PENICILLIN INTRAMUSKULÄRT TILL HÄST, DEL 1

EFFEKT OCH KINETIK AV LÄTTLÖSLIGT BENSYLPENICILLIN (GEEPENIL VET.)

Lena Olsén, docent, forskare, lärare, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap/ Kliniska vetenskaper, Box 7028, 750 07, Uppsala

Ulf Bondesson, professor, Statens Veterinärmedicinska anstalt, Avdelningen för kemi, miljö och fodersäkerhet, 751 89 Uppsala

Hanna Bremer, legitimerad veterinär, doktorand, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper, Box 7054, 750 07 Uppsala

Carina Ingvast Larsson, veterinärmedicine doktor, docent, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, Box 7028, 750 07 Uppsala

Karin Olofsson, veterinärmedicine doktor, biträdande statsveterinär, Statens Veterinärmedicinska anstalt, Avdelningen för patologi och viltsjukdomar, 751 89 Uppsala

Korresponderade författare: Lena Olsén , Forskningen är finansierad av Stiftelsen Hästforskning

Bensylpenicillin är det mest betydelsefulla antimikrobiella medlet till häst. För intramuskulär behandling är bensylpenicillinprokain godkänt. Prokain i för höga halter ger dock allvarliga biverkningar. En biverkan av penicillinprokain som rapporterats är ”penicillin-chock”, vilken oftast anses orsakas av prokaindelen. Att använda bensylpenicillinnatrium intramuskulärt även till häst skulle minska risken för ”penicillin-chock”. Studien visade att bensylpenicillin intramuskulärt två ggr dagligen gav adekvat antimikrobiell behandling mot de vanligaste av hästens patogener men behandlingen kan inte rekommenderas av djurvälfärdsskäl på grund av de biverkningar som noterades

BENSYLPENICILLIN (PC) ÄR FRAMFÖRALLT AKTIVT mot Gram+ samt många anaeroba bakterier. Gram- bakterier är oftast okänsliga för pc, eftersom det yttre membranet skyddar bakterien från substansen. Vid behandling med pc innebär det en begränsad påverkan av den Gram- delen i tarmfloran vilket är mycket fördelaktigt ur resistenssynpunkt. Det är i synnerhet påverkan på normalfloran som selekterar för resistens. Många av hästens viktigaste patogena bakterier är känsliga för pc och är därför lämpligt vid exempelvis bakteriella luftvägsinfektioner, sårinfektioner, sepsis och peritoniter. Streptokocker (beta-haemolyserande) är alltid känsliga för penicillin med låga minsta inhiberande koncentrationer (MIC; ≤ 0,004 - 0,03 µg/ml) och förvärvad resistens är ej påvisat (15).

TILL HÄST FINNS IDAG TVÅ OLIKA BEREDNINGAR av pc godkända, penicillinprokain (pc-prok) och bensylpenicillinnatrium (pc-Na). Pc har en bred säkerhetsmarginal men hos häst förekommer så kallad penicillin-chock och orsaken anses framförallt vara prokainet i pc-prok (13). Pc-prok består av bensylpenicillin och prokain som tillsammans bildar ett svårlösligt salt. Vid intramuskulär (IM) injektion erhålls en depåeffekt eftersom saltet först måste lösas upp innan substanserna kan absorberas från injektionsplatsen. Fördelen är att durationen förlängs och läkemedlet behöver endast administreras 1-2 ggr dagligen. Prokain är ett lokalanestetikum, men kan ge toxiska reaktioner om systemisk effekt. De vanligaste biverkningarna är centralnervösa reaktioner. Lindriga symtom är att hästen stelnar till, vinglar, backar, ökad andningsfrekvens och muskeltremor. Allvarliga reaktioner är stegring och flyktförsök samt kramper och nystagmus. Ett antal hästar går omkull och blir liggande. Även dödsfall förekommer eller att hästen skadar sig så allvarligt att den måste avlivas. Vanligtvis avtar reaktionen inom 5 minuter upp till ca en timme (13). Alternativen till pc-prok är pc-Na som är godkänt för intravenös (IV) giva. Halveringstiden är kort (<1 h) efter IV giva. För att få optimal behandlingseffekt relateras farmakokinetiken till aktuell bakteriers MIC-värde, ett så kallat PK/PD-index. Pc och även andra betalaktamer är tidsberoende antibiotika har fT>MIC som PK/PD-index, vilket innebär att den antimikrobiella aktiviteten och även behandlingseffekten är korrelerad till den tid den fria plasmakoncentrationen är över MIC under ett dosintervall. pc-Na måste följaktligen administreras 2- 3 ggr dagligen beroende på infektionsagens (8).

