

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

DFV DOXIVET 500 mg/g, poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en kippen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehydraat 500 mg, overeenkomend met 433 mg doxycycline

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater

Geel tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Varken en kip (slachtkuiken, opfokleghen, fokdier)

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Varkens: Voor de behandeling van klinische symptomen geassocieerd met ademhalingsziekten bij varkens, veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, die gevoelig zijn voor doxycycline.

Kippen: Bij klinische aandoeningen in een groep kippen, reductie van mortaliteit, morbiditeit en klinische symptomen alsook reductie van letsels van pasteurellose, veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, of reductie van morbiditeit en letsels van respiratoire infecties, veroorzaakt door *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met een leverinsufficiëntie.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën (in het bijzonder *A. Pleuropneumoniae* en *O. rhinotracheale*) voor doxycycline, die van land tot land en zelfs van boerderij tot boerderij kan verschillen, worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen.

Gebruik van het diergeneesmiddel moet gebaseerd zijn op cultuur en gevoeligheid van micro-organismen van ziektegevallen op de boerderij. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën.

Aangezien de eradicatie van de doelbacterie mogelijk niet wordt bereikt, dient de behandeling te worden gecombineerd met een goede bedrijfsvoering zoals goede hygiëne, voldoende ventilatie en geen overbevolking.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclines moeten bij het hanteren van dit diergeneesmiddel of van de gemedicineerde oplossing een grote voorzichtigheid in acht nemen.

Bij de bereiding en toepassing van het gemedicineerde drinkwater dient direct huidcontact en inademing van stofdeeltjes te worden vermeden. Het wordt aangeraden om niet-doordringbare (bv. rubberen of latex-) handschoenen en een geschikt stofmasker (bv. wegwerpstofmasker conform de norm EN149) te dragen bij de toepassing van het diergeneesmiddel.

In geval van contact met de huid en de ogen, deze met veel schoon water spoelen en in geval van irritaties een arts raadplegen. Handen en gecontamineerde huid direct na hantering van het diergeneesmiddel wassen.

In geval van verschijnselen zoals huiduitslag na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en deze waarschuwing te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn ernstige symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

Niet roken, eten of drinken bij hantering van het diergeneesmiddel.

Tref voldoende maatregelen om stofvorming te voorkomen wanneer het diergeneesmiddel aan water wordt toegevoegd. In verband met sensibilisatie en contactdermatitis dient bij de be- of verwerking en/of toepassing direct contact met de huid en ogen vermeden te worden.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Tetracyclines kunnen – in zeer zeldzame gevallen – fotosensibiliteit en allergische reacties veroorzaken. Wanneer een vermoedelijke bijwerking optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt. Indien u bijwerkingen vast stelt die niet zijn vermeld wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Doxycycline heeft een lage affiniteit voor complexvorming met calcium en studies hebben aangetoond dat doxycycline de skeletvorming vrijwel niet beïnvloedt. Na toediening van therapeutische doseringen doxycycline, werden bij pluimvee geen negatieve effecten waargenomen.

Aangezien geen specifieke studies beschikbaar zijn wordt het gebruik van het diergeneesmiddel tijdens de dracht en lactatie afgeraden.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica, zoals penicillines en cefalosporines.

De aanwezigheid van grote hoeveelheden calcium, ijzer, magnesium of aluminium in het rantsoen kan de absorptie van doxycycline verminderen. Niet samen met antacida, kaoline en ijzerpreparaten gebruiken.

Aangezien de gelijktijdige inname van andere diergeneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten de absorptie van tetracyclines vermindert, is het raadzaam om deze pas 1- 2 uur na het diergeneesmiddel toe te dienen.

Doxycycline versterkt de werking van anticoagulantia.

De oplosbaarheid van het diergeneesmiddel is afhankelijk van de pH-waarde; in een alkalisch medium zal het neerslaan.

Het drinkwater niet in metalen containers bewaren.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Oraal via het drinkwater toedienen.

