

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelform, styrker, dyreart, indgivelsesvej og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaten

Medlemsstat/EEA	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	INN & Styrke	Lægemiddel-form	Dyrearter
Østrig	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Østrig	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Belgien	Eurovet N.V. Poorthoevestraat 4, 3 550 Heusen-Zolder Belgien	Soludox 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin Kyllinger
Tjekkiet	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Danmark	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Estland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber sigadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin

Medlemsstat/EEA	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	INN & Styrke	Lægemiddel-form	Dyrearter
Estland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber kanadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Finland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Finland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi kanoille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Frankrig	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour poulets	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Frankrig	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcs.	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Tyskland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger

Medlemsstat/EEA	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	INN & Styrke	Lægemiddel-form	Dyrearter
Tyskland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Grækenland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g κόκκις για χρήση στο πόσιμο νερό για όρνιθες	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Ungarn	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50% pulvis A.U.V.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Italien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per suini	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Italien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per polli.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Letland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Letland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vistām	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger

Medlemsstat/EEA	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	INN & Styrke	Lægemiddel-form	Dyrearter
Litauen	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 500 mg/g, geriamieji milteliai,	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin and Kyllinger
The Netherlands	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXY ORT 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin and non-egg laying Kyllinger.
Nederlandene	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXYFAR 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin and non-egg laying Kyllinger.
Nederlandene	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 50%, poeder voor toediening via het drinkwater aan varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin and non-egg laying Kyllinger.
Nederlandene	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg per gram voor gebruik in drinkwater voor kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Polen	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50%; 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla swiń i kur	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin, Kyllinger (non-egg laying)

Medlemsstat/EEA	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	INN & Styrke	Lægemiddel-form	Dyrearter
Slovakia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášok pre užívanie s pitnou vodou pre ošípané	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Spanien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Spanien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para pollos.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Det Forenede Kongerige	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, Water Soluble Powder for Svin	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin
Det Forenede Kongerige	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for Kyllinger	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Kyllinger
Det Forenede Kongerige	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for Svin	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver til brug i drikkevand	Svin

Bilag II

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

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

1. Indledning

Doxyfar 50% 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. Tetracycliner har et bredt aktivitetsspektrum, som hæmmer Gram-positive og Gram-negative bakterier, *mycoplasmer*, *chlamydiae*, *rickettsier* og visse *protozoer*. Doxycyclin er bakteriostatisk og virker ved at hæmme proteinsyntesen intracellulært ved at binde sig til 30-S-subuniten i bakterieribosomet.

På grund af de divergerende nationale beslutninger truffet af medlemsstaterne vedrørende godkendelse af Doxyfar 50% og relaterede navne blev sagen indbragt for CVMP i henhold til artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF for at løse divergenser 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;
- Dosering;
- Tilbageholdelsestid.

Det blev bemærket, at der ikke er blevet truffet nogen "virkeligt" divergerende beslutninger af medlemsstaterne vedrørende de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til (kyllinger og svin), eftersom indehaveren af markedsføringstilladelsens beslutning om medtagelse/udelukkelse af kyllinger og/eller svin som dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, var baseret på kommercielle begrundelser, og dataene til støtte for ansøgningerne var de samme.

2. Drøftelse af de foreliggende data

Kyllinger

Der var tidligere blevet fremsendt data som en del af 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). Til behandling af *P. multocida* blev en dosering på 10 mg/kg kropsvægt i 4 eller 5 dage vedtaget. For *O. rhinotracheale* kunne der ikke bekræftes nogen terapeutisk dosis. Derudover fremsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen periodiske sikkerhedsopdateringsdata (PSUR), som viste, at der ikke var blevet rapporteret nogen bivirkninger hos kyllinger, herunder formodning om manglende forventet virkning, i de seneste 5 år i Den Europæiske Union. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde overbevisende argumenter for, at der i felten let kunne opnås en differentiering mellem *Pasteurellosis* og *O. rhinotracheale* hos fjerkræ. På baggrund af veldokumenteret brug, og i mangel af data om formodning om manglende forventet virkning, blev doseringen for infektioner forårsaget af *P. multocida* på 10 mg doxycyclinhyclat pr. kg kropsvægt i 3 til 4 på hinanden følgende dage og for infektioner forårsaget af *O. rhinotracheale* på 20 mg doxycyclinhyclat pr. kg kropsvægt i 3 til 4 på hinanden følgende dage anset for at være acceptable.

Restkoncentrationsdataene for kyllingekød for begge doseringer (10 mg doxycyclinhyclat pr. kg kropsvægt pr. dag i 4 dage og 20 mg doxycyclinhyclat pr. kg kropsvægt pr. dag i 4 dage) blev fremsendt. En tilbageholdelsestid for kyllingekød på 3 dage efter en dosis på 10 mg doxycyclinhyclat

pr. kg kropsvægt pr. dag i 4 dage blev anset for at være acceptabel. Desuden blev en tilbageholdelsestid for kyllingekød på 12 dage efter en dosis på 20 mg doxycyclinhyclat pr. kg kropsvægt pr. dag i 4 dage anset for at være acceptabel.

