

## **Bilaga I**

**Läkemedlets namn, läkemedelsform, styrka, djurslag,  
administreringsätt och innehavare av godkännande för  
försäljning/sökande**

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	INN Styrka	Läkemedelsform	Djurslag
	Namn & adress				
Belgien	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vattenlösligt pulver	Kalvar före början av idisslingen, grisar, icke- värpfjäderfä
Bulgarien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vattenlösligt pulver	Kalvar, grisar, fjäderfä
Danmark	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vattenlösligt pulver	Grisar
Grekland	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vattenlösligt pulver	Kycklingar (slaktkycklingar), kalvar, grisar
Ungern	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver till oral lösning	Kalvar, grisar, kycklingar
Litauen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver till oral lösning	Kalvar, grisar, fjäderfä

Nederländerna	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver för administration i dricksvatten	Icke värpande kycklingar
Polen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vattenlösligt pulver	Kalvar, kycklingar, grisar
Portugal	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vattenlösligt pulver	Nötkreatur (kalvar), svin, fåglar
Rumänien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLÄNDERNA	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Vattenlösligt pulver	Fjäderfä (ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion), kalvar, grisar

## **Bilaga II**

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln**

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

## 1. Inledning

Doxycycline 50 % WSP och associerade namn är ett pulver för användning i dricksvatten. Pulvret innehåller den aktiva substansen doxycyklinhyklat 500 mg/g. Doxycyklin är ett halvsyntetiskt tetracyklinantibiotikum. Tetracykliner har bredspektrumaktivitet som hämmar grampositiva och gramnegativa bakterier, mykoplasma-bakterier, klamydiabakterier, rickettsiabakterier och vissa protozoer.

På grund av de skilda nationella beslut som fattats av medlemsstaterna om godkännandet av Doxycycline 50 % WSP och associerade namn, hänsköts ärendet till CVMP enligt artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG för att analysera skillnaderna i de nationellt godkända produktresuméerna i hela Europeiska unionen.

De viktigaste avsnitten med skillnader i befintliga produktresuméer var:

- Djurslag.
- Indikationer.
- Dos.
- Karenstider.

## 2. Diskussion om tillgängliga data

### Fjäderfä

Inga data på lägsta hämmande koncentration (MIC) inlämnades, vilka var specifikt relevanta för isolat från målpatogener från kyckling. En farmakokinetisk studie visade att när Doxycycline 50 % WSP administrerades i dricksvatten till slaktkycklingar i en dos på 25 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/ dag i 5 dagar uppnåddes en jämviktskoncentration av doxycyklin på 2 µg/ml i plasma efter 6 timmar. Data från Goren 1983<sup>1</sup> på känsligheten *in vitro* hos patogener som isolerats från fjäderfä mellan 1978 och 1981 visade att känsligheten hos *P. multocida* var >70 procent, men att känsligheten hos *E. coli* varierade mellan 4 och 34 procent under den tidsperiod som studerades. En studie undersökte säkerheten hos Doxycycline 50 % WSP som administrerades i doser på 0,25 och 75 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag i 5 dagar. Inga hälsoavvikelse upptäcktes.

Två litteraturreferenser rapporterade att doxycyklin 50 mg per liter i dricksvattnet i 3–5 dagar var effektivt vid behandling av provokationsinfektioner med *E. coli* (George, 1977<sup>2</sup>), samt *E. coli* och *M. gallisepticum* (Migaki, 1977<sup>3</sup>). I en studie av Goren 1988<sup>4</sup>, som använde en provokationsinfektion

---

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

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

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

med en *E. coli*-stam med en MIC på 1 µg/ml, visades en dosrelaterad terapeutisk effekt. Måttliga till goda effekter observerades i de grupper som fick doxycyklin doser på 96 till 196 mg/kg kroppsvikt/dag, vilket gav plasmakoncentrationer på 1,7 till 3,6 µg/ml. En standardfältstudie enligt god klinisk sed tillhandahölls, vilken undersökte effekten av of Doxycycline 50 % WSP vid behandling av naturligt förekommande utbrott av kolibacillos på 5 gårdar i Nederländerna 1998. Detta var en okontrollerad studie och fjäderfähus med *E. coli*-stammar som inte visades vara känsliga för doxycyklin vid testning *in vitro* exkluderades. En dos på 25 mg doxycyklinhykrat/kg kroppsvikt/dag i dricksvattnet i 3 dagar hade minskat dödligheten och eliminerat de kliniska tecknen på alla gårdar utom en vid slutet av behandlingen. Studien belyste vikten av resistensbestämning före behandling med doxycyklin. Inga data inlämnades beträffande infektioner med *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* och *Clostridia spp.*

