

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL:

DOXYRAL 50%, Poeder voor toediening in het drinkwater /in de melk
(Doxycyclini hyclas)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:

1 gram wateroplosbaar poeder bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclini hyclas 577,07 mg equiv. Doxycyclinum 500 mg

Hulpstoffen:

zie rubriek 6.1. voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM:

Poeder voor toediening in het drinkwater /in de melk

4. KLINISCHE GEGEVENS:**4.1. Doeldierssoorten:**

Kalveren en varkens.

4.2. Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoorten:**Kalveren en varkens:**

Behandeling van infecties veroorzaakt door Doxycycline-gevoelige micro-organismen waarbij men rekening dient te houden met de farmacokinetische eigenschappen van het antibioticum, met name het al dan niet bereiken van effectieve concentraties op de plaats van infectie.

4.3. Contra-indicaties:

Dit preparaat niet gebruiken:

- bij dieren met een ernstige hepatische insufficiëntie.
- bij dieren overgevoelig tegenover Tetracyclines.
- bij herkauwers met functioneel rumen.
- bij knaagdieren.

4.4. Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is:

De aanbevolen dosis niet overschrijden!

4.5. Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik:**Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:**

Bij gebruik van het product in water, wordt aangeraden om geschikt drinkwater te gebruiken.

Onoordeelkundig gebruik van dit geneesmiddel kan het voorkomen van Doxycycline-resistente bacteriën bevorderen. Hierdoor kan ook de effectiviteit van andere Tetracycline-antibiotica verminderen en dit omwille van het bestaan van kruisresistentie.

De Tetracycline-gevoeligheid van sommige pathogene bacteriën kan tijds- en streekgebonden variëren. Aangeraden wordt om de Tetracycline-gevoeligheid van relevante bacteriële isolaten na te gaan.

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

Bij een bekende overgevoeligheid voor tetracyclinen dient contact met het diergeneesmiddel te worden vermeden.

Het product zorgvuldig hanteren om aanraking te voorkomen tijdens de bereiding alsmede tijdens de toediening van het product aan de dieren.

Passende maatregelen moeten worden getroffen om de stofverspreiding tijdens de vermenging van het product te voorkomen.

Het wordt aangeraden om een stofmasker (conform de norm EN140FFP1), handschoenen, werkoverall en een goedgekeurde veiligheidsbril te dragen.

Contact met de huid en ogen vermijden. In geval van aanraking de plaats met veel schoon water wassen.

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

In geval van verschijnselen zoals huiduitslag na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en hem de genoemde waarschuwingen te worden getoond.

Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn ernstige symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

4.6. Bijwerkingen (frequentie en ernst):

In zeldzame gevallen veroorzaakt de therapie een milde diarree. Deze verdwijnt gewoonlijk spontaan.

Bij fulminante en aanhoudende diarree is het aan te raden de therapie te stoppen of over te schakelen op een ander antibioticum.

Bij jonge dieren worden Tetracyclines gebonden in tand- en beenweefsel.

Tetracyclines kunnen bij gesensibiliseerde dieren allergische reacties veroorzaken. Antidota zijn: corticosteroiden, antihistaminica en catecholamines.

Fotosensitiviteits-reacties kunnen voorkomen.

Bij kalveren is de therapeutische marge gering. Reeds vanaf een dubbele therapeutische dosis kunnen longoedeem, myocard-degeneratie en myocarditis optreden, zelfs met letale gevolgen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7. Gebruik tijdens dracht en lactatie:

Het gebruik van therapeutische doses Doxycycline tijdens dracht en lactatie is niet tegenaangewezen.

Tetracyclines kunnen zich opstapelen in de melktanden en permanente tanden waarbij zij een verkleuring, hypoplasie van het tandglazuur en een verminderde mineralisatie kunnen veroorzaken.

Tetracyclines kunnen de groei van het foetale skelet vertragen.

4.8. Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Er bestaat een potentieel antagonisme van Tetracyclines met bactericid werkzame antibiotica.

Tetracyclines vormen chelaten met bi- en trivalente ionen, zoals bijvoorbeeld Ca, Mg en Fe, wat vaak gepaard gaat met een vermindering van hun antimicrobiële activiteit. Het gebruik van metalen vaten en drinkbakken voor de toediening van met Doxycycline gemedicineerd drinkwater is dus af te raden. De combinatie met mycotoxine-bindende middelen kan leiden tot zowel verhoogde als verlaagde plasmaconcentraties van doxycycline en dient bijgevolg vermeden te worden. De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmstelsel verlaagt de kans op zulke interacties.