Svin

Der var ikke nogen tydelig uoverensstemmelse mellem medlemsstaterne i doseringen til brug af lægemidlet hos svin.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt bevis for, at baseline farmakokinetik for doxycyclin indgivet oralt til svin i en dosis på 12,5 mg/kg kropsvægt vil føre til plasmaniveauer på 0,71 – 1,14 µg/ml (Pijpers et al (1991)¹. Desuden har indehaveren af markedsføringstilladelsen også fremlagt bevis (Bousquet *et al.* 1998)²for, at doxycyclin vil blive koncentreret i sekreter fra næsen, og at hvis det indgives ved doseringer mellem 11,8 og 13,3 mg/kg kropsvægt i 1 time om dagen, opnås der koncentrationer på mellem 0,7 og 1 µg/ml i lungerne, og der opnås nasale koncentrationer på 1,7 +/- 0,4 µg/ml. Hvis det samme foder er til rådighed *ad libitum* i løbet af hele dagen, stiger lungekoncentrationen til 2,9 +/- 0,6 µg/ml. Bousquet *et al.* 1997³ leverer dokumentation for mindste hæmmende koncentrationer (MIC'er) af doxycyclin mod: *P. multocida* på 0,13 – 2,0 µg/ml (55 stammer), *A. pleuropneumoniae* 0,25 – 2,0 µg/ml (59 stammer), *M. hyopneumoniae* 0,016 - 2 µg/ml (26 stammer). Det er værd at bemærke, at der ikke blev observeret nogen krydsresistens mellem oxytetracyclin og doxycyclin. Ud fra disse data kan det forudsiges, at doxycyclinkoncentrationerne vil overstige MIC i målvævet for de fleste af de navngivne patogener hos svin.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at fremsende data til støtte for de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, og indikationer for svin. Som svar herpå fremsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen PSUR-data, der dækker de seneste 5 år. Der har ikke været nogen rapporter om bivirkninger hos svin, herunder formodning om manglende forventet virkning, i løbet af de sidste 5 år.

Restkoncentrationsdataene for svinekød blev indsendt, og disse understøttede en tilbageholdelsestid på 4 dage, når svin indgives 12,5 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt/dag i op til 8 dage.

3. Benefit/risk-vurdering

Benefit-vurdering

Kyllinger

Der er ikke blevet fremsendt data for kyllinger, men indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte som støtte 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).

Det blev vedtaget, at de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, burde harmoniseres i alle medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt eller afventer godkendelse, og i overensstemmelse med den nylige harmonisering i henhold til artikel 35 som "kyllinger (slagtekyllinger, unghøns, avlshøns)" blev følgende indikationer for Doxyfar 50% og relaterede navne vedtaget:

- Kyllinger (slagtekyllinger, unghøns, avlshøns): Når der er klinisk sygdom i flokken, for at nedbringe dødelighed, morbiditet og kliniske tegn, og for at nedbringe læsioner på grund af

¹ Pijpers, A. et al. (1991), Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline, and monocyline in pigs after oral administration in feed. J. Amer. Sci. 69, 4512-4522

² Bousquet et al. 1998, Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed Vet.Res. 29 , 475-485

³ Bousquet E., Morvan H., Aitken I., Morgan J.H.(1997), Comparative in vitro activity of doxycycline and oxytetracycline against porcine respiratory pathogens, Veterinary Record, July 12, 141(2), p. 37-40

Pasteurella multocida eller for at nedbringe morbiditet og læsioner ved luftvejsinfektioner forårsaget af *O. rhinotracheale*.

På tidspunktet for indbringelsen i henhold til artikel 35 var der ingen dokumentation i forbindelse med formodning om manglende forventet virkning af doxycyclin-lægemidler hos kyllinger. Der blev fremlagt data til støtte for en indikation for *P. multocida* med en dosis på 10 mg doxycyclinhyclat pr. kg kropsvægt pr. dag. Data med hensyn til indikationen for *O. Rhinotracheale* var ikke fyldestgørende, men det blev konkluderet, at på baggrund af en veldokumenteret brug, og eftersom der ikke har været nogen rapporter om bivirkninger, herunder formodning om manglende forventet virkning, kunne den aktuelle dosering betragtes som sikker og effektiv.

Følgende anbefalede dosis for Doxyfar 50% og relaterede navne blev vedtaget:

- Kyllinger (slagtekyllinger, unghøns, avlshøns): 10 mg doxycyclinhyclat pr. kg kropsvægt pr. dag i 3 til 4 dage til behandling af infektioner forårsaget af *P. multocida*, og 20 mg doxycyclinhyclat pr. kg kropsvægt pr. dag i 3 til 4 dage til behandling af infektioner forårsaget af *O. rhinotracheale*.

Restkoncentrationsdata for kyllinger understøtter en tilbageholdelsestid på 3 dage, når kyllinger indgives 10 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt/dag i 4 dage.

Restkoncentrationsdata hos kyllinger understøtter en tilbageholdelsestid på 12 dage, når kyllinger indgives 20 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt/dag i 4 dage.

Svin

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte en række litteraturreferencer, som understøttede den forudsigelse, at når doxycyclin indgives med den foreslåede dosishastighed, vil koncentrationen i de relevante væv overstige MIC, hvad angår de fleste målpatogener. Der blev ikke fremsendt yderligere data fra kliniske undersøgelser eller feltundersøgelser.

Publicerede data vedrørende eksisterende resistensniveauer over for doxycyclin hos målpatogener blev også fremsendt. Størstedelen af de anførte data var relateret til tetracyclinresistens i almindelighed, og det blev bemærket, at resistens over for specifikt doxycyclin var mindre hyppigt dokumenteret. Der har ikke været nogen data, der viste stigende resistensniveauer, og relevansen af krydsresistens mellem doxycyclin og ældre tetracycliner blev ligeledes diskuteret, men igen var dataene utilstrækkelige til, at der kunne opnås klare konklusioner.

Der har ikke været nogen rapporter om bivirkninger, herunder formodning om manglende forventet virkning, af lægemidlet hos svin i de periodiske sikkerhedsopdateringsdata, der dækker perioden for de seneste 5 år. Doxycyclinhyclat kan anses for at nyde "almindeligt anerkendt anvendelse".

Følgende indikationer for Doxyfar 50% og relaterede navne blev vedtaget:

- Svin: Til behandling af de kliniske tegn forbundet med porcin luftvejs sygdom forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*, som er påvirkelige af doxycyclin.

Følgende anbefalede dosis for Doxyfar 50% og relaterede navne blev vedtaget:

- Svin: 12,5 mg doxycyclinhyclat (25 mg lægemiddel) pr. kg kropsvægt pr. dag i 4 på hinanden følgende dage. Hvis der ikke ses nogen forbedring i de kliniske tegn inden for dette tidsrum, bør diagnosen revurderes, og behandlingen ændres. I tilfælde af alvorlige infektioner kan medicineringsperioden forlænges i højst 8 på hinanden følgende dage efter den behandlende dyrlæges skøn.

