

Bilaga I

Lista över namn, läkemedelsform, styrkor, djurslag, administreringsätt och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN & Styrka	Läkemedels-form	Djurart
Österrike	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 för användning i dricksvatten	Kyckling
Österrike	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 för användning i dricksvatten	Svin
Belgien	Eurovet N.V. Poorthoevestraat 4, 3 550 Heusen-Zolder Belgium	Soludox 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin Kyckling
Tjeckien	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 för användning i dricksvatten	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 för användning i dricksvatten	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 för användning i dricksvatten	Svin

Medlemsstat/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN & Styrka	Läkemedels-form	Djurart
Estland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Solodox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber kanadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Kyckling
Finland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Solodox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin
Finland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Solodox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi kanoille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Kyckling
Frankrike	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Solodox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour poulets	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Kyckling
Frankrike	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Solodox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcs.	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin
Tyskland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Solodox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Kyckling

Medlemsstat/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN & Styrka	Läkemedels-form	Djurart
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 för användning i dricksvatten	Svin
Grekland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g κόινις για χρήση στο πόσιμο νερό για όρνιθες	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Kyckling
Ungern	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 för användning i dricksvatten	Kyckling
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 för användning i dricksvatten	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 för användning i dricksvatten	Kyckling
Lettland	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 för användning i dricksvatten	Svin
Lettland	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 för användning i dricksvatten	Kyckling

Medlemsstat/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN & Styrka	Läkemedels-form	Djurart
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 för användning i dricksvatten	Svin Kyckling
Nederländerna	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 för användning i dricksvatten	Svin Kyckling.
Nederländerna	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 för användning i dricksvatten	Svin Kyckling.
Nederländerna	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 för användning i dricksvatten	Svin Kyckling.
Nederländerna	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 för användning i dricksvatten	Kyckling
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 för användning i dricksvatten	Svin Kyckling

Medlemsstat/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN & Styrka	Läkemedels-form	Djurart
Slovakien	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 för användning i dricksvatten	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 för användning i dricksvatten	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 för användning i dricksvatten	Kyckling
Storbritannien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, Water Soluble Powder for Pigs	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin
Storbritannien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for chickens	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Kyckling
Storbritannien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Doxyfar 50 % och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Doxyfar 50 % och associerade namn är ett pulver för användning i dricksvatten. Den aktiva substansen är doxycyklinhykrat 500 mg/g. Doxycyklin är ett semisyntetiskt tetracyclinantibiotikum. Tetracycliner har bredspektrumeffekt och hämmar grampositiva och gramnegativa bakterier, *mykoplasma*, *klamydia*, *rickettsia* och vissa *protozoer*. Doxycyklin är bakteriostatiskt och verkar genom att hämma proteinsyntesen intracellulärt genom att binda till 30S-subenheten av bakteriernas ribosomer.

På grund av medlemsstaternas skilda beslut om godkännande av Doxyfar 50 % och associerade namn, hänsköts ärendet till CVMP i enlighet med artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG för att undanröja skillnaderna mellan de nationellt godkända produktresuméerna inom EU.

De avsnitt som främst skiljer sig åt i de befintliga produktresuméerna är

- djurslag
- indikationer
- dos
- karenstid.

CVMP konstaterade att medlemsstaterna inte hade fattat några "reella" skiljaktiga beslut rörande djurslag (höns och svin) eftersom innehavaren av godkännandet för försäljning fattat beslut om inklusion eller exklusion av höns och/eller svin som djurslag baserat på affärsmässiga skäl och samma data hade lämnats in till stöd för ansökningarna.

2. Diskussion om tillgängliga data

Höns

Som ett led i det nyligen genomförda hänskjutningsförfarandet enligt artikel 35 hade data tidigare lämnats in över alla styrkor av vattenlösliga pulver och orala lösningar som innehåller doxycyklinhykrat och är indicerade för användning till höns samt avsedda för administrering via dricksvattnet (EMA/V/A/047). För behandling av *P. multocida* beslutades om en doseringsregim på 10 mg per kg kroppsvikt i 4 eller 5 dagar. För *O. rhinotracheale* kunde ingen terapeutisk dos styrkas. Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade dessutom in uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter som visade att det under de senaste fem åren inte förekommit några rapporter inom EU om oönskade händelser hos höns, däribland misstänkt utebliven förväntad effekt. Innehavaren av godkännandet för försäljning bifogade övertygande bevisföring för att det på fältet med lätthet går att skilja *Pasteurellosis* från *O. rhinotracheale* hos höns. På grundval av väletablerad användning och avsaknad av data om misstänkt utebliven förväntad effekt ansågs dosregimen 10 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt i 3 till 4 dagar i följd vara godtagbar vid infektioner orsakade av *P. multocida*, och 20 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt i 3 till 4 dagar i följd vid infektioner orsakade av *O. rhinotracheale*.

Resthaltsdata för kycklingkött tillhandahölls för båda dosregimerna (10 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar samt 20 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar). En karenstid för kycklingkött på 3 dagar efter en dosering om 10 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar ansågs godtagbar, liksom en karenstid för kycklingkött på 12 dagar efter en dosering om 20 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar.

Svin

Det fanns inga tydliga skiljaktigheter mellan medlemsstaterna om dosregimen för användning av läkemedlet till svin.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har presenterat belägg för att doxycyklins farmakokinetik vid behandlingsstarten ger plasmanivåer på 0,71–1,14 µg/ml (Pijpers et al. 1991) ⁽¹⁾ efter oral administrering till svin av en dos om 12,5 mg/kg kroppsvikt. Vidare har innehavaren av godkännandet för försäljning även tillhandahållit belägg (Bousquet et al. 1998) ⁽²⁾ för att doxycyklin koncentreras i nasalt sekret. Vid en dosregim på 11,8–13,3 mg/kg kroppsvikt under 1 timme per dag blir lungkoncentrationerna 0,7–1 µg/ml och de nasala koncentrationerna 1,7 +/- 0,4 µg/ml. Vid fri tillgång till samma ranson under hela dygnet ökar lungkoncentrationerna till 2,9 +/- 0,6 µg/ml. Bousquet et al. 1997 ⁽³⁾ ger belägg för en minsta hämmande koncentration (MIC) av doxycyklin för *P. multocida* på 0,13–2,0 µg/ml (55 stammar), för *A. pleuropneumoniae* på 0,25–2,0 µg/ml (59 stammar) samt för *M. hyopneumoniae* på 0,016–2 µg/ml (26 stammar). Betecknande nog kunde ingen korsresistens mellan oxitetracyklin och doxycyklin observeras. Från dessa data kan man förutsäga att doxycyklinkoncentrationerna skulle överstiga MIC-värdena i målvävnaden för merparten av de nämnda patogenerna hos svin.

