 timer. Doxycyklinplasmaniveauet nåede op på et gennemsnit på 2,2 til 2,5 µg/ml.

### *Svin*

Hos svin blev der ikke fundet nogen akkumulering af doxycyklin i plasma efter behandling via drikkevandet. Der blev fundet en gennemsnitlig plasmaværdi på  $0,44 \pm 0,12$  µg/ml efter 3 dages medicinerings med en gennemsnitsdosis på 10 mg pr. kg.

### *Fjerkræ*

Der blev opnået en stabil plasmakoncentration på  $2,05 \pm 0,47$  µg/ml inden for 6 timer fra medicineringsens påbegyndelse, som varierede mellem 1,28 og 2,18 µg/ml med en dosis på 25 mg pr. kg på 5 dage.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

Citronsyre  
Laktose

### **6.2 Væsentlige 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: 36 måneder.  
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.  
Opbevaringstid efter rekonstituering i drikkevand: 24 timer.  
Opbevaringstid efter rekonstituering i mælkeerstatning: brug med det samme.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 25 °C.  
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.  
Beskyttes mod frost.

### **6.5 Den indre emballagens art og indhold**

Hvis polypropylenbeholder med 1000 g dækket med et lavdensitetspolyetylenlåg.

**6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne**

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de nationale krav.

**7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Holland  
[research@dopharma.com](mailto:research@dopharma.com)

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

*Udfyldes nationalt – skal udfyldes*

**9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

*Udfyldes nationalt – skal udfyldes*

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

*Udfyldes nationalt – skal udfyldes*

**FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG**

Ikke relevant.



## **ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****PP-beholder****1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN***Udfyldes nationalt – skal udfyldes***2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER**

Doxycyklin hyclat 500 mg/g  
(svarer til 433 mg/g doxycyklin)

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til oral opløsning.

**4. PAKNINGSSTØRRELSE**

1 kg.

**5. DYREARTER**

Kalve inden den drøvtyggende alder, svin og kyllinger.

**6. INDIKATIONER**

Behandling af infektioner i luftvejene og fordøjelseskanalen forårsaget af mikroorganismer, der er følsomme over for doxycyklin.

Kalve inden den drøvtyggende alder:

- Bronkopneumoni og pleuropneumoni forårsaget af *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma spp.*

Svin:

- Atrofisk rhinitis forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*

- Bronkopneumoni forårsaget af *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* og *Mycoplasma hyorhinis*

- Pleuropneumoni forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kyllinger:

- Infektioner i luftvejene forårsaget af *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* og *Bordetella avium*

- Enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens* og *Clostridium colinum*.

**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Oral anvendelse efter opløsning i drikkevand/mælkeerstatning.

Læs indlægssedlen inden brug.

## **8. TILBAGEHOLDELSESTID**

Kød og indvolde:

Kalve inden den drøvtyggende alder: 7 dage

Svin: 8 dage

Kyllinger: 5 dage

Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til lakterende dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

## **9. SÆRLIGE ADVARSLER**

*Læs indlægssedlen inden brug.*

## **10. UDLØBSDATO**

Udløbsdato <<EXP month/year>>

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Opbevaringstid efter rekonstituering i drikkevand: 24 timer.

Opbevaringstid efter rekonstituering i mælkeerstatning: brug med det samme.

Efter åbning anvendes inden:

## **11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares under 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Beskyttes mod frost.

## **12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de nationale krav.

## **13. TEKSTEN "KUN TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Kun til dyr - må kun udleveres efter veterinærrecept.

## **14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"**

Opbevares utilgængeligt for børn.

## **15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Holland

**16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

*Udfyldes nationalt*

**17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch <<partijnummer>>

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDEL

### 1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Holland

Fremstiller af batchfrigivelse:

Dopharma B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Holland

### 2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

*Udfyldes nationalt – skal udfyldes*

### 3. ANGIVELSE AF DET AKTIVE STOF OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Aktivt stof:

Doxycyklin hyclat 500 mg/g  
(svarer til 433 mg/g doxycyklin)

Let gulligt pulver.

### 4. INDIKATIONER

Behandling af infektioner i luftvejene og fordøjelseskanalen forårsaget af mikroorganismer, der er følsomme over for doxycyklin.