Restkoncentrationsdata hos svin understøtter en tilbageholdelsestid på 4 dage, når svin indgives 12,5 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt/dag i op til 8 dage.

Risikovurdering

Doxycyclin er opført som et "yderst vigtigt antimikrobielt middel" til mennesker og er 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)⁴. 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 tetracycliner (De Jong et al, 2009)⁵. Der er dokumenteret høje resistensniveauer over for tetracyclin i luftvejspatogener hos svin (ARBAO-II study, 2008)⁶. Selvom resistens over for de sidstnævnte patogener muligvis har mindre betydning for folkesundheden, er det nødvendigt med et passende doseringsregime, som begrænser udviklingen af resistens, for at beskytte dyrs sundhed.

Under håndteringen af doseringen har indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke drøftet farmakodynamik og farmakokinetik i forhold til en parameter, som vil begrænse udviklingen af resistens. Det accepteres dog, at resistensniveauer over for tetracyclin rapporteret i litteraturen ikke direkte kan ekstrapoleres til doxycyclin, og at doxycyclins højere fedtopløselighed måske forklarer, hvorfor organismernes *in vitro*-følsomhed er blevet opretholdt trods den begyndende resistens over for tetracyclin. Manglen på et epidemiologisk baseret overvågningsprogram og standardiseret metodologi til følsomhedstestning komplicerer fortolkningen af rapporterne. Da der desuden ikke foreligger nogen uønskede lægemiddelovervågningsdata, der indikerer formodning om manglende forventet virkning, vurderes det, at revision af dosisrate og doseringsregimen ikke er berettiget.

Der er ikke nogen ændringer i den foreslåede dosering for hverken kyllinger eller svin, derfor vil der ikke være nogen øget eksponering af miljøet for doxycyclin.

Foranstaltninger til risikostyring eller -afhjælpning

De forholdsregler til begrænsning af udviklingen af resistens, som blev anbefalet af CVMP under 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 tetracycliner, som er blevet fundet i isolater fra svin. Der er tilføjet yderligere information til produktresuméet vedrørende resistensmekanismer over for tetracycliner generelt.

De fremsendte restkoncentrationsdata for kyllinger muliggjorde fastsættelse af tilbageholdelsestider for kyllinger. En tilbageholdelsestid for kyllingekød på 3 dage, når kyllingerne behandles med 10 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt/dag i 4 dage, og en tilbageholdelsestid på 12 dage, når kyllingerne behandles med 20 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt/dag i 4 dage kan accepteres.

Når svin indgives 12,5 mg doxycyclinhyclat/kg kropsvægt/dag i 8 dage, vil en tilbageholdelsestid på 4 dage garantere forbrugersikkerheden.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

⁴F. 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

⁵ 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

⁶The 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)

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

Desuden har ingen dokumentation fra lægemiddelovervågning påvist alvorlig risiko i forbindelse med de aktuelle doseringer for kyllinger eller svin, og de kan som sådan bibeholdes.

Generelle advarsler og råd i forbindelse med antimikrobiel resistens er blevet styrket.

Den endelige konklusion vedrørende benefit/risk-forholdet 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;

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

Bilag III

Produktresumé, etikettering, indlægsseddel

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Soludox 500 mg/g pulver til brug i drikkevand til svin og kyllinger.

Soludox 433 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens (France only)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 gram pulver indeholder:

Aktivt stof:

Doxycyclinhyclat 500 mg, svarende til 433 mg doxycyclin.

FR: Doxycycline 433 mg, corresponding to 500 mg doxycycline hyclate

Hjælpestoffer:

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til brug i drikkevand.

Gult, krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin og kyllinger (slagtekyllinger, unghøns, avlshøns).

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

Svin: Til behandling af de kliniske symptomer i forbindelse med luftvejsinfektioner hos svin forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*, der er følsomme over for doxycyclin.

Kyllinger: Benyttes i flokke med klinisk sygdom til reduktion af mortalitet, morbiditet og kliniske symptomer samt til reduktion af læsioner på grund af pasteurellose forårsaget af *Pasteurella multocida* eller til at reducere morbiditet og læsioner i tilfælde af luftvejsinfektioner forårsaget af *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne. Må ikke anvendes til dyr med nedsat leverfunktion.

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 bakteriernes forventelige varierende følsomhed (tidsmæssig, geografisk) over for doxycyclin, hvor særligt *A. pleuropneumoniae* og *O. rhinotracheale* kan udvise forskelle i følsomheden fra et land til et andet og endog fra en gård til en anden, anbefales det at udføre bakteriologisk prøvetagning og

følsomhedstestning. Brug af produktet skal baseres dyrkning af mikroorganismer fra sygdomstilfælde på gården og disses følsomhed. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale (regionale, på gårdniveau) epidemiologiske oplysninger om målbakteriens følsomhed.

Eftersom det ikke er sikkert, at der kan opnås en fuldstændig udryddelse af målpatogenet, skal medicineringen kombineres med god håndteringspraksis, dvs. god hygiejne, passende ventilation og ingen ovebelægning.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

I tilfælde af allergi over for antibiotika af tetracyclin-klassen skal der udvises særlig forsigtighed under håndteringen af dette produkt og den medicinerede opløsning.

Under klargøring og administration af det medicinerede drikkevand skal hudkontakt med produktet og indånding af støvpartikler undgås. Brug uigennemtrængelige handsker (f.eks. gummi eller latex) og en egnet støvmaske (f.eks. en filtrerende engangshalvmaske i henhold til EN 149) ved håndtering af produktet.

I tilfælde af øjen- eller hudkontakt skylles det ramte område med store mængder rent vand, og hvis der opstår irritation, søges lægehjælp. Vask hænder og kontamineret hud øjeblikkeligt efter håndtering af produktet.