De aanbevolen dosis voor varkens is: 12,5 mg doxycyclinehycalaat (25 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 4 opeenvolgende dagen. Als de klinische symptomen binnen dit

termijn niet verbeteren, moet de diagnose worden herzien en de behandeling aangepast. Bij ernstige infecties kan het nodig zijn de medicatieperiode volgens de instructies van de behandelend dierenarts te verlengen tot maximaal 8 opeenvolgende dagen.

De aanbevolen dosis voor kippen is: 10 mg doxycyclinehydraat (20 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht /dag gedurende 3-4 opeenvolgende dagen in geval van infecties veroorzaakt door *P. multocida* en 20 mg doxycyclinehydraat (40 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht /dag gedurende 3-4 opeenvolgende dagen in geval van infecties veroorzaakt door *O. rhinotracheale*. Op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren kan de exacte dagelijkse hoeveelheid diergeneesmiddel worden berekend. De volgende formule kan gebruikt worden om de concentratie van het diergeneesmiddel in het drinkwater te berekenen:

$$\frac{\begin{array}{l} \text{..... mg} \\ \text{diergeneesmiddel/ kg} \\ \text{lichaamsgewicht /} \\ \text{dag} \end{array}}{\text{gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (l) per dier}} = \text{.... mg diergeneesmiddel per l drinkwater}$$

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. De opname van het gemedicineerde drinkwater hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om een correcte dosering te bereiken, kan een aanpassing nodig zijn van de concentratie doxycycline in het drinkwater. Het gebruik van correct geijkte weegapparatuur wordt aanbevolen als gedeelten van de verpakkingen worden gebruikt. De dagelijkse hoeveelheid moet zodanig aan het drinkwater worden toegevoegd dat alle medicatie in 24 uur wordt ingenomen. Gemedicineerd drinkwater moet elke 24 uur vers worden bereid. Het wordt aanbevolen een geconcentreerde stockoplossing te bereiden - ongeveer 100 gram van het middel per liter drinkwater - en deze zo nodig verder te verdunnen tot therapeutische concentraties. In plaats daarvan kan de geconcentreerde oplossing ook worden gebruikt in een drinkwatermedicator voor proportionele toediening. De oplosbaarheid van het diergeneesmiddel hangt af van de pH-waarde; in hard alkalisch water kan het geneesmiddel neerslaan. In regio's met hard alkalisch water (hardheid > 10,2 °d en pH-waarde > 8,1) dient men een minimum-concentratie van 200 mg poeder per liter drinkwater te gebruiken. Tijdens de medicatieperiode mag voor de dieren geen enkele andere bron van drinkwater beschikbaar zijn.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Een overdosering tot 1,6 maal de aanbevolen dosis veroorzaakte geen klinische symptomen die aan de behandeling konden worden toegeschreven. Een overdosering van twee maal de aanbevolen dosis doxycycline (40 mg/kg lichaamsgewicht) wordt door pluimvee zonder enig klinisch effect verdragen.

4.11 Wachttermijn

Varkens:

- (Orgaan-)vlees: 4 dagen

Kippen:

- (Orgaan-)vlees: 3 dagen, bij een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

- (Orgaan-)vlees: 12 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

- Eieren: Niet voor gebruik bij legvogels die eieren voor humane consumptie produceren.

Niet gebruiken binnen 4 weken voor het begin van de leg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Anti-infectiemiddelen voor systemisch gebruik, antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tetracycline, doxycycline

ATCvet-code: QJ01AA02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline behoort tot de groep van de tetracycline-antibiotica. Dergelijke antibiotica hebben een antimicrobiële werking met een breed spectrum en dezelfde basisstructuur als polycyclisch naftaceencarboxamide.

Doxycycline is in de eerste plaats een bacteriostatisch geneesmiddel. Het werkt door de proteïne-synthese in de bacteriële cel te remmen. Door de bacteriële proteïnesynthese te remmen worden alle nodige levensfuncties van bacteriën verstoord, vooral de celdeling en vorming van de celwand.