ENDAST UTBILDAD PERSONAL FÅR administrera läkemedel IV (SFS nr: 2009:302, 4 kap, 1§), vilket många gånger begränsar användningen av pc-Na till under klinikvistelse. För fältbehandling som ska följas upp av djurägare blir då alternativet till pc-prok ofta oral giva av trimetoprim i kombination med sulfonamid (trimsulfa). Trimsulfa är ett sämre alternativ än penicillin eftersom trimsulfa har ett brett antimikrobiellt spektrum och innebär därför stor påverkan på normalfloran och resistensutveckling.

UTVÄRDERING AV SMÄRTA VID administration av läkemedel

Vid utvärdering av nytt läkemedel, eller nytt administrationssätt för ett läkemedel, är det viktigt att bedöma eventuell smärta i samband med administrering. Dessutom måste tillförlitliga utvärderingsverktyg användas. Att studera förändringar i beteende och även i fysiologiska parametrar anses vara de mest användbara verktygen när man ska utvärdera smärta hos djur (1).

SYFTE

Det är viktigt att det finns ett antibiotikaalternativ med smalt antimikrobiellt spektrum till häst, som har låg risk för biverkningar och som kan administreras av djurägare. Syftet med studien var att undersöka om pc-Na IM till häst kan vara ett alternativ till pc-prok. I undersökningen utvärderades smärta i samband med injektionen samt även tidsförloppet efter IM administration av pc i relation till MIC för ett par av hästens viktigaste patogena bakterier.

MATERIAL OCH METODER

Nedan följer en kort version av material och de metoder som användes, för ytterligare information se Olsén och medarbetare 2013 (14).

HÄSTAR

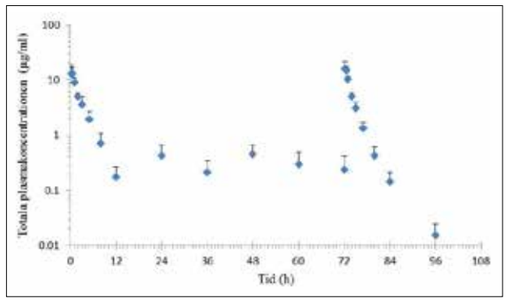
Åtta friska varmblodiga travare, sju ston och en valack, i åldrarna sju till sjutton år, tillhörande institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, ingick i studien (etiskt tillstånd C8/88). Hästarna vägde mellan 471 kg och 581 kg och sköttes enligt vanliga rutiner.

STUDIEDESIGN

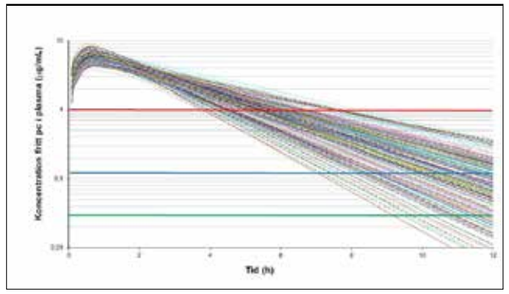
Försöket var upplagt som en randomiserad cross-over-studie där hästarna i första behandlingsomgången antingen fick pc-Na eller pc-prok och efter 19 veckor i andra behandlingsomgången fick de det andra läkemedelet. Hälften av hästar fick pc-Na (Geepenil vet., Orion Pharma, Sollentuna, Sverige, 24 g blandades till 300 mg/ml) och de resterande hästarna fick pc-prok (Penovet vet. Boehringer Ingelheim, Köpenhamn, Danmark, 300 mg/ml). Pc-prok gavs som kontroll för att kunna utvärdera eventuella biverkningar. Hästarna injicerades i halsmuskulaturen med av tillverkarna rekommenderade doser, omväxlande på höger och vänster sida av halsen. Dosen pc-Na var 15 mg/kg var 12:e h och injektion skedde sju gånger. Pc-prok doserades 21 mg/kg var 24:e h och injektion skedde fyra gånger. Innan första administrering av läkemedel försågs hästarna med permanentkanyl i en av jugularvenerna för blodprovstagning.