Hvis der opstår symptomer som f.eks. hududslæt efter eksponering, skal der straks søges lægehjælp. Vis denne advarsel til lægen. Hævelser af ansigt, læber eller øjne eller vejrtrækningsbesvær er alvorlige symptomer, som kræver øjeblikkelig lægehjælp.

Undgå at ryge, spise eller drikke under håndteringen af produktet.

Tag forholdsregler med henblik på at undgå støvdannelse under opblanding af produktet med vand. Undgå direkte kontakt med hud og øjne under håndteringen af produktet for at forebygge sensibilisering og kontaktdermatitis.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Tetracycliner kan – i meget sjældne tilfælde – virke fotosensibiliserende og fremkalde allergiske reaktioner. Hvis der opstår mistanke om bivirkninger, skal behandlingen seponeres. Fortæl det til dyrlægen, hvis der opstår bivirkninger, som ikke er nævnt her.

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Doxycyclin har lav kompleksdannende affinitet med calcium, og undersøgelser har vist, at doxycyclin kun har minimal indvirkning på skeletdannelsen. Der sås ingen negative effekter i fjerkræ efter administration af terapeutiske doser doxycyclin.

Da der ikke foreligger specifikke undersøgelser, frarådes det at anvende produktet under drægtighed eller laktation.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Må ikke kombineres med bakteriocide antibiotika f.eks. penicilliner eller cefalosporiner.

Optagelsen af doxycyclin kan reduceres ved tilstedeværelse af store mængder calcium, jern, magnesium eller aluminium i foderet. Må ikke administreres sammen med antacider, kaolin og jernpræparater.

Det anbefales, at der holdes en pause på 1-2 timer efter indgivelse af andre produkter, der indeholder polyvalente kationer, da disse begrænser optagelsen af tetracycliner.

Doxycyclin forstærker virkningen af antikoagulantia.

Produktets opløselighed er pH-afhængig, og det præcipiterer, hvis det blandes i en alkalisk opløsning. Drikkevandet må ikke opbevares i metalbeholdere.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Administreres oralt med drikkevandet.

Den anbefalede dosis til svin er:

12,5 mg doxycyclinhyclat (25 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 4 på hinanden følgende dage. Hvis der ingen tegn ses på klinisk bedring i løbet af denne tidsperiode, skal diagnosen revideres, og behandlingen ændres. I tilfælde af svær infektion kan medicineringsperioden forlænges til maksimalt 8 på hinanden følgende dage efter samråd med den behandlende dyrlæge.

Den anbefalede dosis til kyllinger er:

10 mg doxycyclinhyclat (20 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 3-4 på hinanden følgende dage i tilfælde af infektion forårsaget af *P. multocida* og

20 mg doxycyclinhyclat (40 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 3-4 på hinanden følgende dage i tilfælde af infektion forårsaget af *O. rhinotracheale*.

Den nøjagtige daglige produktmængde kan beregnes baseret på den anvendte dosis og antallet af dyr, der skal behandles, og disses vægt. Nedenstående formel kan anvendes til beregning af produktkoncentrationen i drikkevandet:

$$\frac{\text{..... mg produkt / kg kropsvægt / dag}}{\text{Gennemsnitligt vandforbrug (l) per dyr}} \times \frac{\text{Gnmsnt. kropsvægt (kg) på de dyr, der skal behandles}}{1} = \text{.... mg produkt per l drikkevand}$$

For at sikre en korrekt dosering skal kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt. Indtagelsen af medicineret drikkevand afhænger af svinenes/kyllingernes kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering, skal koncentrationen af doxycyclin justeres i overensstemmelse hermed. Det anbefales at anvende passende kalibreret vejudstyr, hvis der kun anvendes en del af pakningens indhold. Den daglige mængde skal tilsættes til drikkevandet på en sådan måde, at hele lægemiddelmængden indtages i løbet af 24 timer. Det medicinerede drikkevand skal fornyes eller udskiftes hver 24 timer. Det anbefales at klargøre en koncentreret foropløsning – cirka 100 gram produkt per liter drikkevand – og efter behov fortynde denne foropløsning yderligere til terapeutiske koncentrationer. Alternativt kan den koncentrerede opløsning anvendes i en proportionel medicinblander. Produktets opløselighed er pH-afhængig, og det kan præcipitere, hvis det blandes i hårdt, alkalisk drikkevand. Brug en minimumskoncentration på 200 mg pulver per liter drikkevand i områder med hårdt, alkalisk drikkevand (*hårdhed over 10,2 °d og pH på over 8,1*). I behandlingsperioden må dyrene ikke have adgang til andre vandkilder end det medicinerede vand.

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

En overdosering på op til 1,6 gange den anbefalede dosis resulterede ikke i kliniske tegn, som kunne tilskrives behandlingen. Fjerkræ tåler dobbelt overdosering af doxycyclin (40 mg/kg kropsvægt) uden nogen klinisk effekt.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin:

- Kød og indvolde: 4 dage

Kyllinger:

- Kød og indvolde: 3 dage efter en dosering på 10 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

- Kød og indvolde: 12 dage efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

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

Må ikke anvendes inden for 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler – tetracyclin. ATCvet-kode: QJ 01 AA 02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Doxycyclin tilhører gruppen af tetracyclinantibiotika. Disse antibiotika har en bredspektret antimikrobiel aktivitet og har den samme grundlæggende struktur som polycyklisk naphthacencarboxamid.

Doxycyclin er primært et bakteriostatisk lægemiddel. Det virker ved at hæmme proteinsyntesen i bakteriecellen. Når bakteriens proteinsyntese hæmmes, resulterer det i en forstyrrelse af samtlige de funktioner, der er nødvendige for bakteriens overlevelse. Særligt hæmmes celledelingen og dannelsen af cellevæggen.

Doxycyclin er et bredspektret antibiotikum, der er virksomt over for et stort antal gram-positive og gram-negative, aerobe og anaerobe mikroorganismer, mycoplasma, Chlamydia og Rickettsia.