Säkerhetsövervakningsdata (sammanfattning av periodiska säkerhetsrapporter (PSUR)) från läkemedlets användning på kyckling, omfattande de senaste 5 åren, har granskats i den senaste hänskjutningen enligt artikel 35 för alla styrkor av vattenlösliga pulver och orala lösningar innehållande doxycyklinhykrat indicerade för användning till fjäderfä och avsedda att ges via dricksvattnet (EMA/V/A/047). Det har inte förekommit några biverkningar hos kyckling, och inte heller några rapporter om misstänkt avsaknad av förväntad effekt under denna period.

Tillgängliga data på resthalter i kycklingkött stödjer en karenstid för kött på 5 dagar när kycklingar ges 25 mg doxycyklinhykrat/kg kroppsvikt/dag i 5 dagar.

Inga data inlämnades beträffande andra fjäderfäarter än kyckling.

## Svin

MIC-data från litteraturen avseende luftvägspatogener hos svin, vilka isolerats från kliniska fall i Nederländerna, tillhandahölls (Pijpers, 1990<sup>5</sup>). MIC<sub>90</sub>-värdena varierade från 0,03 µg/ml för *Mycoplasma hyopneumoniae* till 0,5 µg/ml för *P. multocida*. En dositeringsstudie av Pijpers, 1990b<sup>6</sup>, undersökte den profylaktiska effekten av doxycyklin i foder mot provokation med *Actinobacillus pleuropneumoniae*. I denna studie var doxycyklin doser motsvarande 16, 7,5 och 3,6 mg/kg kroppsvikt/dag effektiva för att förhindra sjukdom hos 6/6, 5/6 respektive 1/6 svin. I den grupp som behandlades med doxycyklin 16 mg/kg kroppsvikt/dag låg plasmanivåerna mellan 1,28 och 1,83 µg/ml, och översteg MIC för provokationsstammen (1 µg/ml). En studie på farmakokinetik och resthalter visade att vid en daglig dos på 10 mg doxycyklinhydroklorid/kg kroppsvikt uppnådde doxycyklin en jämviktskoncentration på 0,4 µg/ml inom 3 dagar. Pijpers fastställde 1990 jämviktskoncentrationen av doxycyklin efter oral administrering i foder i doser på 7, 13 och 26 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen.

Jämviktsnivåerna av doxycyklin i plasma varierade mellan 0,37-0,89 µg/ml (vid 7 mg/kg kroppsvikt), 0,7-1,14 µg/ml (vid 13 mg/kg kroppsvikt) och 1,62-3,18 µg/ml (vid 26 mg/kg kroppsvikt). Även om detta inte inlämnats av innehavaren av godkännande för

---

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

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

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

försäljning, rapporterade information från projektet ARBAO-II<sup>7</sup> förekomst av antimikrobiell resistens hos bakterier som orsakat infektioner hos svin i Europeiska unionen under åren 2002–2004, där man visat resistens mot tetracykliner hos *Actinobacillus pleuropneumoniae* på en nivå mellan 0 och 46,0 procent, och hos *Strep. suis* på en nivå mellan 48,0 och 92,0 procent. Det accepterades att denna resistensnivå inte kunde extrapoleras direkt till doxycyklin. En studie undersökte säkerheten hos Doxycycline 50 % WSP som administrerades i doser på 0, 10, 50 och 150 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag i 10 dagar. Administrering på upp till 5 gånger rekommenderad behandlingsdos tolererades väl.

Inga kliniska data inlämnades till stöd för användning av Doxycycline 50 % WSP vid behandling av atrofisk rinit eller bronkopneumoni.

Inga fältdata inlämnades till stöd för användning av läkemedlet hos svin.

Säkerhetsövervakningsdata (sammanfattning av PSUR) från användning av läkemedlet hos svin omfattande de senaste 5 åren har tillhandahållits. Det har inte förekommit några biverkningar hos svin, och inte heller några rapporter om misstänkt avsaknad av förväntad effekt under denna period.

Tillgängliga data på resthalter i svinkött stödjer en karenstid för kött på 8 dagar när svin ges 10 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag i 5 dagar.