Doxycycline is een breedspectrumantibioticum dat werkzaam is tegen tal van grampositieve en gramnegatieve, aërobe en anaërobe micro-organismen, Mycoplasmata, Chlamydiae en Rickettsia. Wat *Ornithobacterium rhinotracheale* betreft, lopen de resultaten sterk uiteen, van een hoge tot lage gevoeligheid, naargelang de geografische regio waar de isolaten vandaan kwamen.

Bij varkens kan de resistentie van pathogenen tegen doxycycline eveneens variëren; vooral de gevoeligheid van *A. pleuropneumoniae* verschilt van land tot land en zelfs van boerderij tot boerderij. Er zijn vier resistentiemechanismen van micro-organismen vastgesteld tegen tetracyclines in het algemeen: een verminderde accumulatie van tetracyclines (verminderde doorlaatbaarheid van de bacteriële celwand en actieve efflux), proteïne bescherming van het bacteriële ribosoom, enzymatische inactivatie van het antibioticum en rRNA-mutaties (die voorkomen dat het tetracycline zich aan het ribosoom bindt). Resistentie tegen tetracycline is doorgaans het resultaat van plasmiden of andere mobiele elementen (bv. conjugatieve transposons). Kruisresistentie tussen tetracyclines werd ook vastgesteld. Omdat doxycycline in vergelijking met tetracycline lipofieler is en de celmembranen beter passeert, blijft het enigszins werkzaam tegen tetracycline-resistente micro-organismen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van doxycycline geschiedt in de maag en in het eerste gedeelte van de twaalfvingerige darm. In vergelijking tot de oudere tetracyclines wordt de absorptie van doxycycline veel minder beïnvloed door de aanwezigheid van bivalente kationen in de voeding. De biologische beschikbaarheid in niet-gevaste varkens is ca. 21%.

Na orale toediening van 12,8 mg/kg lichaamsgewicht doxycycline aan varkens schommelden de steady-state concentraties tijdens de medicatieperiode tussen $C_{\min}$ 0,40 µg/ml in de vroege ochtend en $C_{\max}$ 0,87 µg/ml in de vroege avond.

Na toediening van doxycyclinehydraat in een dosering van 21 mg/kg lichaamsgewicht werden in kippen binnen 6 uur gemiddelde plasmaconcentraties van meer dan 1 µg/ml bereikt; deze bleven na beëindiging van de medicatie 6 uur gehandhaafd. Vanaf 24 uur en tot 96 uur na het begin van de behandeling overschreed de plasmaconcentratie van doxycycline 2 µg/ml. Na toediening van doxycyclinehydraat in een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht varieerden de steady-state plasmaconcentraties 12 tot 96 uur na begin van de medicatie tussen 0,75 en 0,93 µg/g.

Door zijn goede oplosbaarheid in vetten dringt doxycycline gemakkelijk door in weefsels. Weefsel van de ademhalingswegen: plasmaratio's van 1,3 (gezonde longen), 1,9 (pneumonische longen) en 2,3 (neusslijmvliezen) werden vastgesteld voor doxycycline. De plasmaproteïnebinding is hoog (ruim 90%).

Doxycycline wordt vrijwel niet gemetaboliseerd. Doxycycline wordt vooral via de faeces uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Citroenzuur anhydraat

6.2 Onverenigbaarheden

De oplosbaarheid van doxycycline is afhankelijk van de pH-waarde; in een alkalisch medium zal het neerslaan.

In afwezigheid van compatibiliteitsstudies dient dit diergeneesmiddel niet vermengd te worden met andere diergeneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 12 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur na verdunning in drinkwater.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring van dit diergeneesmiddel.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aard van de container:

Van polyester/aluminium/polyethyleenlaminaat gevormde zak.

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos 10 x 100 g

Kartonnen doos 50 x 100 g

Kartonnen doos 250 x 100 g

Zak 1 kg

Zak 2,5 kg

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

DIVASA-FARMAVIC S.A.

Ctra. Sant Hipòlit, km 71

08503 Gurb-Vic

Barcelona (Spanje)

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE-V475306

NL: REG NL 108007

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 02/07/2015

Datum van laatste verlenging: 18/06/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

30/08/2016

KANALISATIE

BE: Op diergeneeskundig voorschrift

NL: UDD