For *Ornithobacterium rhinotracheale* viser resultaterne en omfattende variation fra høj til lav følsomhed afhængig af, hvilken geografisk region isolaterne kom fra.

Hos svin kan patogenernes resistens over for doxycyclin også variere. Særligt kan *A. pleuropneumoniae* udvise forskelle i følsomheden fra et land til et andet og endog fra en gård til en anden.

Der er indberettet fire resistensmekanismer, som mikroorganismene generelt erhverver over for tetracycliner. Nedsat akkumulering af tetracycliner (nedsat permeabilitet af bakteriens cellevæg og aktivt effluks), proteinbeskyttelse af det bakterielle ribosom, enzymatisk inaktivering af antibiotikumets og rRNA-mutationer (som forhindrer tetracyclin i at binde sig til ribosomet). Tetracyclinresistens erhverves normalt via plasmider eller andre mobile elementer (f.eks. konjugative transposoner). Der har også været beskrevet krydsresistens mellem tetracycliner. På grund af doxycyclins større lipidopløselighed og bedre evne til at passere gennem cellemembranen (sammenlignet med tetracyclin) bibeholder det en vis effekt over for mikroorganismer med erhvervet resistens over for tetracycliner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Doxycyclin absorberes i maven og i den første del af duodenum. Sammenlignet med de ældre tetracycliner påvirkes absorptionen af doxycyclin mindre af tilstedeværelsen af bivalente kationer i foderet.

Biotilgængeligheden hos fastende svin er cirka 21%.

Efter administration af en oral dosis på 12,8 mg/kg kropsvægt ligger steady state-koncentrationen under medicinering i området fra et C_{\min} på 0,40 µg/ml tidligt om morgenen til et C_{\max} på 0,87 µg/ml sent om eftermiddagen hos svin.

Efter administration af doxycyclinhyclat til kyllinger med en faktisk dosis på 21 mg/kg kropsvægt opnåedes middel plasmakoncentrationer over 1 µg/ml i løbet af 6 timer, og som varede i 6 timer efter seponering af medicineringen. Fra 24 timer op til 96 timer efter påbegyndelse af behandling, oversteg doxycyclinkoncentrationen i plasma 2 µg/ml. Efter administration af doxycyclinhyclat med en faktisk dosis på 10 mg/kg kropsvægt lå steady state-koncentrationen i området fra 0,75 til 0,93 µg/g mellem 12 og 96 timer efter påbegyndelse af medicineringen.

På grund af dets høje lipidopløselighed udviser doxycyclin en god vævspenetration. Luftvejsvæv:

Plasmakoncentrationer på 1,3 (rask lunge), 1,9 (betændt lunge) og 2,3 (nasal slimhinde) er rapporteret for doxycyclin. Plasmaproteinbindingsevnen er høj (over 90%).

Doxycyclin metaboliseres stort set ikke. Doxycyclin udskilles primært med fæces.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Vinsyre

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Doxycyclins opløselighed er pH-afhængig. Der opstår præcipitation i alkaliske opløsninger. Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 9 måneder.

Opbevaringstid efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: Efter rekonstituering med vand skal eventuelt resterende produkt kasseres efter 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hold posen tæt tillukket efter første åbning for at beskytte mod fugt.

6.5 Den indre emballagens art og indhold

Poser med 100 g, 250 g, 500 g og 1 kg og 10 x 100 g i æske af karton.

Fremstillet af et laminat af polyester/polyethylen/aluminium/polyethylen eller polyester/polyethylen/aluminium/ionomer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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 lokale krav.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER

Udfyldes nationalt

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Udfyldes nationalt

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Udfyldes nationalt

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Udfyldes nationalt

**ETIKETTERINGSTEKST
ENKELTBREVE/-POSER**

1 x 100 g/250 g/500 g/1 kg

**Den fulde tekst trykkes på det enkelte brev/den enkelte pose
Formatet er specifikt beregnet til denne type etikettering**

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
=
OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
=
INDLÆGSSEDDEL

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Soludox 500 mg/g pulver til brug i drikkevand til svin og kyllinger.

Doxycyclinhyclat.

FR: Soludox 433 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens

Doxycycline

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

Sammensætning per gram af produktet

Aktivt stof:

Doxycyclinhyclat 500 mg svarende til 433 mg doxycyclin

Fr: Doxycycline 433 mg corresponding to 500 mg doxycycline hyclate

Hjælpesoffer:

Vinsyre 500 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Gult pulver til brug i drikkevand.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

100 g (250 g, 500 g, 1 kg)

5. DYREARTER

Svin og kyllinger (slagtekyllinger, unghøns, avlshøns).

6. INDIKATION(ER)

Svin: Til behandling af de kliniske symptomer i forbindelse med luftvejsinfektioner hos svin forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*, der er følsomme over for doxycyclin.

Kyllinger: Benyttes i flokke med klinisk sygdom til reduktion af mortalitet, morbiditet og kliniske symptomer samt til reduktion af læsioner på grund af pasteurellose forårsaget af *Pasteurella multocida* eller til at reducere morbiditet og læsioner i tilfælde af luftvejsinfektioner forårsaget af *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med nedsat leverfunktion.

8. BIVIRKNINGER

Tetracycliner kan – i meget sjældne tilfælde – virke fotosensibiliserende og fremkalde allergiske reaktioner. Hvis der opstår mistanke om bivirkninger, skal behandlingen seponeres. Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

9. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Administreres oralt med drikkevandet.

Den anbefalede dosis til svin er:

12,5 mg doxycyclinhyclat (25 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 4 på hinanden følgende dage. Hvis der ingen tegn ses på klinisk bedring i løbet af denne tidsperiode, skal diagnosen revideres, og behandlingen ændres. I tilfælde af svær infektion kan medicineringsperioden forlænges til maksimalt 8 på hinanden følgende dage efter samråd med den behandlende dyrlæge.