### **Kalvar**

Inga MIC-data inlämnades vilka var specifikt relevanta för isolat från målpatogener från kalvar. En studie på farmakokinetik och resthalter visade att vid en daglig dos på 10 mg doxycyklinhydroklorid/kg kroppsvikt, administrerad en gång dagligen via mjölkersättning i 5 dagar, uppnåddes  $C_{max}$  inom 2–3 dagar med ett medelvärde på 2,2–2,5 µg/ml. I en studie av Meijer 1993<sup>8</sup> varierade plasmakoncentrationerna mellan 1,0 och 2,3 µg/ml efter administrering av 5 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt två gånger dagligen via mjölkersättning i 5 dagar till omogna kalvar. Kremer, 1988<sup>9</sup> och Hartman, 1993<sup>10</sup> och 1994<sup>11</sup>, visade höga resistensnivåer hos *Pasteurella spp* som isolerats från slaktkalvar i Nederländerna. En studie visade att doxycyklinhyklat 50 % tolererades väl när det administrerades i den rekommenderade dosen 5 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt två gånger dagligen under dubbel rekommenderad behandlingstid (10 dagar). Administrering av 5 gånger och 10 gånger rekommenderad behandlingsdos tolererades dock inte väl och djuren visade anorexi, diarré och tecken på njursvikt som krävde eutanasi.

---

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

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

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

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

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

En sammanfattning av fältstudiedata (Van Gool, 1986<sup>12</sup>) gav bevis för effekt av Ronaxan P.S. 5 procent (doxycyklinhykrat) administrerat i mjölkersättning i en dos på 10 mg/kg kroppsvikt/dag i 4–6 dagar vid behandling av kalvar som hade pneumoni orsakad av *Mycoplasma* och *Past. Haemolytica*. Behandlingen ansågs ha varit effektiv hos 98 procent av de kalvar som behandlades med Ronaxan (n=361) jämfört med 85 procent av de kalvar som behandlades med antimikrobiella referensläkemedel (n=174). En studie av Kuttler 1978<sup>13</sup> visade att doxycyklin var effektivt när det gällde att lindra anaplasmos hos splenektomerade kalvar som infekterats med *Anaplasma marginale*.

Inga kliniska data eller fältdata har presenterats till stöd för användning av läkemedlet vid behandling av pleuropneumoni (*Histophilus somni*) eller bronkopneumoni involverande *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* eller *Arcanobacterium pyogenes*.

Tillgängliga data på resthalter i kalvkött stödjer en karenstid för kött på 7 dagar när kalvar ges 5 mg doxycyklinhykrat/kg kroppsvikt två gånger per dag i 5 dagar.

Säkerhetsövervakningsdata (sammanfattning av PSUR) från användning av läkemedlet hos kalvar omfattande de senaste 5 åren tillhandahålls. Det har inte förekommit några biverkningar hos kalvar, och inte heller några rapporter om misstänkt avsaknad av förväntad effekt under denna period.

### 3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

#### Nyttobedömning

##### *Kyckling*

Eftersom inga data har inlämnats för andra fjäderfäarter än kyckling, enades man om att målarten skulle begränsas till "kyckling" i alla medlemsstater där läkemedlet godkänns eller där godkännande pågår. I överensstämmelse med den senaste hänskjutningen enligt artikel 35 för alla styrkor av vattenlösliga pulver och orala lösningar innehållande doxycyklinhykrat indicerade för användning på fjäderfä och avsedda att ges via dricksvattnet (EMA/V/A/047) kan man enas om följande indikationer:

- Luftvägsinfektioner orsakade av *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* och *Bordetella avium*.
- Enterit orsakad av *Clostridium perfringens* och *Clostridium colinum*.

Data saknades för vissa indikationer, men vid tidpunkten för hänskjutningen enligt artikel 35 fanns det inga dokumenterade bevis för misstänkt avsaknad av effekt av doxycyklinpreparat hos kyckling. I avsaknad av data som stödjer en dosregim för andra infektioner än kolibacillos, kan den harmoniserade dosregimen på 25 mg doxycyklinhykrat/kg kroppsvikt i 3 till 5 dagar accepteras för alla indikationer, eftersom den ligger i övre delen av det dosområde som tidigare har använts och den inte utgör någon säkerhetsrisk.

---

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

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



Data på resthalter i kött stödjer en karenstid för kött på 5 dagar när kycklingar ges 25 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag i 5 dagar.