Innehavaren av godkännandet för försäljning anmodades lämna in understödande data för djurslagen och indikationerna för svin. Som svar på detta lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning in PSUR-data för de senaste fem åren. Inga rapporter om oönskade händelser hos svin, däribland misstänkt utebliven förväntad effekt, har förekommit under de senaste fem åren.

Data om resthalter i fläskkött tillhandahölls och gav stöd för en karenstid för kött på 4 dagar vid administrering till svin i dosen 12,5 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i upp till 8 dagar.

3. Bedömning av nytta-riskförhållande

Bedömning av nytta

Höns

Inga data tillhandahölls för höns, men innehavaren av godkännandet för försäljning hade lämnat in data som stöd för det nyligen genomförda hänskjutningsförfarandet enligt artikel 35 för alla styrkor av vattenlösliga pulver och orala lösningar som innehöll doxycyklinhykrat och var indicerade för användning till höns samt avsedda för administrering via dricksvattnet (EMA/V/A/047).

Man enades om att djurslagen skulle harmoniseras i alla medlemsstater där läkemedlet är godkänt eller väntar på godkännande, och i överensstämmelse med den nyligen genomförda harmoniseringen i enlighet med artikel 35 anges som "höns (slaktkyckling, unghöns, avelshöns)". Man enades också om följande indikationer för Doxyfar 50 % och associerade namn:

- Höns (slaktkyckling, unghöns, avelshöns): Vid förekomst av klinisk sjukdom i flocken för att minska sjuklighet, dödlighet och kliniska tecken samt minska lesioner på grund av *Pasteurella multocida* eller för att minska dödlighet och lesioner vid luftvägsinfektioner orsakade av *O. rhinotracheale*.

⁽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), s. 37-40.

När hänskjutningsförfarandet i enlighet med artikel 35 genomfördes fanns inga dokumenterade belägg för misstänkt utebliven förväntad effekt hos höns vid användning av doxycyklinprodukter. Data lämnades in som stöd för indikationen för *P. multocida* i dosen 10 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag. När det gäller indikationen för *O. rhinotracheale* var data otillräckliga men på grundval av väletablerad användning och att det inte förekommit några rapporter om oönskade händelser, däribland misstänkt utebliven förväntad effekt, bedömdes den nuvarande dosen som säker och effektiv.

Man enades om följande rekommenderade dos för Doxyfar 50 % och associerade namn:

- Höns (slaktkyckling, unghöns, avelshöns): 10 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 3–4 dagar för behandling av infektioner orsakade av *P. multocida*, samt 20 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 3–4 dagar för behandling av infektioner orsakade av *O. rhinotracheale*.

Resthaltsdata för höns ger stöd för en karenstid för kött på 3 dagar vid administrering till höns av 10 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar.

Resthaltsdata för höns ger stöd för en karenstid för kött på 12 dagar vid administrering till höns av 20 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar.

Svin

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in en mängd litteraturhänvisningar till stöd för prediktionen att koncentrationerna av doxycyklin i de berörda vävnaderna skulle överskrida MIC-värdena för de flesta patogenerna hos djurslagen vid administrering enligt den föreslagna dosregimen. Inga ytterligare data från kliniska studier eller fältstudier lämnades in.

Publicerade data om befintliga resistensnivåer mot doxycyklin i målpatogenerna lämnades också in. Merparten av åberopade data gällde allmän resistens mot tetracykliner, och man kunde konstatera att specifik resistens mot doxycyklin dokumenterats betydligt mer sällan. Det fanns inga data som visade på ökande resistensnivåer. Betydelsen av korsresistens mellan doxycyklin och äldre tetracykliner diskuterades också men återigen fanns det otillräckliga data för att en definitiv slutsats skulle kunna dras.

Inga oönskade händelser har rapporterats i periodiska säkerhetsrapporter under de senaste fem åren, däribland misstänkt utebliven förväntad effekt av läkemedlet hos svin. Doxycyklinhykrat kan anses ha "väletablerad användning".

Man enades om följande indikationer för Doxyfar 50 % och associerade namn:

- Svin: Behandling av kliniska tecken associerade med luftvägsinfektioner hos svin, orsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae* som är känsliga för doxycyklin.

Man enades om följande rekommenderade dos för Doxyfar 50 % och associerade namn:

- Svin: 12,5 mg doxycyklinhykrat (25 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar i följd. Om ingen förbättring av kliniska tecken ses inom denna period bör diagnosen omprövas och behandlingen ändras. Vid allvarliga infektioner kan den behandlande veterinären förlänga behandlingstiden till högst 8 dagar i följd.

Resthaltsdata för svin ger stöd för en karenstid för kött på 4 dagar vid administrering till svin med 12,5 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 8 dagar.