Den anbefalede dosis til kyllinger er:

10 mg doxycyclinhyclat (20 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 3-4 på hinanden følgende dage i tilfælde af infektion forårsaget af *P. multocida* og

20 mg doxycyclinhyclat (40 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 3-4 på hinanden følgende dage i tilfælde af infektion forårsaget af *O. rhinotracheale*.

Den nøjagtige daglige produktmængde kan beregnes baseret på den anvendte dosis og antallet af dyr, der skal behandles, og disses vægt. Nedenstående formel kan anvendes til beregning af produktkoncentrationen i drikkevandet:

$$\frac{\text{..... mg produkt / kg kropsvægt / dag} \times \text{Gnmsnt. kropsvægt (kg) på de dyr, der skal behandles}}{\text{Gennemsnitligt vandforbrug (l) per dyr}} = \text{.... mg produkt per l drikkevand}$$

For at sikre en korrekt dosering skal kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt. Indtagelsen af medicineret drikkevand afhænger af svinenes/kyllingernes kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering, skal koncentrationen af doxycyclin justeres i overensstemmelse hermed. Det anbefales at anvende passende kalibreret vejudstyr, hvis der kun anvendes en del af pakningens indhold. Den daglige mængde skal tilsættes til drikkevandet på en sådan måde, at hele lægemiddelmængden indtages i løbet af 24 timer. Det medicinerede drikkevand skal fornyes eller udskiftes hver 24 timer. Det anbefales at klargøre en koncentreret foropløsning – cirka 100 gram produkt per liter drikkevand – og efter behov fortynde denne foropløsning yderligere til terapeutiske koncentrationer. Alternativt kan den koncentrerede opløsning anvendes i en proportionel medicinblander. Produktets opløselighed er pH-afhængig, og det kan præcipitere, hvis det blandes i hårdt, alkalisk drikkevand. Brug en minimumskoncentration på 200 mg pulver per liter drikkevand i områder med hårdt, alkalisk drikkevand (*hårdhed over 10,2 °d og pH på over 8,1*). I behandlingsperioden må dyrene ikke have adgang til andre vandkilder end det medicinerede vand.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:

- Kød og indvolde: 4 dage

Kyllinger:

- Kød og indvolde: 3 dage efter en dosering på 10 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

- Kød og indvolde: 12 dage efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

- Æg: Må ikke anvendes til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.
Må ikke anvendes inden for 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

11. SÆRLIGE ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

På grund af bakteriernes forventelige varierende følsomhed (tidsmæssig, geografisk) over for doxycyclin, hvor særligt *A. pleuropneumoniae* og *O. rhinotracheale* kan udvise forskelle i følsomheden fra et land til et andet og endog fra en gård til en anden, anbefales det at udføre bakteriologisk prøvetagning og følsomhedstestning. Brug af produktet skal baseres på dyrkning af mikroorganismer fra sygdomstilfælde på gården og disses følsomhed. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale (regionale, på gårdniveau) epidemiologiske oplysninger om målbakteriens følsomhed.

Eftersom det ikke er sikkert, at der kan opnås en fuldstændig udryddelse af målpatogenet, skal medicineringen kombineres med god håndteringspraksis, dvs. god hygiejne, passende ventilation og ingen ovebelægning.

Til brugeren

I tilfælde af allergi over for antibiotika af tetracyclin-klassen skal der udvises særlig forsigtighed under håndteringen af dette produkt og den medicinerede opløsning.

Under klargøring og administration af det medicinerede drikkevand skal hudkontakt med produktet og indånding af støvpartikler undgås. Brug uigennemtrængelige handsker (f.eks. gummi eller latex) og en egnet støvmaske (f.eks. en filtrerende engangshalvmaske i henhold til EN 149) ved håndtering af produktet.

I tilfælde af øjen- eller hudkontakt skylles det ramte område med store mængder rent vand, og hvis der opstår irritation, søges lægehjælp. Vask hænder og kontamineret hud øjeblikkeligt efter håndtering af produktet.

Hvis der opstår symptomer som f.eks. hududslæt efter eksponering, skal der straks søges lægehjælp. Vis denne advarsel til lægen. Hævelser af ansigt, læber eller øjne eller vejrtrækningsbesvær er alvorlige symptomer, som kræver øjeblikkelig lægehjælp.

Undgå at ryge, spise eller drikke under håndteringen af produktet.

Tag forholdsregler med henblik på at undgå støvdannelse under opblanding af produktet med vand. Undgå direkte kontakt med hud og øjne under håndteringen af produktet for at forebygge sensibilisering og kontaktdermatitis.

Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Doxycyclin har lav kompleksdannende affinitet med calcium, og undersøgelser har vist, at doxycyclin kun har minimal indvirkning på skeletdannelsen. Der sås ingen negative effekter i fjerkræ efter administration af terapeutiske doser doxycyclin.

Da der ikke foreligger specifikke undersøgelser, frarådes det at anvende produktet under drægtighed eller laktation.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Må ikke kombineres med bakteriocidiske antibiotika f.eks. penicilliner eller cefalosporiner.

Optagelsen af doxycyclin kan reduceres ved tilstedeværelse af store mængder calcium, jern, magnesium eller aluminium i foderet. Må ikke administreres sammen med antacider, kaolin og jernpræparater.

Det anbefales, at der holdes en pause på 1-2 timer efter indgivelse af andre produkter, der indeholder polyvalente kationer, da disse begrænser optagelsen af tetracycliner.

Doxycyclin forstærker virkningen af antikoagulantia.

Produktets opløselighed er pH-afhængig, og det præcipiterer, hvis det blandes i en alkalisk opløsning.

Drikkevandet må ikke opbevares i metalbeholdere.

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

12. UDLØBSDATO

EXP {måned/år}. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten efter EXP.

13. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hold posen tæt tillukket efter første åbning for at beskytte mod fugt.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 9 måneder.

Opbevaringstid efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: Efter rekonstituering med vand skal eventuelt resterende produkt kasseres efter 24 timer.

14. EVENTUELLE 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 lokale krav.

15. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Kun til dyr.