### **Svin**

Eftersom svin är målart i alla nuvarande produktresuméer (med undantag för läkemedlet i Nederländerna) enades man om att målarten "svin" kan accepteras i den harmoniserade produktinformationen. Det har inte förekommit några större skillnader mellan medlemsstaterna i följande indikationer:

- Atrofisk rinit orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*.
- Bronkopneumoni orsakad av *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* och *Mycoplasma hyorhinis*.
- Pleuropneumoni orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Begränsade kliniska data tillhandahölls som stöd för användning av läkemedlet vid behandling av pleuropneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae*, och inga kliniska data eller fältdata tillhandahölls som stöd för användning av doxycyklin vid behandling av atrofisk rinit eller bronkopneumoni hos svin. Det fanns ingen tydlig skillnad mellan medlemsstaterna i dosregimen 10 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt i 3 till 5 dagar. Även om de data som tillhandahölls tydde på att denna dos kanske inte är optimal och det finns nya bevis i litteraturen för resistensutveckling mot tetracykliner hos luftvägspatogener hos svin, fanns det inga tydliga bevis att grunda en revidering av dosen/indikationerna på. Sammanfattningen av PSUR-data visade inga säkerhetsproblem eller misstänkt avsaknad av effekt i förhållande till denna indikation eller dosduration.

Data på resthalter i svin stödjer en karenstid för kött på 8 dagar när svin ges 10 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag i 5 dagar.

### **Kalvar**

Kalvar är målart i alla nuvarande produktresuméer (med undantag för läkemedlet i Nederländerna). Man enades om att målarten skulle förtydligas till "icke idisslande kalvar" i den harmoniserade produktinformationen. Det har inte förekommit några skillnader mellan medlemsstaterna i följande indikationer:

- Bronkopneumoni och pleuropneumoni orsakad av *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* och *Mycoplasma spp.*

Vissa fältdata presenterades till stöd för användning av läkemedlet vid behandling av pneumoni orsakad av *Mycoplasma* och *P. haemolytica* hos kalvar, men det fanns inga fältdata till stöd för användning av läkemedlet vid behandling av pleuropneumoni (*H. somni*) eller bronkopneumoni involverande *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* eller *A. pyogenes*. Sammanfattningen av PSUR-data indikerade inga säkerhetsproblem eller misstänkt avsaknad av effekt i förhållande till denna indikation eller dosduration. Med hänsyn till alla faktorer fanns det inte tillräckliga bevis för att motivera en förändring av doseringsfrekvens eller regim.

Data på resthalter i kalvar stödjer en karenstid för kött på 7 dagar när kalvar ges 5 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt två gånger per dag i 5 dagar.

### **Riskbedömning**

Doxycyklin är listat som ett "ytterst viktigt antimikrobikum" för humant bruk, och "kritiskt viktigt" för veterinärmedicinsk användning enligt WHO:s kriterier 2007. Inom humanmedicin är doxycyklin förstahandsval för behandling av akut trakeobronkit, akut bronkit och akut bronkiolit orsakad av

primära bakterieinfektioner (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) och bakteriella superinfektioner (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). Livsmedelsburen överföring av resistenta mikroorganismer (resistenta bestämningsfaktorer), såväl direkt som via miljön, måste betraktas som en risk i samband med användning av läkemedlet, trots det faktum att kvantifiering av överföring av zoonotiska smittämnen och horisontell överföring av resistensgener mellan djur och humana bakterier är ytterst svårt *in vivo* (F. J. Angulo et al., 2004)<sup>14</sup>. Det fastställdes vid tidpunkten för hänskjutningen enligt artikel 35 för vattenlösliga pulver och orala lösningar innehållande doxycyklinhyklat att det fanns en hög frekvens av resistens mot tetracykliner hos *E. coli* som isolerats från kyckling (De Jong et al, 2009)<sup>15</sup>. Höga nivåer av resistens mot tetracykliner hos luftvägspatogener hos svin har också dokumenterats (studien ARBAO-II, 2008)<sup>7</sup>. En lämplig definition av indikationerna, vilken ger användarna av läkemedlet tydlig information om förväntad effekt, tillsammans med lämplig dosering vid indikationerna, är nödvändigt för att säkerställa effektiv och säker användning av läkemedlet i fält.

Eftersom de data på kalvar som presenterades i dossiern till stöd för kliniska data gäller icke idisslande kalvar, med oklar våmmognad i vissa av de studier som presenterades i dossiern, och med tanke på förändringar i farmakokinetiska nyckelparametrar efter i.v. administrering till icke idisslande jämfört med idisslande kalvar, samt det faktum att det inte finns någon tydlig säkerhetsmarginal som skulle kunna möjliggöra granskning av den dagliga dosen hos kalvar, bör det tydligt anges att målarten är icke idisslande kalvar.

Det finns inga förslag om att ändra dosregimen för kyckling, svin och kalvar, och därför kommer inte miljöexponeringen för doxycyklin att öka. Den användning av läkemedlet som föreslås, förväntas inte utgöra någon risk för miljön.