Riskbedömning

Doxycyklin anges vara av "mycket stor betydelse" som antimikrobiellt humanläkemedel och av "kritisk betydelse" som veterinärmedicinskt läkemedel enligt WHO:s kriterier från 2007. När det gäller humanläkemedel är doxycyklin förstavalsbehandling vid akut trakeobronkit, akut bronkit och akut bronkiolit orsakade av primära bakterieinfektioner (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) och bakteriella superinfektioner (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). Livsmedelsburen smitta, direkt smitta liksom överföring via miljön av resistenta mikroorganismer (resistensdeterminanter), måste anses utgöra en risk vid användning av läkemedlet, trots att det är utomordentligt svårt att kvantifiera överföringen av zoonotiska smittämnen och horisontell överföring av resistensgener mellan bakterier hos djur och människa *in vivo* (F. J. Angulo et al. 2004) ⁽⁴⁾. När hänskjutandet i enlighet med artikel 35 genomfördes för vattenlösliga pulver och orala lösningar innehållande doxycyklinhykrat kunde man fastställa att det fanns en hög resistens mot tetracykliner hos *E. coli* som isolerats från höns (De Jong et al. 2009) ⁽⁵⁾. Höga resistensnivåer mot tetracykliner i luftvägspatogener hos svin finns dokumenterade (ARBAO II-studien, 2008) ⁽⁶⁾. Även om resistens hos de senare patogenerna kan vara mindre betydelsefulla för folkhälsan måste en lämplig dosregim fastställas för att begränsa resistensutvecklingen i syfte att skydda djurhälsan.

I sin diskussion av dosregim har innehavaren av godkännandet för försäljning inte tagit upp farmakokinetik/farmakodynamik som en parameter som begränsar resistensutvecklingen. Det anses emellertid allmänt att de resistensnivåer mot tetracykliner som redovisas i litteraturen inte direkt kan extrapoleras till doxycyklin och att den större fettlösligheten hos doxycyklin kan förklara varför *in vitro*-känslighet hos organismer kunnat bevaras trots en ökande resistens mot tetracykliner. Avsaknaden av ett epidemiologiskt baserat övervakningsprogram och en standardiserad metod för känslighetstester gör att tolkningen av rapporter blir komplicerad. Då det inte finns några data från biverkningsbevakningen som tyder på en misstänkt utebliven förväntad effekt, ansåg man att en ändring av dos och dosregim inte kan motiveras.

Det finns inga förslag på ändringar av dosregimen för varken höns eller svin och därför ökar inte exponeringen av doxycyklin i miljön.

Riskhantering eller riskbegränsande åtgärder

De försiktighetsåtgärder som CVMP rekommenderade vid hänskjutandet i enlighet med artikel 35 för att begränsa resistensutvecklingen har införts i avsnitt 4.5 i produktresumén. Dessa varningar har utvidgats för att ta hänsyn till resistens mot tetracykliner som återfunnits i isolat från svin. Ytterligare information har lagts till i produktresumén om resistensmekanismer mot tetracykliner i allmänhet.

De resthaltsdata för höns som lämnades in möjliggjorde att en karenstid för kycklingkött kunde fastställas. En karenstid för kycklingkött på 3 dagar vid behandling av höns med 10 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar samt en karenstid för kött på 12 dagar vid behandling av höns med 20 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt i 4 dagar kan godtas.

Vid administrering till svin av 12,5 mg doxycyklinhykrat per kg kroppsvikt per dag i 8 dagar kommer en karenstid för kött på 4 dagar att garantera konsumentssäkerheten.

Bedömning av nytta-riskförhållande

⁽⁴⁾ 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.

⁽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.

⁽⁶⁾ ARBAO II-studien 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 står klart att det finns mycket begränsade vetenskapliga data till stöd för många av de föreslagna indikationerna för användning av läkemedlet, som emellertid kan anses ha "väletablerad användning".

Det finns inte heller i biverkningsvakningen några belägg för att det skulle finnas allvarliga risker med de nuvarande dosregimerna för höns och svin. Dessa kan därför bibehållas.

Allmänna varningar och råd om antimikrobiell resistens har skärpts.

Den slutgiltiga bedömningen av nytta-riskförhållandet för användning av läkemedlet förblir positiv.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

CHMP rekommenderade ändringen i godkännandena för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Doxyfar 50 % och associerade namn (*se bilaga 1*), med beaktande av följande:

- CVMP ansåg att syftet med hänskjutandet var att harmonisera produktresuméerna, märkningen och bipacksedeln.
- CVMP har granskat förslaget till produktresumé, märkning och bipacksedel från innehavaren av godkännande för försäljning och beaktat samtliga data som lämnats in.

Bilaga III

Produktresumé, märkningstext, bipacksedel

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

Soludox 433 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling (endast Frankrike)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram pulver innehåller:

Aktiv substans:

Doxycyklinhyklat 500 mg motsvarande 433 mg doxycyklin

FR: *Doxycyklin 433 mg motsvarande 500 mg doxycyklinhyklat*

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver för användning i dricksvatten

Gult kristallint pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Svin och kyckling (broiler, unghöns, avelsdjur)

4.2 Indikationer, specificera djurslag

Svin: För behandling av kliniska tecken associerade med luftvägssjukdom hos svin orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae* som är känsliga för doxycyklin.

Kyckling: När klinisk sjukdom förekommer i besättningen, för att minska dödlighet, sjuklighet och kliniska tecken samt för att minska lesioner på grund av pasteurellos orsakad av *Pasteurella multocida* eller för att minska dödlighet och lesioner vid luftvägsinfektioner orsakade av *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

4.3 Kontraindikationer

Skall inte användas vid överkänslighet mot aktiv substans eller mot några hjälpämnen.

Skall inte användas till djur med nedsatt leverfunktion.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

På grund av trolig variabilitet (tid, geografi) i bakteriers känslighet för doxycyklin, särskilt känslighetsuppgifter för *A. pleuropneumoniae* och *O. rhinotracheale* kan skilja sig från land till land och till och med från gård till gård, rekommenderas bakteriologisk provtagning och känslighetstest.

Användning av läkemedlet skall baseras på odlings- och känslighetstester av mikroorganismer från sjukdomsfall på gården. Om detta inte är möjligt, skall behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om målbakteriens känslighet.