BLODPROVER OCH ANALYSER

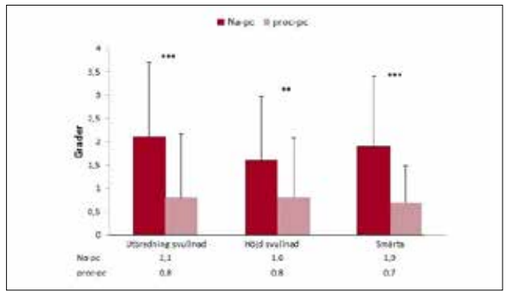
Vid bestämda tidpunkter togs blodprov före och efter injektion av pc-Na. Blodprov togs med tätare intervall efter första och sista givan av läkemedlet. Övriga blodprov togs strax innan läkemedelsadministrationen. För analys av pc i plasma användes liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) och utfördes på SVA, Avdel-



Figur 1. Totala plasmakoncentrationen (medelvärde +SD) av bensylpenicillin i plasma efter administrering vid tiden 0, 12, 24, 36, 48, 60 och 72 h. Åtta hästar gavs bensylpenicillinnatrium IM (15 mg/kg) var 12:e timme, sju hästar fick sju injektioner och en häst 5 injektioner. Täta blodprov togs efter första och sista administrationen (0 och 72 h). Blodproven från 12-72 h representerar lägsta koncentration och togs omedelbart före nästa giva av läkemedlet.



Figur 2. Simulering av fri koncentration bensylpenicillin i plasma efter administrering av bensylpenicillinnatrium (15 mg/kg) till 200 fiktiva hästar. MIC=0,125 µg/ ml representativt för S aureus och MIC=0,03 µg/ml representativt för beta-haemolyserande streptokocker indikeras av den övre blå respektive den undre grön linje. MIC 1 µg/ ml är utmärkt med röd linje.



Figur 3. Graden av svullnad (medel + SD) samt palpationsömhet 24 h efter sista injektionen av bensylpenicillinnatrium (pc-Na) respektive bensylpenicillinprokain (pr-prok). Åtta hästar fick pc-Na (15 mg/kg) IM var 12:e h (sju hästar fick sju injektioner och en häst fick fem injektioner) och pc-prok (21 mg/kg) IM, fyra ggr var 24:e h, som kontroll. *** P<0,001; ** P<0,1.

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

ningen för kemi, miljö och fodersäkerhet. Plasmakoncentrationerna för varje häst avsattes mot tiden i ett diagram. Lägsta koncentrationen av pc i blodet under ett dosintervall ($_c$min), högsta koncentrationen ($_c$max) och tiden när högsta koncentration i blodet nås ($_t$max) avlästes ur diagrammet. Halveringstiden ($_t$½) och ytan under kurvan (Area Under Curve, AUC) beräknades efter första och sista givan. Tiden som den fria koncentrationen av pc i plasma översteg MIC för bakterierna (fT>MIC) beräknades. Den fria koncentrationen i plasma beräknades genom att proteinbindningsgraden för pc bestämdes med hjälp av ultrafiltrering.

SIMULERING AV PENICILLINKONCENTRATIONEN I PLASMA

Tidsförloppet av pc-koncentrationerna i plasma simulerades för att visa det sannolika utfallet av läkemedelsomsättningen med hjälp av Monte Carlo-simulering (MCS) (2). Simuleringen beskriver pc-omsättningen i en större population beräknat med hjälp av den beräknade variationen i pc-omsättningen som föreligger i den begränsade studiepopulationen. Resultatet blir ett antal möjliga utfall som lägger grunden till ett beslut för en större population.