### **Åtgärder för riskhantering eller riskreducering**

De försiktighetsåtgärder som CVMP rekommenderar för att begränsa resistensutvecklingen, till följd av hänskjutningen enligt artikel 35, har inkluderats i avsnitt 4.5 i produktresumén. Dessa varningar har utvidgats till att ta hänsyn till den resistens mot tetracykliner som påvisats i isolat från svin och kalvar. Ytterligare information har lagts till i produktresumén beträffande mekanismer för resistens mot tetracykliner i allmänhet.

För att säkerställa optimal biotillgänglighet i fält har en varning inkluderats i avsnitt 4.8 i produktresumén beträffande potentialen hos tetracyklin att bilda kelater med katjoner.

När kycklingar ges en dos på 25 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag i 5 dagar, svin ges 10 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag i 5 dagar och kalvar ges 5 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt två gånger per dag i 5 dagar, kommer karenstider för kött på 5, 8 respektive 7 dagar att säkerställa konsumentens säkerhet.

För att säkerställa att läkemedlet endast ges till unga kalvar innan idisslandet etablerats har målarten uppdaterats till "icke idisslande kalvar".

### **Utvärdering av nytta-riskförhållandet**

---

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

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

Det är tydligt att det finns mycket begränsade vetenskapliga data tillgängliga till stöd för många av de föreslagna indikationerna för läkemedlets användning, men den kan anses ha "väletablerad användning".

Dessutom har inga bevis från säkerhetsövervakning av allvarlig risk visats vara förknippade med nuvarande doseringsregimer för kyckling, svin eller icke idisslande kalvar och de kan behållas som de är.

Med tanke på bristerna hos befintliga data har indikationerna gjorts mer exakta och produktresuméns varningar och råd rörande antimikrobiell resistens har förstärkts.

Den slutliga slutsatsen för nytta-riskförhållandet för läkemedlets användning är fortfarande positiv.

## **Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln**

CVMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning av Doxycycline 50 % WSP och associerade namn (*se bilaga I*), för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III, ändras av följande skäl:

- CVMP beaktade att hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumé, märkning och bipacksedel.
- CVMP granskade den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning och beaktade alla samlade inlämnade data.

## **Bilaga III**

### **Produktresumé innerförpackning**

## 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

*Doxycycline 50% WSP*

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Per gram:

Aktiv(a) substans(er):

Doxycyklinhykrat: 500 mg  
(motsvarande 433 mg doxycyklin)

Hjälpämne(n):

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral lösning.

Svagt gulaktigt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Djurslag

Kalvar före början av idisslingen, grisar, kycklingar.

### 4.2 Indikationer, specificera djurslag

Behandling av infektioner i luftvägar och matspjälkningskanal orsakade av mikroorganismer känsliga för doxycyklin.

*Kalvar före början av idisslingen:*

- Bronkopneumoni och pleuropneumoni orsakad av *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* och *Mycoplasma spp.*

*Grisar:*

- Atrofisk rinit orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*;  
- Bronkopneumoni orsakad av *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* och *Mycoplasma hyorhinis*;  
- Pleuropneumoni orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

*Kycklingar:*

- Luftvägsinfektioner orsakade av *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* och *Bordetella avium*;  
- Enterit orsakad av *Clostridium perfringens* och *Clostridium colinum*.

### 4.3 Kontraindikationer

Skall inte användas vid överkänslighet mot tetracykliner eller mot något (några) hjälpämne(n).  
Skall inte användas till djur med svår lever- eller njurinsufficiens.

### 4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

## 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

På grund av variation (över tid, geografiskt) i bakteriers känslighet för doxycyklin, rekommenderas starkt bakteriologisk provtagning och känslighetstest för mikroorganismer från sjuka djur på lantbruk.

En hög resistensgrad hos *E. coli*, isolerade från kycklingar, mot tetracykliner har dokumenterats. Därför bör produkten endast användas för behandling av infektioner orsakade av *E. coli* efter utförd känslighetstest. Resistens mot tetracykliner har även rapporterats för respiratoriska patogener hos grisar (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) och patogener hos kalvar (*Pasteurella spp*) i några EU-länder.

Då utrotning av målpatogener eventuellt inte kan uppnås bör läkemedlet kombineras med lämpliga behandlingsrutiner, t.ex. god hygien, ordentlig ventilation, inte för stor kreatursbesättning.

### Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Under hantering av läkemedlet måste hudkontakt och inhalation undvikas, med hänsyn till risk för sensibilisering och kontaktdermatit. Av denna anledning ska handskar och dammfilterskydd bäras.

## 4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Inga kända.

## 4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Dräktighet och laktation:

På grund av utfällning av doxycyklin i ung benvävnad bör användning av läkemedlet begränsas under dräktighet och laktation.

## 4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Skall inte användas i kombination med bakteriedödande antibiotika, som penicilliner och cefalosporiner.

Tetracykliner kan bilda kelater med katjoner (t.ex. Mg, Mn, Fe och Al) och detta kan leda till minskad biotillgänglighet

## 4.9 Dos och administreringsätt

Skall administreras oralt via mjölkersättning och/eller dricksvatten.

Kalvar före början av idisslingen:	10 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag, motsvarande 20 mg läkemedel per kg kroppsvikt, under 3-5 dagar i följd, fördelat på 2 administreringar.
Grisar:	10 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag, motsvarande 20 mg läkemedel per kg kroppsvikt, under 3-5 dagar i följd.
Kycklingar:	25 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag, motsvarande 50 mg läkemedel per kg kroppsvikt, under 3-5 dagar i följd.

För administrering via dricksvatten måste den exakta dagliga mängden läkemedel beräknas, baserat på rekommenderad dos samt antalet djur som ska behandlas och vikten hos dessa, enligt följande formel:

$$\frac{\text{mg läkemedel/kg kroppsvikt/dag} \quad \times \quad \text{Genomsnittlig kroppsvikt (kg) hos djuren som ska behandlas}}{\text{Genomsnittlig daglig vattenkonsumtion (liter) per djur}} = \dots \text{ mg läkemedel per liter dricksvatten}$$

För att säkerställa korrekt dos bör kroppsvikten fastställas så exakt som möjligt.

Upptaget av medicinerat vatten är beroende av djurens kliniska tillstånd. För att erhålla korrekt dos kan koncentrationen i dricksvatten komma att behöva justeras.

Användning av lämplig kalibrerad vägningsutrustning rekommenderas då delförpackningar används. Den dagliga mängden ska tillsättas dricksvattnet på sådant sätt att allt läkemedel förbrukas inom 24 timmar. Medicinerat dricksvatten ska beredas på nytt varje dygn. Beredning av en koncentrerad lösning rekommenderas - ungefär 100 gram läkemedel per liter dricksvatten - och ytterligare spädning av denna till terapeutisk koncentration om det behövs. Alternativt kan den koncentrerade lösningen användas i en proportionell vattenmedikator.

Medicinerad mjölkersättning ska användas omedelbart.

#### 4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)

Hos kalvar kan akut, ibland fatal, myokardiell degeneration uppstå till följd av en eller flera doser. Då detta till största del orsakas av överdosering är det viktigt att beräkna dosen noggrant.

#### 4.11 Karenstid(er)

Kött och slaktbiprodukter:

Kalvar före början av idisslingen: 7 dagar

Grisar: 8 dagar

Kycklingar: 5 dagar

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

Ej tillåtet för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, tetracykliner

ATCvet-kod: QJ01AA02

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Doxycyklin är ett bredspektrumantibiotikum. Det inhiberar bakteriers proteinsyntes intracellulärt genom bindning till 30 S-subenheterna på ribosomen. Detta hindrar bindning av aminoacyl-tRNA till acceptorsekvensen på mRNA ribosomkomplexet och förhindrar koppling av aminosyror till långa peptidkedjor.

Doxycyklin inhiberar bakterier, mykoplasma, Chlamydia, Rickettsia och vissa protozoer.

Fyra resistensmekanismer förvärvade av mikroorganismer mot tetracykliner i allmänhet har rapporterats: Minskad ackumulation av tetracykliner (minskad permeabilitet av bakteriens cellvägg och aktiv efflux), proteinskydd hos bakteriella ribosomer, enzymatisk inaktivering av antibiotika och rRNA-mutationer (förhindrar bindning av tetracyklin till ribosomer). Tetracyklinresistens förvärvas vanligtvis genom plasmider eller andra rörliga element (t.ex. konjugativa transposoner). Korsresistens mellan tetracykliner har observerats. På grund av den högre lipidlösligheten och högre färdighet att passera genom cellmembran (jämfört med tetracyklin) behåller doxycyklin en viss verkningsgrad mot mikroorganismer med förvärvad resistens mot tetracykliner.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Doxycyklin absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen. Närvaro av foder i magtarmkanalen påverkar inte den faktiska absorptionen av doxycyklin. Doxycyklinets distribution och genomträngning är god i de flesta kroppsvävnader .

