



PRODUKTRESUMÉ

for

Ladoxyn, granulat til oral opløsning

0. D.SP.NR
25746

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Ladoxyn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 g granulat til oral opløsning indeholder:

Aktivt stof:
Doxycyclin 500 mg
(svarende til Doxycyclin hyclat 580,0 mg)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Granulat til oral opløsning.
Gult, løst pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Svin (svin til slagtning efter afvænning), kyllinger (slagtekyllinger og avlskyllinger) og kalkuner (slagtekalkuner og avlskalkuner)

4.2 Terapeutiske indikationer

Svin: behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae* og *Pasteurella multocida*, der er følsomme over for doxycyclin.

Kyllinger og kalkuner: behandling af luftvejsinfektioner forbundet med infektioner af *Mycoplasma gallisepticum* der er følsomme over for doxycyclin.

4.3 Kontraindikationer

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

Må ikke anvendes ved påvist resistens overfor tetracycliner, da der er risiko for krydsresistens.

Må ikke bruges i dyr med hepatisk dysfunktion.

4.4 Særlige advarsler for hver dyreart

Dyrenes optagelse af lægemidlet kan ændres på grund af sygdom. I tilfælde af utilstrækkelig optagelse af drikkevand, bør dyrene behandles parenteralt.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Uhensigtsmæssig brug af produktet kan forøge udbredelsen af bakteriers resistens over for tetracycliner på grund af muligheden for kryds resistens.

På grund af variationer (tidsmæssigt, geografisk) i bakteriers følsomhed over for doxycyclin anbefales det på det kraftigste, at der udføres bakteriologiske test og følsomhedstest for mikroorganismer fra de syge dyr i bedriften.

Der er dokumenteret en høj resistensrate for *E. coli*, der er isoleret fra kyllinger, over for tetracycliner. Præparatet bør således ikke anvendes til behandling af infektioner, der skyldes *E. coli*, før der er udført følsomhedstest.

Da udryddelse af målpatogenerne muligvis ikke opnås, bør medicineringen kombineres med god management, for eksempel god hygiejne, ordentlig ventilation og passende belægningsgrad.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Direkte kontakt med produktet på huden, øjne og slimhinder bør undgås.

Personer med kendt hypersensibilitet overfor tetracycliner bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel.

Bær beskyttende handsker og briller i forbindelse med opblandingen og administration af opløsningen. Vask udsatte steder på huden efter opblanding. I tilfælde af at produktet kommer i øjnene, skyld da med rigelige mængder vand. Der må ikke ryges, drikkes eller spises under håndteringen af lægemidlet.

I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld, søg straks lægehjælp og vis indlægssedlen eller etiket til lægen. Hævelse af ansigtet, læber eller øjne eller åndedrætsbesvær er de mest alvorlige tegn på, at man behøver øjeblikkelig lægehjælp.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

Som for alle tetracycliner kan der i yderst sjældne tilfælde opstå allergiske reaktioner og fotosensibilitet. Hvis bivirkninger opstår, bør behandlingen stoppes.

Informér dyrlægen, såfremt uventede bivirkninger opstår.

Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt her, bedes De informere Deres dyrlæge.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Laboratorieforsøg med rotter og kaniner har ikke givet bevis for misdannelse af foster, fostertoksisk eller maternotoksisk påvirkning.

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning hos søer er ikke fastlagt.

Brugen af produktet anbefales ikke til drægtige og diegivende søer.

Må ikke anvendes i æglægningsperioden til ynglefugle og inden for 4 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxycyclin bør ikke administreres samtidig med foder indeholdende store mængder polyvalente kationer såsom Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} og Fe^{3+} , idet dannelsen af doxycyclin komplekser med disse kationer er mulig. Må ikke administreres sammen med antacider, kaolin og jernpræparater, da tetracycliner er bakteriostater. Må ikke administreres i forbindelse med antibiotika såsom beta-laktamer.

Der anbefales et interval på 1-2 timer mellem administration af produktet og andre produkter, der indeholder polyvalente kationer, på grund af, at disse andre produkter begrænser optagelsen af tetracyclin.

Doxycyclin øger virkningen af antikoagulantia.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Blandes i drikkevandet.

Dosis:

Svin og kyllinger:

20 mg doxycyclin per kg kropsvægt dagligt (svarende til 40 mg produkt per kg kropsvægt), administreret i drikkevandet 5 dage i træk.