MIC-VÄRDEN

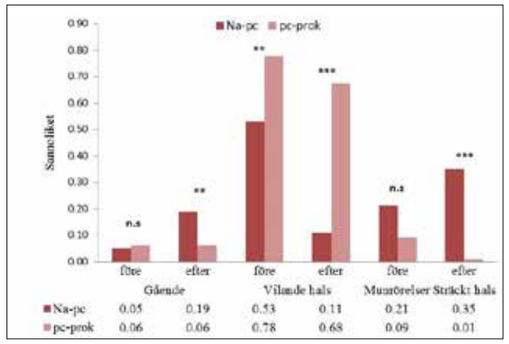
Staphylococcus aureus (S aureus), Streptococcus equi subsp zooepidemicus (S zooepidemicus) och Streptococcus equi subsp equi (S equi) valdes ut att representera vanliga mikroorganismer som orsakar infektioner hos häst. Pc-MIC för vildtypen (isolat som inte har förvärvat resistens) av S aureus är 0,125 µg/ml och för S zooepidemicus och S equi 0,03 µg/ml (15).

BIVERKNINGAR

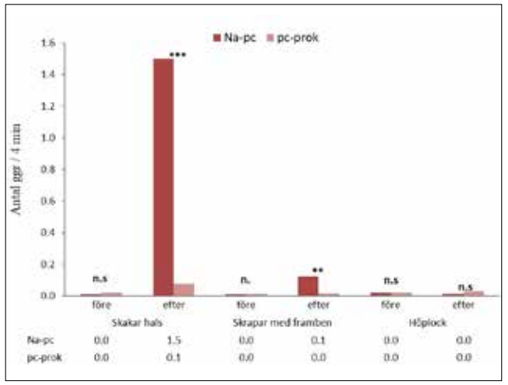
Smärta och obehag i samband med injektionerna utvärderades med hjälp av beteendestudier och klinisk undersökning av hästarna. Beteendestudierna och den kliniska undersökningen utfördes utan kännedom om vilken beredning hästarna injicerats med. Vid beteendestudien studerades hästarna enligt fastställt protokoll under fyra minuter, före och direkt efter varje morgoninjektion. Var 20:e sekund registrerades om hästen stod eller gick, om den sträckte eller vilade halsen, samt om den åt eller utförde munrörelser. Dessutom registrerades alla övriga beteenden såsom halsskakningar och skrap med framben under dessa fyra minuter. Beteenden som inte genomfördes i tillräcklig omfattning eller endast av en häst analyserades inte statistiskt. Den kliniska undersökningen gjordes ett dygn efter den sista injektionen. Hästarna utvärderades då enligt ett protokoll avseende palpationsömhet och svullnad på injektionsplatsen.

RESULTAT

En häst fick avbryta en av behandlingsomgångarna på grund av ett beteende som tydde på att den var kraftigt smärtpåverkad strax efter injektionen. Hästen uppvisade dessutom en måttlig till kraftig svullnad på injektionsplatserna. Hästen injicerades endast fem av sju gånger med pc-Na, men erhöll samtliga injektioner av pc-prok. Alla



Figur 4. Sannolikheten för att hästarna (n=8) gick, sträckte halsen eller vilade den samt munrörelser före och efter IM administration av bensylpenicillinnatrium (Pc-Na, 15 mg/kg) och bensylpenicillinprokain (pc-prok, 21 mg/kg). Skillnaden i att vila halsen före injektionen av läkemedel noterades inte före första administrationen. För beteendena munrörelser och sträckt hals presenteras endast resultaten efter injektionen, eftersom dessa beteenden inte observerades innan injektion. n.s P>0,05; *** P<0,001; ** P<0,01.



Figur 5. Antal gånger som hästarna (n=8) utförde beteendena skaka hals, skrapa med framben eller höplock under 4 min, före och efter IM administration av bensylpenicillinnatrium (Pc-Na 15 mg/kg) och bensylpenicillinprokain (pc-prok 21 mg/kg). n.s P>0,05; * P<0,001, ** P<0,01.

tillgängliga data för denna häst är dock med i resultaten.