Efter absorption metaboliseras tetracykliner i mycket liten utsträckning. I motsats till andra tetracykliner utsöndras doxycyklin huvudsakligen via faeces.

### *Kalvar*

Halveringstiden efter en dosering med 10 mg/kg/dag under 5 dagar varierade mellan 15 och 28 timmar. Plasmanivån för doxycyklin nådde i snitt 2,2 till 2,5 µg/ml.

### *Grisar*

Hos grisar förekom ingen ackumulation av doxycyklin i plasma efter behandling via dricksvatten. Genomsnittligt plasmavärde på  $0,44 \pm 0,12$  µg/ml konstaterades efter 3 dagars behandling med en genomsnittlig dos på 10 mg/kg.

### *Fågel*

Steady-state plasmakoncentrationer på  $2,05 \pm 0,47$  µg/ml uppnåddes inom 6 timmar efter behandlingens början och varierade mellan 1,28 och 2,18 µg/ml med en dos på 25 mg/kg under 5 dagar.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra  
Laktos

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

### 6.3 Hållbarhet

Det veterinärmedicinska läkemedlets hållbarhet i oöppnad förpackning: 36 månader.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 3 månader.

Hållbarhet efter spädning i dricksvatten: 24 timmar.

Hållbarhet efter spädning i mjölkersättning: använd omedelbart.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej förvaras i kylskåp eller frysas.

Skyddas mot frost.

### 6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Vit förpackning av polypropen innehållande 1000 g, täckt med ett lock av polyeten av låg densitet.

### 6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt veterinärmedicinskt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.



**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Ifylls nationellt*

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

<<date of first registration or renewal>>*Ifylls nationellt*

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

*Ifylls nationellt*

**FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING**

Ej relevant.

## **MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

### PP Förpackning

#### 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

*Doxycycline 50% WSP, 500 mg/g, powder for oral solution*

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

Doxycylinhyklat 500 mg/g  
(motsvarande doxycylin 433 mg/g)

#### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral lösning.

#### 4. FÖRPACKNINGSTORLEK

1 kg.

#### 5. DJURSLAG

Kalvar före början av idisslingen, grisar och kycklingar

#### 6. INDIKATION(ER)

Behandling av infektioner i luftvägar och matspjälkningskanal orsakade av mikroorganismer känsliga för doxycylin.

Kalvar före början av idisslingen:

- Bronkopneumoni och pleuropneumoni orsakad av *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* och *Mycoplasma spp.*

Grisar:

- Atrofisk rinit orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*;

- Bronkopneumoni orsakad av *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* och *Mycoplasma hyorhinis*;

- Pleuropneumoni orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kycklingar:

- Luftvägsinfektioner orsakade av *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* och *Bordetella avium*;

- Enterit orsakad av *Clostridium perfringens* och *Clostridium colinum*.

#### 7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Oral användning, efter lösning i dricksvatten/mjölkersättning.

Läs bipacksedeln före användning.

## **8. KARENSTID**

Kött och slaktbiprodukter:

Kalvar före början av idisslingen: 7 dagar

Grisar: 8 dagar

Kycklingar: 5 dagar

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

Ej tillåtet för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.

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

Läs bipacksedeln före användning.

## **10. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat <<EXP month/year>>

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 3 månader.

Hållbarhet efter spädning i dricksvatten: 24 timmar.

Hållbarhet efter spädning i mjölkersättning: använd omedelbart.

Öppnad förpackning ska användas senast:

## **11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej förvaras i kylskåp eller frysas.

Skyddas mot frost.

## **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.

## **14. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## **15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Ifylls nationellt*

**17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

## **BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL

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

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

Dopharma B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Nederländerna

### 2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

*Doxycycline 50% WSP*

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

Aktiv(a) substans(er):

Doxycyklinhykrat 500 mg/g  
(motsvarande doxycyklin 433 mg/g)

Svagt gulaktigt pulver.

### 4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Behandling av infektioner i luftvägar och matspjälkningskanal orsakade av mikroorganismer känsliga för doxycyklin.

Kalvar före början av idisslingen:

- Bronkopneumoni och pleuropneumoni orsakad av *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* och *Mycoplasma spp.*

Grisar:

- Atrofisk rinit orsakad av *Pasteurella multocida* och *Bordetella bronchiseptica*;  
- Bronkopneumoni orsakad av *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* och *Mycoplasma hyorhinis*;  
- Pleuropneumoni orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kycklingar:

- Luftvägsinfektioner orsakade av *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* och *Bordetella avium*;  
- Enterit orsakad av *Clostridium perfringens* och *Clostridium colinum*.