Kalkuner:

25 mg doxycyclin per kg kropsvægt dagligt (svarende til 50 mg produkt per kg kropsvægt), administreret i drikkevandet 5 dage i træk.

Administration:

Baseret på den anbefalede dosis samt antal og vægt af de dyr, der skal behandles, skal den nøjagtige daglige mængde af produktet beregnes i henhold til følgende formel:

$$\frac{\begin{array}{l} \dots \text{ mg} \\ \text{produkt per kg kropsvægt} \\ \text{per dag} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Gennemsnitlig} \\ \text{kropsvægt (kg) på dyr,} \\ \text{der skal behandles} \end{array}}{\text{Gennemsnitlig dagligt vandforbrug (liter per dyr)}} = \dots \text{mg produkt per liter drikkevand}$$

For at sikre en korrekt dosering skal kropsvægt bestemmes så nøjagtigt som muligt. Optagelsen af medicineret vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. Koncentrationen i drikkevandet skal muligvis justeres for at opnå korrekt dosering. Anvendelse af en passende kalibreret vægt anbefales, hvis der bruges en del af en pakning. Den daglige mængde skal tilsættes drikkevandet, så al medicin indtages inden for 24 timer. Medicineret drikkevand skal skiftes én gang i døgnet. Det anbefales at forberede en koncentreret præopløsning - cirka 100 gram produkt per liter drikkevand - og om nødvendigt fortynde dette

yderligere til terapeutiske koncentrationer. Præparatets maksimale opløselighed i vand er 72 g/l. Alternativt kan den koncentrerede opløsning anvendes i en medicinblander. Det skal sikres, at alle de dyr, der skal behandles, har adgang til drikkefaciliteterne. Ved behandlingens slutning skal vandanlægget rengøres tilstrækkeligt for at undgå indtag af tilbageblivende mængder i subterapeutiske doser. Det opblandede vand skal være den eneste kilde til drikkevand gennem behandlingsperioden. Opblandingen må ikke laves eller oplagres i en metalcontainer og bruges i rustne drikkevands systemer. Opløseligheden af produktet er pH-afhængig, og produktet vil bundfalde, hvis det opblandes i en basisk opløsning.

4.10 Overdosering

Undgå overdosering.

Under tolerancestudier, observeredes ingen bivirkninger, selv ved dosis 5 gange overdosis administreret ved to gange den anbefalede varighed. Hvis mistænkte toksiske reaktioner opstår pga. ekstrem overdosis, skal behandlingen stoppes og passende symptomatisk behandling udføres hvis nødvendigt.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning:

Svin:	4 dage
Kyllinger:	5 dage
Kalkuner:	12 dage

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

5. FARMAKOLOGISKE OG IMMUNOLOGISKE OPLYSNINGER

Farmakoterapeutisk gruppe: Anti-infektiva til systemisk brug, tetracycliner.

ATCvet-kode: QJ 01 AA 02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Doxycyclin er et halvsyntetisk tetracyclin derivat. Det virker ved at hæmme proteinsyntesen gennem binding til ribosomernes 30S subunit. Doxycyclin er et bredspektret antibiotikum. Det udviser stor og bred aktivitet mod grampositive og gramnegative, aerobe og anaerobe patogener, specielt mod *Pasteurella multocida* og *Mycoplasma hyopneumoniae* isoleret fra grise med respiratoriske infektioner og *Mycoplasma gallisepticum* forbundet med luftvejsinfektioner hos kyllinger og kalkuner.

MIC₉₀ værdierne af doxycyclin mod *Mycoplasma hyopneumoniae* isolerede stammer i Spanien (2001) og i Belgien (2000-2002) blev bestemt til henholdsvis 0,2 og 0,5 mikrogram/ml.

MIC₉₀ værdierne for *Pasteurella multocida* isolerede bakterier i Frankrig, Storbritannien (2002-2004), og Tyskland (2004-2006) blev målt til 2,0 mikrogram/ml.

MIC₉₀ værdierne af doxycyclin mod *M. gallisepticum* isolerede stammer i Frankrig, Tyskland og Ungarn (2003-2009) blev bestemt til 0,5 mikrogram/ml.

Resistensraten af *M. hyopneumoniae*, *P. multocida* og *M. gallisepticum* isolerede bakterier mod doxycyclin er lav (0-6 %). Resistens skyldes typisk interferens mellem den aktive transport af tetracycliner ind i, og øget udstrømning fra cellerne, eller ribosomal beskyttelse i hvilken protein syntesen bliver resistent for hæmningen. Egentlig er der en komplet kryds-resistens inden for klassen af tetracycliner. Doxycycliner er muligvis effektive mod særlige stammer resistente for konventionelle tetracycliner pga. ribosomal beskyttelse og tilbageløbs pumpe mekanismen.