Må kun udleveres efter veterinærrecept - udfyldes nationalt.

16. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udfyldes nationalt

18. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt

19. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

20. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF TEKSTEN

Skal udfyldes

21. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelser: 100 g, 10 x 100 g, 250 g, 500 g og 1 kg
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

ETIKETTERING 10 x 100 g

**Kartonæske til 10 x 100 gram alufoliebreve
med etiket til breve med 100 gram
og indlægsseddel**

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON, kun 10 X 100 GRAM

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Soludox 500 mg/g pulver til brug i drikkevand til svin og kyllinger.
Doxycyclinhyclat
FR: Soludox 433 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens
Doxycycline

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

Sammensætning per gram af produktet:

Aktivt stof:

Doxycyclinhyclat 500 mg svarende til 433 mg doxycyclin
FR: Doxycycline 433 mg corresponding to 500 mg doxycycline hyclate

Hjælpstoffer:

Vinsyre 500 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Gult pulver til brug i drikkevand.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

10 x 100 gram

5. DYREARTER

Svin og kyllinger (slagtekyllinger, unghøns, avlshøns).

6. INDIKATION(ER)

Svin: Til behandling af de kliniske symptomer i forbindelse med luftvejsinfektioner hos svin forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*, der er følsomme over for doxycyclin.

Kyllinger: Benyttes i flokke med klinisk sygdom til reduktion af mortalitet, morbiditet og kliniske symptomer samt til reduktion af læsioner på grund af pasteurellose forårsaget af *Pasteurella multocida* eller til at reducere morbiditet og læsioner i tilfælde af luftvejsinfektioner forårsaget af *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til oral administration i drikkevandet.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:

- Kød og indvolde: 4 dage

Kyllinger:

- Kød og indvolde: 3 dage efter en dosering på 10 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

- Kød og indvolde: 12 dage efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

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

Må ikke anvendes inden for 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Læs indlægssedlen inden brug.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP {måned/år}. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten efter EXP.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

12. EVENTUELLE 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 lokale krav.

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

Kun til dyr.

Må kun udleveres efter veterinærrecept (*eller tilsvarende tekst, udfyldes nationalt*).

14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Aluminiumsfoliebrev 100 g (pakning med 10)

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Soludox 500 mg/g pulver til brug i drikkevand til svin og kyllinger.
Doxycyclinhyclat
FR: *Soludox 433 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens*
Doxycycline

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

Sammensætning per gram af produktet:

Aktivt stof:

Doxycyclinhyclat 500 mg svarende til 433 mg doxycyclin
FR: *Doxycycline* 433 mg corresponding to 500 mg doxycycline hyclate

Hjælpstoffer:

Vinsyre 500 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Gult, krystallinsk pulver til brug i drikkevand.

4. PAKNINGSSTØRRELSE

100 gram

5. DYREARTER

Svin og kyllinger (slagtekyllinger, unghøns, avlshøns).

6. INDIKATION(ER)

Svin: Til behandling af de kliniske symptomer i forbindelse med luftvejsinfektioner hos svin forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*, der er følsomme over for doxycyclin.

Kyllinger: Benyttes i flokke med klinisk sygdom til reduktion af mortalitet, morbiditet og kliniske symptomer samt til reduktion af læsioner på grund af pasteurellose forårsaget af *Pasteurella multocida* eller til at reducere morbiditet og læsioner i tilfælde af luftvejsinfektioner forårsaget af *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til oral administration i drikkevandet.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:

- Kød og indvolde: 4 dage

Kyllinger:

- Kød og indvolde: 3 dage efter en dosering på 10 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

- Kød og indvolde: 12 dage efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

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

Må ikke anvendes inden for 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Læs indlægssedlen inden brug.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP {måned/år}. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten efter EXP.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

12. EVENTUELLE 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 lokale krav.

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

Kun til dyr.

Må kun udleveres efter veterinærrecept (*eller tilsvarende tekst, udfyldes nationalt*).

14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

INDLÆGSSEDDEL

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

Udfyldes nationalt

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Soludox 500 mg/g pulver til brug i drikkevand til svin og kyllinger.

Doxycyclinhyclat.

FR: Soludox 433 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens

Doxycycline.

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Sammensætning per gram af produktet:

Aktivt stof:

Doxycyclinhyclat 500 mg svarende til 433 mg doxycyclin

FR: Doxycycline 433 mg corresponding to 500 mg doxycycline hyclate

Hjælpestoffer:

Vinsyre 500 mg

4. INDIKATION(ER)

Svin: Til behandling af de kliniske symptomer i forbindelse med luftvejsinfektioner hos svin forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae*, der er følsomme over for doxycyclin.

Kyllinger: Benyttes i flokke med klinisk sygdom til reduktion af mortalitet, morbiditet og kliniske symptomer samt til reduktion af læsioner på grund af pasteurellose forårsaget af *Pasteurella multocida* eller til at reducere morbiditet og læsioner i tilfælde af luftvejsinfektioner forårsaget af *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne. Må ikke anvendes til dyr med nedsat leverfunktion.

6. BIVIRKNINGER

Tetracycliner kan – i meget sjældne tilfælde – virke fotosensibiliserende og fremkalde allergiske reaktioner. Hvis der opstår mistanke om bivirkninger, skal behandlingen seponeres. Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

7. DYREARTER

Svin og kyllinger (slagtekyllinger, unghøns, avlshøns).

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Administreres oralt med drikkevandet.

Den anbefalede dosis til svin er:

12,5 mg doxycyclinhyclat (25 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 4 på hinanden følgende dage. Hvis der ingen tegn ses på klinisk bedring i løbet af denne tidsperiode, skal diagnosen revideres, og behandlingen ændres. I tilfælde af svær infektion kan medicineringsperioden forlænges til maksimalt 8 på hinanden følgende dage efter samråd med den behandlende dyrlæge.