Eftersom målpatogenerna kanske inte kan utplånas, bör behandlingen kombineras med goda skötselrutiner, t.ex. god hygien, rätt ventilation, inte för stor djurbesättning.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Om du vet att du är allergisk mot antibiotika som tillhör tetracyklinklassen, skall du vara särskilt försiktig när du hanterar detta läkemedel eller den medicinerade lösningen.

Vid beredning och administrering av det medicinerade dricksvattnet, skall hudkontakt med läkemedlet och inhalation av dammpartiklar undvikas. Bär täta handskar (t.ex. av gummi eller latex) och lämplig dammask (t.ex. filtrerande engångshalvmask som uppfyller Europeisk standard EN149) när läkemedlet används.

I händelse av ögon- eller hudkontakt, skölj det berörda området med stora mängder rent vatten och om irritation förekommer, uppsök läkarvård. Tvätta händer och kontaminerad hud omedelbart efter hantering av läkemedlet.

Om du utvecklar symtom efter exponering, såsom hudutslag, skall du uppsöka läkare och visa läkaren denna varningstext. Svullnad i ansikte, läppar eller ögon, eller andningssvårigheter, är allvarliga symtom och kräver omedelbar läkarvård.

Rök, ät eller drick inte när läkemedlet hanteras.

Vidta åtgärder för att undvika att det bildas damm när läkemedlet blandas i vattnet. Undvik direktkontakt med hud och ögon vid hantering av läkemedlet för att förhindra överkänslighet och kontaktdermatit.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Tetracykliner kan – i mycket sällsynta fall – framkalla ljuskänslighet och allergiska reaktioner. Om misstänkta biverkningar uppstår, skall behandlingen avbrytas. Informera veterinären om det uppstår biverkningar som inte nämns här.

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Doxycyklin har låg affinitet när det gäller att bilda komplex med kalcium och studier har visat att doxycyklin knappt påverkar skelettbildningen. Inga negativa effekter observerades hos fjäderfä efter administrering av terapeutiska doser av doxycyklin.

Då specifika studier saknas rekommenderas inte användning av läkemedlet under dräktighet eller laktation.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Skall inte kombineras med antibiotika som är bakteriedödande, t.ex. penicilliner eller cefalosporiner.

Absorptionen av doxycyklin kan minska i närvaro av stora mängder kalcium, järn, magnesium eller aluminium i födan. Skall inte administreras tillsammans med antacida, kaolin och järnpreparat.

Det rekommenderas att intervallet mellan administrering av andra läkemedel som innehåller polyvalenta katjoner är 1–2 timmar, eftersom de begränsar absorptionen av tetracykliner.

Doxycyklin ökar effekten av antikoagulantia.

Läkemedlets löslighet är pH-beroende och det fälls ut om det blandas i alkalisk lösning.

Förvara inte dricksvattnet i metallbehållare.

4.9 Dos och administreringsätt

Administreras oralt med dricksvattnet.

Rekommenderad dos till svin är:

12,5 mg doxycyklinhyklat (25 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar i följd. Om ingen förbättring av kliniska tecken observeras inom denna tid, skall diagnosen omprövas och behandlingen

ändras. Vid svåra infektioner kan behandlingstiden förlängas till högst 8 dagar i följd enligt bedömning av behandlande veterinär.

Rekommenderad dos till kyckling är:

10 mg doxycyklinhyklat (20 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 3–4 dagar i följd vid infektioner orsakade av *P. multocida* och

20 mg doxycyklinhyklat (40 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 3–4 dagar i följd vid infektioner orsakade av *O. rhinotracheale*

Baserat på den dos som skall användas, samt antalet och vikten hos de djur som skall behandlas, kan den exakta dagliga mängden läkemedel beräknas. Följande formel kan användas för att beräkna läkemedelskoncentrationen i dricksvatten:

$$\frac{\text{.... mg läkemedel/kg kroppsvikt/dag} \times \text{Genomsnittlig kroppsvikt (kg) hos de djur som skall behandlas}}{\text{Genomsnittlig daglig vattenkonsumtion (liter) per djur}} = \text{.... mg läkemedel per liter dricksvatten}$$

För att säkerställa korrekt dos skall kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt. Upptaget av medicinerat dricksvatten beror på svinens/kycklingarnas kliniska tillstånd. För att få korrekt dos måste koncentrationen av doxycyklin justeras i enlighet med det. Användning av lämpligt kalibrerad vägningsutrustning rekommenderas om delförpackningar används. Den dagliga mängden skall tillsättas i dricksvattnet så att allt läkemedel konsumeras på 24 timmar. Medicinerat dricksvatten skall fyllas på eller bytas ut var 24:e timme. Det rekommenderas att en koncentrerad stamlösning bereds – ungefär 100 gram läkemedel per liter dricksvatten – och att denna vid behov späds ytterligare till terapeutiska koncentrationer. Alternativt kan den koncentrerade lösningen användas i en proportionell vattenmedikator. Läkemedlets löslighet är pH-beroende och det kan fällas ut om det blandas i hårt alkaliskt dricksvatten. Använd minst koncentrationer på 200 mg pulver per liter dricksvatten i områden med hårt alkaliskt dricksvatten (*hårdhet över 10,2 °d och pH över 8,1*). Under behandlingsperioderna skall djuren inte ha tillgång till andra vattenkällor än det medicinerade vattnet.

4.10 Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)

Överdoser upp till 1,6 gånger rekommenderad dos enligt märkning resulterade inte i några kliniska tecken som kunde tillskrivas behandling. Fjäderfä tolererar dubbla överdoser av doxycyklin (40 mg/kg) utan någon klinisk effekt.