PLASMAKONCENTRATIONER I FÖRHÅLLANDE TILL MIC

Plasmakoncentrationen av bensylpenicillin över tid efter IM injektion av pc-Na presenteras i figur 1. Proteinbindningsgraden för bensylpenicillin för samtliga hästar var 63,2 ± 2,3 % (medel ± SD) och $_t$1/2 var 2,0 ± 0,3 h. Ingen skillnad påvisades i AUC, $_t$1/2, $_c$max, $_c$min eller $_T$max mellan första och sjunde injektion (tabell 1).

Den fria plasmakoncentrationen (korrigerat för plasmaproteinbindningsgraden) låg för S aureus över MIC (0,125 µg/ml) i minst 55 % av tiden under ett dosintervall för varje enskild häst. För S equi och S zooepidemicus var fria koncentrationen för varje enskild häst över MIC (0,03µg/ml) i minst 64 % av tiden under ett dosintervall

SIMULERING

MCS av den fria pc-koncentrationen i plasma hos 200 (slumpmässigt) hästar, utifrån variationen i studiepopulationen, visas i figur 2. I figuren är även MIC=0,125 µg/ml (S aureus) och MIC=0,03 g/ml (S equi och S zooepidemicus) inlagda. Simuleringen visar att den fria koncentrationen i plasma översteg MIC=0.125 i minst sex h för de flesta hästar.

KLINISK UNDERSÖKNING SAMT BETEENDE

Både palpationsömhet och svullnad var kraftigare i den grupp som injicerats med pc-Na IM i jämförelse med pc-prok (figur 3). Hästar som injiceras med pc-Na gick mer, skakade och sträckte mer på halsen samt vilade halsen mindre än efter injektion av pc-prok (figur 4). De slog/stampade/ skrapade även mer med frambenen. Efter injektion av pc-Na skakade en häst på halsen cirka 20 gånger mer under fyra minuter än efter injektion av pc-prok (figur 5). Vid observation innan injektion av pc-Na var hästarna mindre benägna att vila halsen än innan injektion av pc-prok. Denna skillnad kunde inte ses innan den första injektionen vid försökets början.

DISKUSSION

Pc är ett tidsberoende antibiotika och för optimal behandlingseffekt och därmed även för att minska selektion för resistens bör fT>MIC vara >30-50% av dosintervallet (9, 10, 12). MCS-simulering som tar hänsyn till variationen i läkemedelsomsättningen visar att för de allra flesta hästar kommer konc vara > MIC =125 µg/ml i minst 6 h (fT>MIC ≥50%) vilket innebär att ur ett teoretiskt perspektiv är IM adminstration av pc-Na, 15 mg/kg, 2 ggr dagligen en fullgod behandling för för både S.aureus och beta-haemolyserande streptokocker (S equi och S. zooepidemicus) (figur 2). Det finns ett behov av ett alternativ till pc-prok IM då risken för ”penicillin-chock” gör att pc-prok ibland väljs bort vid behandling av häst utanför kliniken. De individer som visat neurologiska biverkningar efter pc-prok kan i många fall fortsättningsvis behandlas med pc-Na IV utan att hästen får biverkningar, undantaget är individer med penicillinallergi.

HALVERINGSTIDEN FÖR pc efter IM administration var cirka 2 h vilket kan jämföras med rapporterad halveringstid på cirka 50 min efter IV administration (3, 7). Den förlängda halveringstiden beror på att absorptionen efter IM administrering påverkar och förlänger halveringstiden. Trots det så uppnås koncentrationer över MIC för aktuella patogener snabbt och $_c$max nåddes inom 15-25 min. Ingen skillnad noterades varken i $_c$max, $_T$max, AUC under ett dosintervall eller $_t$1/2 mellan första och sista administrationen av pc-Na vilket indikerar att ingen ackumulering av läkemedlet sker. Den fria maximala pc-koncentrationen i plasma var i storleksordningen 50 – 100 gånger högre än MIC för relevanta mikroorganismer. En ökning av dosen är av mindre betydelse för duration och effekt på grund av kort halveringstiden och att effekten av pc är tidsberoende. För att uppnå effekt mot bakterier med högre MIC än 0,125 µg/ml krävs därför mer frekvent dosering.