Den anbefalede dosis til kyllinger er:

10 mg doxycyclinhyclat (20 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 3-4 på hinanden følgende dage i tilfælde af infektion forårsaget af *P. multocida* og

20 mg doxycyclinhyclat (40 mg produkt) per kg kropsvægt per dag i 3-4 på hinanden følgende dage i tilfælde af infektion forårsaget af *O. rhinotracheale*.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Den nøjagtige daglige produktmængde kan beregnes baseret på den anvendte dosis og antallet af dyr, der skal behandles, og disses vægt. Nedenstående formel kan anvendes til beregning af produktkoncentrationen i drikkevandet:

$$\frac{\text{..... mg produkt / kg kropsvægt / dag} \times \text{Gnmsnt. kropsvægt (kg) på de dyr, der skal behandles}}{\text{Gennemsnitligt vandforbrug (l) per dyr}} = \text{.... mg produkt per l drikkevand}$$

For at sikre en korrekt dosering skal kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt. Indtagelsen af medicineret drikkevand afhænger af svinenes/kyllingernes kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering, skal koncentrationen af doxycyclin justeres i overensstemmelse hermed. Det anbefales at anvende passende kalibreret vejudstyr, hvis der kun anvendes en del af pakningens indhold. Den daglige mængde skal tilsættes til drikkevandet på en sådan måde, at hele lægemiddelmængden indtages i løbet af 24 timer. Det medicinerede drikkevand skal fornyes eller udskiftes hver 24 timer. Det anbefales at klargøre en koncentreret foropløsning – cirka 100 gram produkt per liter drikkevand – og efter behov fortynde denne foropløsning yderligere til terapeutiske koncentrationer. Alternativt kan den koncentrerede opløsning anvendes i en proportionel medicinblander. Produktets opløselighed er pH-afhængig, og det kan præcipitere, hvis det blandes i hårdt, alkalisk drikkevand. Brug en minimumskoncentration på 200 mg pulver per liter drikkevand i områder med hårdt, alkalisk drikkevand (*hårdhed over 10,2 °d og pH på over 8,1*). I behandlingsperioden må dyrene ikke have adgang til andre vandkilder end det medicinerede vand.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin:

- Kød og indvolde: 4 dage

Kyllinger:

- Kød og indvolde: 3 dage efter en dosering på 10 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

- Kød og indvolde: 12 dage efter en dosering på 20 mg/kg kropsvægt i 4 dage.

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

Må ikke anvendes inden for 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hold posen tæt tillukket efter første åbning for at beskytte mod fugt.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 9 måneder.

Opbevaringstid efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: Efter rekonstituering med vand skal eventuelt resterende produkt kasseres efter 24 timer.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

(i) Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

På grund af bakteriernes forventelige varierende følsomhed (tidsmæssig, geografisk) over for doxycyclin, hvor særligt *A. pleuropneumoniae* og *O. rhinotracheale* kan udvise forskelle i følsomheden fra et land til et andet og endog fra en gård til en anden, anbefales det at udføre bakteriologisk prøvetagning og følsomhedstestning. Brug af produktet skal baseres på dyrkning af mikroorganismer fra sygdomstilfælde på gården og disses følsomhed. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale (regionale, på gårdniveau) epidemiologiske oplysninger om målbakteriens følsomhed.

Eftersom det ikke er sikkert, at der kan opnås en fuldstændig udryddelse af målpatoget, skal medicineringen kombineres med god håndteringspraksis, dvs. god hygiejne, passende ventilation og ingen ovebelægning.

(ii) Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

I tilfælde af allergi over for antibiotika af tetracyclin-klassen skal der udvises særlig forsigtighed under håndteringen af dette produkt og den medicinerede opløsning.

Under klargøring og administration af det medicinerede drikkevand skal hudkontakt med produktet og indånding af støvpartikler undgås. Brug uigennemtrængelige handsker (f.eks. gummi eller latex) og en egnet støvmaske (f.eks. en filtrerende engangshalvmaske i henhold til EN 149) ved håndtering af produktet.

I tilfælde af øjen- eller hudkontakt skylles det ramte område med store mængder rent vand, og hvis der opstår irritation, søges lægehjælp. Vask hænder og kontamineret hud øjeblikkeligt efter håndtering af produktet.

Hvis der opstår symptomer som f.eks. hududslæt efter eksponering, skal der straks søges lægehjælp. Vis denne advarsel til lægen. Hævelser af ansigt, læber eller øjne eller vejrtrækningsbesvær er alvorlige symptomer, som kræver øjeblikkelig lægehjælp.

Undgå at ryge, spise eller drikke under håndteringen af produktet.

Tag forholdsregler med henblik på at undgå støvdannelse under opblanding af produktet med vand. Undgå direkte kontakt med hud og øjne under håndteringen af produktet for at forebygge sensibilisering og kontaktdermatitis.

Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Doxycyclin har lav kompleksdannende affinitet med calcium, og undersøgelser har vist, at doxycyclin kun har minimal indvirkning på skeletdannelsen. Der sås ingen negative effekter i fjerkræ efter administration af terapeutiske doser doxycyclin.

Da der ikke foreligger specifikke undersøgelser, frarådes det at anvende produktet under drægtighed eller laktation.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Må ikke kombineres med bakteriocide antibiotika f.eks. penicilliner eller cefalosporiner.

Optagelsen af doxycyclin kan reduceres ved tilstedeværelse af store mængder calcium, jern, magnesium eller aluminium i foderet. Må ikke administreres sammen med antacider, kaolin og jernpræparater.

Det anbefales, at der holdes en pause på 1-2 timer efter indgivelse af andre produkter, der indeholder polyvalente kationer, da disse begrænser optagelsen af tetracycliner.
Doxycyclin forstærker virkningen af antikoagulantia.
Produktets opløselighed er pH-afhængig, og det præcipiterer, hvis det blandes i en alkalisk opløsning.
Drikkevandet må ikke opbevares i metalbeholdere.
Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

13. EVENTUELLE 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 lokale krav.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Udfyldes nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelser: 100 g, 10 x 100 g, 250 g, 500 g og 1 kg
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.