4.11 Karenstid(er)

Svin:

- Kött och slaktbiprodukter: 4 dagar

Kyckling:

- Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar, efter en dos på 10 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Kött och slaktbiprodukter: 12 dagar, efter en dos på 20 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Ägg: Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Skall inte användas inom 4 veckor före ägglägningsperiodens början.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk – tetracykliner. ATCvet-kod: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Doxycyklin tillhör gruppen tetracyklinantibiotika. Dessa antibiotika har ett brett antimikrobiellt aktivitetsspektrum och har samma grundstruktur som polycykliskt naftacenkarboxamid. Doxycyklin är främst ett bakteriostatiskt läkemedel. Det utövar sin effekt genom att hämma bakterieväggens proteinsyntes. Hämmningen av bakteriernas proteinsyntes leder till att alla funktioner som är nödvändiga för bakteriens liv störs. Särskilt celldelning och bildningen av cellväggen försämras. Doxycyklin är ett bredspektrumantibiotikum som är aktivt mot ett stort antal grampositiva och gramnegativa, aeroba och anaeroba mikroorganismer, Mycoplasma, Chlamydiae och Rickettsia. När det gäller *Ornithobacterium rhinotracheale* visar resultat en stor variation från hög till låg känslighet, beroende på den geografiska region som isolaten kom från. Hos svinpatogener kan resistensen mot doxycyklin också variera; särskilt känslighetsuppgifter för *A. pleuropneumoniae* kan skilja sig från land till land och till och med från gård till gård. Fyra resistensmekanismer som mikroorganismer förvärvat mot tetracykliner i allmänhet har rapporterats: Minskad ackumulering av tetracykliner (minskad permeabilitet hos bakteriecellväggen och aktivt utflöde), proteinskydd av bakterieribosomer, enzymatisk inaktivering av antibiotikum samt rRNA-mutationer (förhindrar att tetracyklinet binds till ribosomen). Tetracyklinresistens förvärvas vanligtvis med hjälp av plasmider eller andra rörliga element (t.ex. konjugativa transposoner). Korsresistens mellan tetracykliner har också beskrivits. På grund av större fettlöslighet och större möjlighet att passera genom cellmembran (jämfört med tetracyklin) behåller doxycyklin en viss effekt mot mikroorganismer med förvärvad resistens mot tetracykliner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Doxycyklin absorberas i magsäcken och första delen av duodenum. Jämfört med äldre tetracykliner påverkas absorptionen av doxycyklin mindre av närvaron av bivalenta katjoner i födan.

Biotillgängligheten hos icke-fastande svin är ungefär 21 %.

Efter oral administrering av en dos på 12,8 mg/kg, låg steady state-koncentrationerna under behandling mellan ett C_{min} på 0,40 µg/ml tidigt på morgonen till ett C_{max} på 0,87 µg/ml sent på eftermiddagen hos svin.

Efter administrering av doxycyklinhykrat i en faktisk dos på 21 mg/kg kroppsvikt till kyckling uppnåddes genomsnittliga plasmakoncentrationer över 1 µg/ml inom 6 timmar och de varade i 6 timmar efter att behandlingen hade upphört. Från 24 timmar upp till 96 timmar efter behandlingsstart översteg plasmakoncentrationerna av doxycyklin 2 µg/ml. Efter administrering av doxycyklinhykrat vid en faktisk dos på 10 mg/kg kroppsvikt varierade plasmakoncentrationerna vid steady state från 0,75 till 0,93 µg/g mellan 12 och 96 timmar efter behandlingsstart.

Eftersom doxycyklin är mycket fettlösligt har det en god vävnadspenetration. Luftvägsvävnad:

Plasmakvoter på 1,3 (friska lungor), 1,9 (pneumoniska lungor) och 2,3 (nässllemhinna) har rapporterats för doxycyklin. Plasmaproteinbindningen är hög (över 90 %).

Doxycyklin metaboliseras knappt. Doxycyklin utsöndras främst i feces.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Doxycyklins löslighet är pH-beroende. Det fälls ut i en alkalisk lösning. Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 9 månader

Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: Efter beredning med vatten skall eventuellt läkemedel som finns kvar efter 24 timmar kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Tillslut påsen väl efter öppnandet. Fuktkänsligt.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Dospåsar på 100 g, 250 g, 500 g och 1 kg och 10 x 100 g i en kartong.
Tillverkade av ett polyester/polyeten/aluminium/polyeten- eller ett polyester/polyeten/aluminium/jonomer-laminat
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras nationellt

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Kompletteras nationellt

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING; TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Kompletteras nationellt

MÄRKNINGSTEXT
ENSTAKA DOSPÅSAR/PÅSAR

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

**Den fullständiga texten kommer att tryckas på de enstaka dospåsarna/påsarna.
Det format som används är speciellt för denna typ av märkning.**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN
=
DEN INRE FÖRPACKNINGEN
=
BIPACKSEDEL

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

Doxycyklinhyklat

FR: Soludox 433 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

Doxycyklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Innehåll per gram läkemedel

Aktiv substans:

Doxycyklinhyklat 500 mg motsvarande 433 mg doxycyklin

Fr: Doxycyklin 433 mg motsvarande 500 mg doxycyklinhyklat

Hjälpämnen:

Vinsyra 500 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Gult pulver för användning i dricksvatten.

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. DJURSLAG

Svin och kyckling (broiler, unghöns, avelsdjur)

6. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Svin: För behandling av kliniska tecken i samband med luftvägssjukdom hos svin orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae* som är känsliga för doxycyklin.

Kyckling: När klinisk sjukdom förekommer i besättningen, för att minska dödlighet, sjuklighet och kliniska tecken samt för att minska vävnadsskador på grund av pasteurellos orsakad av *Pasteurella multocida* eller för att minska dödlighet och vävnadsskador vid luftvägsinfektioner orsakade av *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas vid överkänslighet mot aktiv substans eller mot några hjälpämnen.
Skall inte användas till djur med nedsatt leverfunktion.

8. BIVERKNINGAR

Tetracykliner kan – i mycket sällsynta fall – framkalla ljuskänslighet och allergiska reaktioner. Om misstänkta biverkningar uppstår, skall behandlingen avbrytas. Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna information, tala om det för veterinären eller apotekspersonal.

9. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Administreras oralt med dricksvattnet.

Rekommenderad dos till svin är:

12,5 mg doxycyklinhyklat (25 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar i följd. Om ingen förbättring av kliniska tecken observeras inom denna tid, skall diagnosen omprövas och behandlingen ändras. Vid svåra infektioner kan behandlingstiden förlängas till högst 8 dagar i följd enligt bedömning av behandlande veterinär.