PROTEINBINDNINGSGRADEN, 63,2 ± 2,3 %, som används för att beräkna den fria koncentrationen av pc överensstämmer med tidigare publicerade resultat (6, 4). Den fria koncentrationen är ett surrogat för den fria koncentrationen i vävnaderna vid infektionsplatsen och är den koncentration som ska jämföras med MIC (11). Ingen indikation på mättnad vid höga koncentrationer påvisades eftersom proteinbindningsgraden var lika både vid låga (ca 0,7 µg/ml) och höga (ca 9 µg/ml) penicillinkoncentrationer.

SMÄRTBEDÖMNING HOS DJUR baseras alltid på indirekta mätningar. I den här studien användes både klinisk utvärdering och beteendestudie enligt fastställt protokoll och resultaten stöder varandra. Hästarna visade mer beteenden som tydde på smärta och obehag efter injektion med pc-Na än efter pc-prok. Dessa beteenden uppträdde under flera minuter efter injektionen, inte i samband med injektionen. Beteendet att stå med vilande hals skiljde mellan de olika beredningarna även innan injektionen av läkemedlet, dock inte före första administrationen. Innan injektion pc-Na var hästarna mindre benägna att vila halsen än innan injektion av pc-prok vilket indikerar obehag åtminstone i 12 h efter injektion. Injektion av pc-Na IM till människa upplevs många gånger mer smärtsamt än injektion av pc-prok och smärtan kunde vara upp till 24 h (5).

DESSUTOM VISADE DEN KLINISKA UNDERSÖKNINGEN både mer svullnad och palpationsömhet efter pc-Na jämfört med pc-prok. Smärtan efter pc-Na-injektionen kan förklaras med avsaknaden av prokain som är ett lokalanestesimedel, men kan även till viss del bero på att antalet injektioner var färre med pc-prok.

SLUTSATS

Vår studie visar att pc-Na, 15 mg/kg IM 2 ggr dagligen, är en adekvat antimikrobiell terapi för några vanliga patogena mikroorganismer (med MIC-värden upp till och med 125 µg/ml) som förekommer hos häst. Ur ett djurvälfärdsperspektiv kan vi däremot inte rekommendera IM-administrering av pc-Na i den beredningsform som användes på grund av de biverkningar som noterades. Det kan även vara svårt att fullfölja en smärtsam behandling eftersom hästen kan bli svårhanterlig. Det vore ytterst värdefullt att i framtiden få tillgång till en beredningsform av pc som kan användas IM utan smärta inte endast för våra hästar utan även för lantbrukets djur där IM administration av pc-Na är godkänt.

SUMMARY

Benzylpenicillin is the most important antimicrobial treating infectious disease in horses. For intramuscular treatment only procaine benzylpenicillin is approved. Procaine might give severe adverse effects and the aim was to investigate if the sodium salt of benzylpenicillin intramuscularly could be an alternative to procaine benzylpenicillin.

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

THE STUDY WAS BLINDED, randomized and a two treatment crossover design. Eight horses were given sodium benzylpenicillin (15 mg/kg) twice daily or procaine benzylpenicillin (21 mg/kg) once daily intramuscularly for four days (in one horse sodium benzylpenicillin was given three days). Blood were sampled before each injection and repeatedly after the last administration. Behaviour was recorded before and after drug administration in the mornings and also a clinical examination was performed the day after the last administration. The exposure of sodium bensylpenicillin (15 mg/kg) was also simulated (Monte Carlo Simulation) in a population of 200 horses using the variation in drug disposition in the studied population.