Kalve inden den drøvtyggende alder:

- Bronkopneumoni og pleuropneumoni forårsaget af *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma spp.*

Svin:

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

Kyllinger:

- Infektioner i luftvejene forårsaget af *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* og *Bordetella avium*  
- Enteritis forårsaget af *Clostridium perfringens* og *Clostridium colinum*.

### 5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for tetracykliner eller et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med svært nedsat lever- eller nyrefunktion.

## 6. BIVIRKNINGER

Ingen kendte.

Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

## 7. DYREARTER

Kalve inden den drøvtyggende alder, svin, kyllinger.

## 8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJE

Kalve inden den drøvtyggende alder: 10 mg doxycyklin hyclat pr. kg legemsvægt pr. dag, svarende til 20 mg produkt pr. kg legemsvægt, 3-5 dage i træk fordelt på 2 doseringer.

Svin: 10 mg doxycyklin hyclat pr. kg legemsvægt pr. dag, svarende til 20 mg produkt pr. kg legemsvægt, 3-5 dage i træk.

Kyllinger: 25 mg doxycyklin hyclat pr. kg legemsvægt pr. dag, svarende til 50 mg produkt pr. kg legemsvægt, 3-5 dage i træk.

Skal indtages oralt gennem mælkeerstatningen og/eller drikkevandet.

## 9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

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:

$$\frac{\text{mg produkt pr. kg legemsvægt pr. dag} \times \text{Gennemsnitlig legemsvægt (kg) af dyr, der skal behandles}}{\text{Gennemsnitlig dagligt vandforbrug (liter) pr. dyr}} = \dots \text{ mg produkt pr. liter drikkevand}$$

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

Optagelsen af det medicinerede vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering kan det være nødvendigt at justere koncentrationen i drikkevandet.

Det anbefales at bruge behørigt kalibreret vejestyr, hvis der anvendes delpakker. Den daglige mængde skal tilsættes drikkevandet, så al medicinen er optaget inden for 24 timer. Der bør fremstilles friskt medicineret drikkevand én gang i døgnet. Det anbefales at klargøre en koncentreret opløsning - med ca. 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 proportionelt doseringssystem.

Den medicinerede mælkeerstatning skal anvendes med det samme.

## 10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kød og indvolde:

Kalve inden den drøvtyggende alder: 7 dage  
Svin: 8 dage  
Kyllinger: 5 dage

Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.  
Må ikke anvendes til lakterende dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

## 11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares under 25 °C.  
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.  
Beskyttes mod frost.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 3 måneder.  
Opbevaringstid efter rekonstituering i drikkevand: 24 timer.  
Opbevaringstid efter rekonstituering i mælkeerstatning: brug med det samme.

## 12. SÆRLIGE ADVARSLER

### Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

På grund af bakteriers varierende følsomhed (tidsmæssigt, geografisk) over for doxycyklin anbefales det kraftigt at udføre bakteriologisk prøvetagning og følsomhedstestning af mikroorganismer fra syge dyr på gården.

Der er blevet påvist en høj modstandsdygtighed hos *E. coli*, isoleret fra kyllinger, mod tetracykliner. Derfor bør produktet kun anvendes til behandling af infektioner, som er forårsaget af *E. coli*, efter der er blevet foretaget en følsomhedstest. Der har også været rapporteret resistens over for tetracykliner hos luftvejspatogener fra svin (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) og kalvepatogener (*Pasteurella spp*) i visse EU-lande.

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.

### Advarsler til brugere

Ved håndtering af produktet skal hudkontakt og indånding undgås for at tage højde for risikoen for sensibilisering og kontakteksem. Bær handsker og støvmaske til dette formål.

### Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

På grund af aflejringen af doxycyklin i ungt knoglevæv bør produktets anvendelse begrænses under drægtighed og laktation.

### Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Må ikke bruges sammen med bakteriedræbende antibiotika som penicilliner og cefalosporiner. Tetracykliner kan danne chelater med kationer (f.eks. Mg, Mn, Fe og Al), hvilket kan føre til nedsat biotillgængelighed.

### Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift)

Hos kalve kan der opstå akut og nogle gange dødelig skade på hjertet efter en eller flere doser. Eftersom dette primært skyldes overdosering, er det vigtigt at opmåle doseringen præcist.



**13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de nationale krav.

**14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN**

*Udfyldes nationalt – skal udfyldes*

**15. ANDRE OPLYSNINGER**

*Udfyldes nationalt - udfyldes*