Rekommenderad dos till kyckling är:

10 mg doxycyklinhyklat (20 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 3–4 dagar i följd vid infektioner orsakade av *P. multocida* och

20 mg doxycyklinhyklat (40 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 3–4 dagar i följd vid infektioner orsakade av *O. rhinotracheale*

Baserat på den dos som skall användas, samt antalet och vikten hos de djur som skall behandlas, kan den exakta dagliga mängden läkemedel beräknas. Följande formel kan användas för att beräkna läkemedelskoncentrationen i dricksvatten:

$$\frac{\text{.... mg läkemedel/kg kroppsvikt/dag} \times \text{Genomsnittlig kroppsvikt (kg) hos de djur som skall behandlas}}{\text{Genomsnittlig daglig vattenkonsumtion (liter) per djur}} = \text{.... mg läkemedel per liter dricksvatten}$$

För att säkerställa korrekt dos skall kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt. Upptaget av medicinerat dricksvatten beror på svinens/kycklingarnas kliniska tillstånd. För att få korrekt dos måste koncentrationen av doxycyklin justeras i enlighet med det. Användning av lämpligt kalibrerad vägningsutrustning rekommenderas om delförpackningar används. Den dagliga mängden skall tillsättas i dricksvattnet så att allt läkemedel konsumeras på 24 timmar. Medicinerat dricksvatten skall fyllas på eller bytas ut var 24:e timme. Det rekommenderas att en koncentrerad stamlösning bereds – ungefär 100 gram läkemedel per liter dricksvatten – och att denna vid behov späds ytterligare till terapeutiska koncentrationer. Alternativt kan den koncentrerade lösningen användas i en proportionell vattenmedikator. Läkemedlets löslighet är pH-beroende och det kan fällas ut om det blandas i hårt alkaliskt dricksvatten. Använd minst koncentrationer på 200 mg pulver per liter dricksvatten i områden med hårt alkaliskt dricksvatten (*hårdhet över 10,2 °d och pH över 8,1*). Under behandlingsperioderna skall djuren inte ha tillgång till andra vattenkällor än det medicinerade vattnet.

10. KARENSTID

Svin:

- Kött och slaktbiprodukter: 4 dagar

Kyckling:

- Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar, efter en dos på 10 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Kött och slaktbiprodukter: 12 dagar, efter en dos på 20 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.
- Ägg: Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion. Skall inte användas inom 4 veckor före ägglägningsperiodens början.

11. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

På grund av trolig variation (tid, geografi) i bakteriers känslighet för doxycyklin, särskilt känslighetsuppgifter för *A. pleuropneumoniae* och *O. rhinotracheale* kan skilja sig från land till land och till och med från gård till gård, rekommenderas bakteriologisk provtagning och känslighetstest. Användning av läkemedlet skall baseras på odlings- och känslighetstester av mikroorganismer från sjukdomsfall på gården. Om detta inte är möjligt, skall behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om målbakteriens känslighet. Eftersom målpatogenerna kanske inte kan utplånas, bör behandlingen kombineras med goda skötselrutiner, t.ex. god hygien, rätt ventilation, inte för stor djurbesättning.

Varningar för användare

Om du vet att du är allergisk mot antibiotika som tillhör tetracyclinklassen, skall du vara särskilt försiktig när du hanterar detta läkemedel eller den medicinerade lösningen.

Vid beredning och administrering av det medicinerade dricksvattnet, skall hudkontakt med läkemedlet och inhalation av dammpartiklar undvikas. Bär täta handskar (t.ex. av gummi eller latex) och lämplig dammask (t.ex. filtrerande engångshalvmask som uppfyller Europeisk standard EN149) när läkemedlet används.

I händelse av ögon- eller hudkontakt, skölj det berörda området med stora mängder rent vatten och om irritation förekommer, uppsök läkarvård. Tvätta händer och kontaminerad hud omedelbart efter hantering av läkemedlet.

Om du utvecklar symtom efter exponering, såsom hudutslag, skall du uppsöka läkare och visa läkaren denna varningstext. Svullnad i ansikte, läppar eller ögon, eller andningssvårigheter, är allvarliga symtom och kräver omedelbar läkarvård.

Rök, ät eller drick inte när läkemedlet hanteras.

Vidta åtgärder för att undvika att det bildas damm när läkemedlet blandas i vattnet. Undvik direktkontakt med hud och ögon vid hantering av läkemedlet för att förhindra överkänslighet och kontaktallergi.

Användning under dräktighet eller laktation

Doxycyklin binder sig till kalcium i låg grad och studier har visat att doxycyklin knappt påverkar skelettbildningen. Inga negativa effekter observerades hos fjäderfä efter administrering av rekommenderade doser av doxycyklin.

Då specifika studier saknas rekommenderas inte användning av läkemedlet under dräktighet eller laktation.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Skall inte kombineras med antibiotika som är bakteriedödande, såsom penicilliner eller cefalosporiner.

Absorptionen av doxycyklin kan minska i närvaro av stora mängder kalcium, järn, magnesium eller aluminium i födan. Skall inte administreras tillsammans med antacida (neutraliserar magsyra), kaolin och järnpreparat.

Därför bör intervallet mellan administrering av doxycyklin och dessa läkemedel vara 1–2 timmar, eftersom de begränsar upptaget av tetracycliner.

Doxycyklin ökar effekten av antikoagulantia (blodförtunnande).

Läkemedlets löslighet är pH-beroende och det faller ut om det blandas i alkalisk lösning.

Förvara inte dricksvattnet i metallbehållare.

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

12. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. { månad/år }; Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter Utg.dat.

13. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Tillslut påsen väl efter öppnandet. Fuktkänsligt.

Hållbarhet efter att förpackningen har öppnats första gången: 9 månader.

Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: Efter beredning med vatten skall eventuellt läkemedel som finns kvar efter 24 timmar kasseras.

14. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

15. TEXTEN ”FÖR DJUR” SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall

För djur.

Receptbelagt – Kompletteras nationellt.

16. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

17. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Kompletteras nationellt

18. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

19. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats {nummer}

20. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Kompletteras nationellt

21. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Förpackningsstorlekar: 100 g, 10 x 100 g, 250 g, 500 g och 1 kg
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

MÄRKNING 10 x 100 g

**Kartong för 10 x 100 gram dospåsar av aluminiumfolie
med märkning för 100 gram dospåsar
och bipacksedel**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

endast KARTONG 10 X 100 GRAM

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

Doxycyklinhyklat

FR: Soludox 433 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling - Doxycyklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Sammansättning per gram läkemedel:

Aktiv substans:

Doxycyklinhyklat

500 mg motsvarande 433 mg doxycyklin

FR: Doxycyklin

433 mg motsvarande 500 mg doxycyklinhyklat

Hjälpämnen:

Vinsyra

500 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Gult pulver för användning i dricksvatten.

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

10 x 100 gram

5. DJURSLAG

Svin och kyckling (broiler, unghöns, avelsdjur)

6. INDIKATION(ER)

Svin: För behandling av kliniska tecken i samband med luftvägssjukdom hos svin orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae* som är känsliga för doxycyklin.

Kyckling: När klinisk sjukdom förekommer i besättningen, för att minska dödlighet, sjuklighet och kliniska tecken samt för att minska vävnadsskador på grund av pasteurellos orsakad av *Pasteurella multocida* eller för att minska dödlighet och vävnadsskador vid luftvägsinfektioner orsakade av *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Skall administreras oralt via dricksvatten.

8. KARENSTID

Svin: - Kött och slaktbiprodukter: 4 dagar

Kyckling:

- Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar, efter en dos på 10 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Kött och slaktbiprodukter: 12 dagar, efter en dos på 20 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Ägg: Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Skall inte användas inom 4 veckor före äggläggningsperiodens början.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Läs bipacksedeln före användning.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. { månad/år }; Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter Utg.dat.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall

För djur.

Receptbelagt (eller liknande formulering, nationell fråga)

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Kompletteras nationellt

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats {nummer}

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Dospåse av aluminiumfolie 100 g (10 per förpackning)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

Doxycyklinhyklat

FR: Soludox 433 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling - Doxycyklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Sammansättning per gram läkemedel:

Aktiv substans:

Doxycyklinhyklat

500 mg motsvarande 433 mg doxycyklin

FR: Doxycyklin

433 mg motsvarande 500 mg doxycyklinhyklat

Hjälpämnen:

Vinsyra

500 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Gult kristallint pulver för användning i dricksvatten.

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

100 gram

5. DJURSLAG

Svin och kyckling (broiler, unghöns, avelsdjur)

6. INDIKATION(ER)

Svin: För behandling av kliniska tecken i samband med luftvägssjukdom hos svin orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae* som är känsliga för doxycyklin.

Kyckling: När klinisk sjukdom förekommer i besättningen, för att minska dödlighet, sjuklighet och kliniska tecken samt för att minska vävnadsskador på grund av pasteurellos orsakad av *Pasteurella multocida* eller för att minska dödlighet och vävnadsskador vid luftvägsinfektioner orsakade av *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Skall administreras oralt via dricksvatten.

8. KARENSTID

Svin:

- Kött och slaktbiprodukter: 4 dagar

Kyckling:

- Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar, efter en dos på 10 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Kött och slaktbiprodukter: 12 dagar, efter en dos på 20 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Ägg: Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Skall inte användas inom 4 veckor före äggläggningsperiodens början.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Läs bipacksedeln före användning.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. { månad/år }; Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter Utg.dat.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, i förekommande fall

För djur.

Receptbelagt (eller liknande formulering, nationell fråga)

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Kompletteras nationellt

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats {nummer}

BIPACKSEDEL

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Kompletteras nationellt

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Soludox 500 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

Doxycyklinhyklat

FR: Soludox 433 mg/g pulver för användning i dricksvatten till svin och kyckling

Doxycyklin

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Sammansättning per gram läkemedel:

Aktiv substans:

Doxycyklinhyklat

500 mg motsvarande 433 mg doxycyklin

FR: Doxycyklin

433 mg motsvarande 500 mg doxycyklinhyklat

Hjälpämnen:

Vinsyra

500 mg

4. ANÄNDNINGSSOMRÅDE (N)

Svin: För behandling av kliniska tecken i samband med luftvägssjukdom hos svin orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* och *Mycoplasma hyopneumoniae* som är känsliga för doxycyklin.

Kyckling: När klinisk sjukdom förekommer i besättningen, för att minska dödlighet, sjuklighet och kliniska tecken samt för att minska vävnadsskador på grund av pasteurellos orsakad av *Pasteurella multocida* eller för att minska dödlighet och vävnadsskador vid luftvägsinfektioner orsakade av *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

5. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas vid överkänslighet mot aktiv substans eller mot några hjälpämnen.

Skall inte användas till djur med nedsatt leverfunktion.

6. BIVERKNINGAR

Tetracykliner kan – i mycket sällsynta fall – framkalla ljuskänslighet och allergiska reaktioner. Om misstänkta biverkningar uppstår, skall behandlingen avbrytas. Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna information, tala om det för veterinären eller apotekspersonal.

7. DJURSLAG

Svin och kyckling (broiler, unghöns, avelsdjur)

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Administreras oralt med dricksvattnet.

Rekommenderad dos till svin är:

12,5 mg doxycyklinhyklat (25 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 4 dagar i följd. Om ingen förbättring av kliniska tecken observeras inom denna tid, skall diagnosen omprövas och behandlingen ändras. Vid svåra infektioner kan behandlingstiden förlängas till högst 8 dagar i följd enligt bedömning av behandlande veterinär.