THE MEAN (±SD) HALF-LIFE OF benzylpenicillin after intramuscular administration of the sodium salt was 2.0 ± 0.3 h and the mean protein binding was 63.2 ± 2.3 %. In every horse the fT>MIC for Staphylococcus aureus (MIC=0.125 µg/mL) was > 55 % and >64 % for Streptococcus equi subsp zooepidemicus and Streptococcus equi subsp equi (MIC=0.03 µg/mL). The simulation in 200 horses showed that the plasma concentration of benzylpenicillin was above MIC=0.125 µg/mL for at least 6 h in most of the horses. These results indicate an adequate antimicrobial therapy using a dosing interval of 12 h.

After treatment with sodium benzylpenicillin the horses showed significantly more pain related behaviour, as well as more swelling and pain at the place of injection compared with procaine benzylpenicillin.

In conclusion, intramuscular sodium benzylpenicillin (15 mg/kg) twice daily appeared to be an adequate antimicrobial therapy to treat some common microbial pathogens in the horse. However, the pharmaceutical cannot be recommended to use intramuscularly from a welfare point of view.

Lena Olsén ger penicilin till häst i försöket.

REFERENSER

1. Anil SS, Anil L, Deen J. Challenges of pain assessment in omestic animals. J Am Vet Med Assoc, 2002, 220, 313-319.
2. Bonate PL. A Brief Introduction to Monte Carlo Simulation. Clin Pharmacokinet, 2001, 40, 15-22.
3. Dürr A. Comparison of the pharmacokinetics of penicillin G & ampicillin in the horse. Res Vet Sci, 1976, 20, 24–29.
4. Firth EC, Nouws FM, Driessens F, Schmaetz P, Peperkamp K, Klein WR. Effect of the injection site on the pharmacokinetics of procaine penicillin G in horses. Am J Vet Res, 1986, 47, 2380–2384.
5. Harari M, Mathias A, Sembo J. A comparison of pain induced by procaine and benzyl penicillin. P N G Med J, 1988, 31, 169–171.
6. Keen PM. The binding of three penicillins in the plasma of several mammalian species as studied by ultra filtration at body temperature. Br J Pharmacol, 1965, 25, 507–514.
7. Love DN, Rose RJ, Martin CA, Bailey M. Serum concentration of penicillin in the horse after administration of a variety of penicillin preparations. Equine Vet J, 1983, 15, 43–48.
8. Läkemedelsverket. Dosering av antibiotika till häst – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket, 2015, 26 (supplement), 4 – 16.
9. MacGowan A. Revisiting Beta-lactams – PK/PD improves dosing of old antibiotics. Curr Opin Pharmacol 2011,11, 470–6.
10. Martinez M, Toutain P-L, Turnridge J. The pharmaco dynamics of antimicrobial agents. In: Giguère S, Prescott J F, Dowling P M (eds), Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 5th ed, John Wiley & Sons, Inc, Ames, Iowa, 2013,79–103.
11. Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, Tulkens PM, Derendorf H, Cars O. Tissue concentrations: do we ever learn? J Antimicrob Chemother, 2008, 235–237.
12. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. J Antimicrob Chemother, 2013, 68, 900–6.
13. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of cef tazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosoc
14. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of cef tazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial omial

Fullständig referenslista kontakta författarna

Simparica® sarolaner

ORION PHARMA ANIMAL HEALTH

Simparica® (sarolaner) tuggtablett, medel mot ektoparasiter för systemiskt bruk. Indikationer: För behandling mot fästingar, loppor, rävskabb, öronskabb och demodex hos hund. Rx. **Särskilda varningar:** Parasiterna måste börja äta på värddjuret för att exponeras för sarolaner, därför kan risken för överföring av smittsamma parasitsjukdomar inte uteslutas. **Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning:** Valpar yngre än 8 veckor och/eller hundar som väger mindre än 1,3 kg behandlas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. **Biverkningar:** Milda övergående gastrointestinala biverkningar och övergående neurologiska störningar har observerats i mycket sällsynta fall. **Användning under dräktighet och laktation:** Säkerheten av detta veterinärmedicinska läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation, använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. **Förpackningar:** Varje förpackning innehåller 3 tuggtabletter om 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg eller 120 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2017-10-10. För mer information se www.fass.se.

zoetis

Orion Pharma Animal Health II Box 85 II 182 11 Danderyd II Telefon 08-623 64 40 II www.orionvet.se