Ifølge CLSI reglementet er organismer andre end streptokokker med MIC værdier ≤ 4 mikrogram/ml bestemt som sensitive ved 8 mikrogram/ml intermedieret og med MIC værdier ≥ 16 mikrogram/ml resistente overfor doxycyclin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelt absorberes doxycyclin næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen, fordeles godt i organismen, metaboliseres næsten ikke og udskilles primært i faeces.

Efter oral administration til grise, er doxycyclin næsten fuldstændigt optaget fra mave-tarmkanalen. Bindingsraten til plasmaproteiner er 93 %. Den er bredt fordelt i organismen. Ved steady state er fordelingsvolumen (V_{ss}) 1,2 l/kg.

Doxycyclin undergår stort set ikke metabolisme og udskilles primært i faeces, mest i mikrobiologisk inaktiv form.

Halveringstiden for elimination er rapporteret til at være 4-4,2 timer i grise. Steady state plasma koncentrationerne af doxycyclin efter gentagne orale administrationer af Ladoxyn ved en dosis på 20 mg/kg kropsvægt i 5 på hinanden følgende dage, rangerer fra 1,0 og 1,5 mikrogram/ml. Både lunge og næseslimhinde koncentrationerne ved steady-state var højere end plasma niveauet.

Forholdet mellem organ- og plasmakoncentrationen blev fundet til at være 1,3 for lunger og 3,4 for næseslimhinde. Doxycyclin koncentrationer i både lungen og næseslimhinde oversteg produktets MIC₉₀ mod mål respiratoriske patogener.

Doxycyclins farmakokinetik efter en enkelt oral administration til kyllinger og kalkuner, karakteriseres ved hurtig og fuldstændig absorption fra mave-tarm kanalen, hvilket medfører at peak plasma koncentration nås efter 0,4 – 3,3 timer hos kyllinger og efter 1,5 – 7,5 timer hos kalkuner, afhængigt af alder og tilstedeværelsen af foder.

Lægemidlet fordeles bredt i organismen med V_d værdier tæt på, eller større end 1, og udviser kortere halveringstid for eliminering hos kyllinger (4,8 til 9,4 timer) end hos kalkuner (7,9 til 10,8 timer).

Proteinbinding ved terapeutiske koncentrationer i plasma er 70-85%. Biotilgængeligheden hos kyllinger og kalkuner kan variere imellem 41 og 73% hos kyllinger og 25 og 64% hos kalkuner afhængigt af alder og foder. I forhold til fastende dyr, medfører tilstedeværelsen af foder i mave-tarmkanalen nedsat biotilgængelighed.

Efter administration af Ladoxyn ved en dosis på 20 mg doxycyclin/kg (kyllinger) og 25 mg doxycyclin/kg (kalkuner) i 5 dage i træk, var den gennemsnitlige plasmakoncentration over hele behandlingsperioden $1,86 \pm 0,71$ mikrogram/ml i kyllinger og $2,24 \pm 1,02$ mikrogram/ml i kalkuner. PK/PD analysen af $fAUC/MIC_{90}$ data resulterede i >24 H værdier for begge fuglearter, hvilket opfylder kravene for tetracycliner.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Citronsyre, vandfri.
Laktosemonohydrat.

6.2 Uforligeligheder

Doxycyclin kan danne uopløselige komplekser med divalente ioner, særligt jern eller calcium, zink og magnesium.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 24 måneder.
Efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.
Efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.
Opbevares i original beholder, tæt lukket, for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballage

100 g polypropylenbeholder med polypropylen-låg og inderpose af LDPE.
1 kg rund polypropylenbeholder med polypropylenlåg og inderpose af LDPE.
1 kg firkantet polypropylenbeholder med polypropylenlåg og inderpose af LDPE.
5 kg rund polypropylenbeholder med polypropylenlåg og inderpose af LDPE.
5 kg firkantet polypropylenbeholder med polypropylenlåg og inderpose af LDPE.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendt veterinære lægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lavet Pharmaceuticals Ltd.
1161 Budapest
Ottó u. 14.
Ungarn

Repræsentant

Elanco Animal Health A/S
Animal Health
Lyskær 3E, 2. tv.
2730 Herlev

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

42729

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

13. juni 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
20. februar 2017

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE
BP