Rekommenderad dos till kyckling är:

10 mg doxycyklinhyklat (20 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 3–4 dagar i följd vid infektioner orsakade av *P. multocida* och

20 mg doxycyklinhyklat (40 mg läkemedel) per kg kroppsvikt per dag i 3–4 dagar i följd vid infektioner orsakade av *O. rhinotracheale*

9. ANVISNINGAR FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Baserat på den dos som skall användas, samt antalet och vikten hos de djur som skall behandlas, kan den exakta dagliga mängden läkemedel beräknas. Följande formel kan användas för att beräkna läkemedelskoncentrationen i dricksvatten:

$$\frac{\text{.... mg läkemedel/kg kroppsvikt/dag} \times \text{Genomsnittlig kroppsvikt (kg) hos de djur som skall behandlas}}{\text{Genomsnittlig daglig vattenkonsumtion (liter) per djur}} = \text{.... mg läkemedel per liter dricksvatten}$$

För att säkerställa korrekt dos skall kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt. Upptaget av medicinerat dricksvatten beror på svinens/kycklingarnas kliniska tillstånd. För att få korrekt dos måste koncentrationen av doxycyklin justeras i enlighet med det. Användning av lämpligt kalibrerad vägningsutrustning rekommenderas om delförpackningar används. Den dagliga mängden skall tillsättas i dricksvattnet så att allt läkemedel konsumeras på 24 timmar. Medicinerat dricksvatten skall fyllas på eller bytas ut var 24:e timme. Det rekommenderas att en koncentrerad stamlösning bereds – ungefär 100 gram läkemedel per liter dricksvatten – och att denna vid behov späds ytterligare till terapeutiska koncentrationer. Alternativt kan den koncentrerade lösningen användas i en proportionell vattenmedikator. Läkemedlets löslighet är pH-beroende och det kan fällas ut om det blandas i hårt alkaliskt dricksvatten. Använd minst koncentrationer på 200 mg pulver per liter dricksvatten i områden med hårt alkaliskt dricksvatten (*hårdhet över 10,2 °d och pH över 8,1*). Under behandlingsperioderna skall djuren inte ha tillgång till andra vattenkällor än det medicinerade vattnet.

10. KARENSTID

Svin:

- Kött och slaktbiprodukter: 4 dagar

Kyckling:

- Kött och slaktbiprodukter: 3 dagar, efter en dos på 10 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Kött och slaktbiprodukter: 12 dagar, efter en dos på 20 mg/kg kroppsvikt i 4 dagar.

- Ägg: Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.

Skall inte användas inom 4 veckor före äggläggningsperiodens början.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Tillslut påsen väl efter öppnandet. Fuktkänsligt.

Hållbarhet efter att förpackningen har öppnats första gången: 9 månader.

Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: Efter beredning med vatten skall eventuellt läkemedel som finns kvar efter 24 timmar kasseras.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

(i) Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

På grund av trolig variation (tid, geografi) i bakteriers känslighet för doxycyklin, särskilt känslighetsuppgifter för *A. pleuropneumoniae* och *O. rhinotracheale* kan skilja sig från land till land och till och med från gård till gård, rekommenderas bakteriologisk provtagning och känslighetstest.

Användning av läkemedlet skall baseras på odlings- och känslighetstester av mikroorganismer från sjukdomsfall på gården. Om detta inte är möjligt, skall behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om målbakteriens känslighet.

Eftersom målpatogenerna kanske inte kan utplånas, bör behandlingen kombineras med goda skötselrutiner, t.ex. god hygien, rätt ventilation, inte för stor djurbesättning.

(ii) Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Om du vet att du är allergisk mot antibiotika som tillhör tetracyclinklassen, skall du vara särskilt försiktig när du hanterar detta läkemedel eller den medicinerade lösningen.

Vid beredning och administrering av det medicinerade dricksvattnet, skall hudkontakt med läkemedlet och inhalation av dammpartiklar undvikas. Bär täta handskar (t.ex. av gummi eller latex) och lämplig dammask (t.ex. filtrerande engångshalvmask som uppfyller Europeisk standard EN149) när läkemedlet används.

I händelse av ögon- eller hudkontakt, skölj det berörda området med stora mängder rent vatten och om irritation förekommer, uppsök läkarvård. Tvätta händer och kontaminerad hud omedelbart efter hantering av läkemedlet.

Om du utvecklar symtom efter exponering, såsom hudutslag, skall du uppsöka läkare och visa läkaren denna varningstext. Svullnad i ansikte, läppar eller ögon, eller andningssvårigheter, är allvarliga symtom och kräver omedelbar läkarvård.

Rök, ät eller drick inte när läkemedlet hanteras.

Vidta åtgärder för att undvika att det bildas damm när läkemedlet blandas i vattnet. Undvik direktkontakt med hud och ögon vid hantering av läkemedlet för att förhindra överkänslighet och kontaktallergi..

Användning under dräktighet eller laktation

Doxycyklin binder sig till kalcium i låg grad och studier har visat att doxycyklin knappt påverkar skelettbildningen. Inga negativa effekter observerades hos fjäderfä efter administrering av rekommenderade doser av doxycyklin.

Då specifika studier saknas rekommenderas inte användning av läkemedlet under dräktighet eller laktation.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Skall inte kombineras med antibiotika som är bakteriedödande, såsom penicilliner eller cefalosporiner.

Absorptionen av doxycyklin kan minska i närvaro av stora mängder kalcium, järn, magnesium eller aluminium i födan. Skall inte administreras tillsammans med antacida (neutraliserar magsyra), kaolin och järnpreparat.

Därför bör intervallet mellan administrering av docycyklin och dessa läkemedel vara 1–2 timmar, eftersom de begränsar upptaget av tetracycliner.

Doxycyklin ökar effekten av antikoagulantia (blodförtunnande).

Läkemedlets löslighet är pH-beroende och det fälls ut om det blandas i alkalisk lösning.
Förvara inte dricksvattnet i metallbehållare.
Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GOKÄNDES

Kompletteras nationellt

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Förpackningsstorlekar: 100 g, 10 x 100 g, 250 g, 500 g och 1 kg
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.