### 5. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas vid överkänslighet mot tetracykliner eller mot något (några) hjälpämne(n).  
Skall inte användas till djur med svår lever- eller njurinsufficiens.

## 6. BIVERKNINGAR

Inga kända.

Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna information, tala om det för veterinären.

## 7. DJURSLAG

Kalvar före början av idisslingen, grisar, kycklingar

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

Kalvar före början av idisslingen: 10 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag,  
motsvarande 20 mg läkemedel per kg kroppsvikt,  
under 3-5 dagar i följd, fördelat på 2 administreringar.  
Grisar: 10 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag,  
motsvarande 20 mg läkemedel per kg kroppsvikt,  
under 3-5 dagar i följd.  
Kycklingar: 25 mg doxycyklinhyklat/kg kroppsvikt/dag,  
motsvarande 50 mg läkemedel per kg kroppsvikt,  
under 3-5 dagar i följd.

Skall administreras oralt via mjölkersättning och/eller dricksvatten.

## 9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

För administrering via dricksvatten måste den exakta dagliga mängden läkemedel beräknas, baserat på rekommenderad dos samt antalet djur som ska behandlas och vikten hos dessa, enligt följande formel:

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

För att säkerställa korrekt dos bör kroppsvikten fastställas så exakt som möjligt.

Upptaget av medicinerat vatten är beroende av djurens kliniska tillstånd. För att erhålla korrekt dos kan koncentrationen i dricksvatten komma att behöva justeras.

Användning av lämplig kalibrerad vägningsutrustning rekommenderas då delförpackningar används. Den dagliga mängden ska tillsättas dricksvattnet på sådant sätt att allt läkemedel förbrukas inom 24 timmar. Medicinerat dricksvatten ska beredas på nytt varje dygn. Det rekommenderas att

bereda en koncentrerad lösning - ungefär 100 gram läkemedel per liter dricksvatten - och ytterligare späda denna till terapeutisk koncentration om det behövs. Alternativt kan den koncentrerade lösningen användas i en proportionell vattenmedikator.

Medicinerat mjölkersättning ska användas omedelbart.

## 10. KARENSTID



Kött och slaktbiprodukter:  
Kalvar före början av idisslingen: 7 dagar  
Grisar: 8 dagar  
Kycklingar: 5 dagar

Ej tillåtet för användning till äggläggande fåglar som producerar ägg för humankonsumtion.  
Ej tillåtet för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.

## 11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.  
Får ej förvaras i kylskåp eller frysas.  
Skyddas mot frost.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 månader.  
Hållbarhet efter spädning i dricksvatten: 24 timmar.  
Hållbarhet efter spädning i mjölkersättning: använd omedelbart.

## 12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

På grund av variation (över tid, geografiskt) i bakteriers känslighet för doxycyklin, rekommenderas starkt bakteriologisk provtagning och känslighetstest för mikroorganismer från sjuka djur på lantbruk. En hög resistensgrad hos *E. coli*, isolerade från kycklingar, mot tetracykliner har dokumenterats. Därför bör produkten endast användas för behandling av infektioner orsakade av *E. coli* efter utförd känslighetstest. Resistens mot tetracykliner har även rapporterats för respiratoriska patogener hos grisar (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) och patogener hos kalvar (*Pasteurella spp*) i några EU-länder.

Då utrotning av målpatogener eventuellt inte kan uppnås bör läkemedlet kombineras med lämpliga behandlingsrutiner, t.ex. god hygien, ordentlig ventilation, inte för stor kreatursbesättning.

### Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Under hantering av läkemedlet måste hudkontakt och inhalation undvikas, med hänsyn till risk för sensibilisering och kontaktdermatit. Av denna anledning ska handskar och dammfilterskydd bäras.

### Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

På grund av utfällning av doxycyklin i ung benvävnad bör användning av läkemedlet begränsas under dräktighet och laktation.

### Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Skall inte användas i kombination med bakteriedödande antibiotika, som penicilliner och cefalosporiner.

Tetracykliner kan bilda kelater med katjoner (t.ex. Mg, Mn, Fe och Al) och detta kan leda till minskad biotillgänglighet.

### Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift)

Hos kalvar kan akut, ibland fatal, myokardiell degeneration uppstå till följd av en eller flera doser. Då detta till största del orsakas av överdosering är det viktigt att beräkna dosen noggrant.

**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 GODKÄNDES**

*Ifylls nationellt*

**15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**