4.9. Dosering en toedieningsweg:

Dit wateroplosbaar poeder kan worden gebruikt via oplossen in het drinkwater of de melk.

Het kan ook worden gemengd in het voeder (dagrantsoen) van één of een beperkt aantal varkens.

Voor drinkwatermedicatie met Doxycycline mogen geen metalen drinkbakken, vaten of leidingen worden gebruikt.

Doxycycline slaat neer in hard of basisch drinkwater. Dit probleem kan worden opgelost door het voorafgaand toevoegen van citroenzuur aan het drinkwater. Meestal volstaat 150 gram citroenzuur per 1000 liter drinkwater. Uitzonderlijk dient 300 gram per 1000 liter te worden gebruikt.

Om zo juist mogelijk te doseren, dient het lichaamsgewicht van de dieren zo accuraat mogelijk te worden bepaald, dit om onderdosering te vermijden.

Kalveren:

10 mg Doxycycline per kg L.G. of 0,2 g "Doxyral 50%" per 10 kg L.G. éénmaal per dag in de melk of kunstmelk.

Bij ernstig zieke dieren bestaat de behandeling uit 3 toedieningen met intervallen van telkens 24 uren.

Omwille van de geringe veiligheidsbreedte van Doxycycline bij kalveren dient men bij het doseren van deze diersoort zeer zorgvuldig te werk te gaan. Het product is niet geschikt voor individuele toediening. Het product is enkel te gebruiken voor de behandeling van meerdere dieren tegelijk met een minimum totaalgewicht van 2000 kg.

De benodigde hoeveelheid Doxyral 50% poeder voor de behandeling van een groep kalveren dient zorgvuldig te worden afgewogen op een gekalibreerde weegschaal (accuraatheid ≤ 500 mg poeder). Deze hoeveelheid dient onder voortdurend roeren te worden toegevoegd aan een hoeveelheid melk die voor de ganse groep in één recipiënt bereid wordt voor één maaltijd.

Varkens:

Toediening met het drinkwater: 10 mg Doxycycline per kg L.G. per dag of 20 g "Doxyral 50%" per totaal levend gewicht van 1000 kg per dag gedurende maximaal 5 dagen.

De bovenvermelde dosering moet worden aangepast in functie van de drinkwateropname.

Toediening met het varkensvoer (meel): 10 mg Doxycycline per kg L.G. per dag of 1 gram "Doxyral 50%" per 50 kg L.G. per dag gedurende maximaal 5 dagen.

Doxyral 50% dient homogeen gemengd te worden in een hoeveelheid voeder die beperkt is tot het dagrantsoen van een te behandelen dier of een groep van dieren.

Aangeraden wordt om het gemedicineerd voeder te bereiden aan een doxycycline-concentratie van ongeveer 250 ppm (200 – 300 ppm).

Om een homogeen mengsel te bekomen kan de hieronder beschreven, stapsgewijze procedure gevolgd worden:

- Bereken de hoeveelheid Doxyral 50% poeder die nodig is voor de behandeling van één varken of een groep varkens voor één dag en weeg deze hoeveelheid zorgvuldig af op een geschikte weegschaal (accuraatheid ≤ 500 mg poeder).
- Vermeng de afgewogen hoeveelheid "Doxyral 50%" met een kleine hoeveelheid varkensmeel (ongeveer 200 gram) in een recipiënt die goed gesloten kan worden gehouden. Als recipiënt kan bijvoorbeeld een stevige plastic zak of plastic emmer met deksel gebruikt worden. Deze dienen voldoende groot te zijn om ten minste het dubbele van het totale dagrantsoen te kunnen bevatten. Vervolgens dient het recipiënt ongeveer 25 maal te worden omgedraaid zodat het mengsel goed wordt omgewoeld.
- Voeg daarna een kleine hoeveelheid varkensmeel (ongeveer 300 gram) toe en meng opnieuw door de recipiënt met het mengsel ongeveer 25 maal om te draaien.
- Voeg vervolgens de rest van het voeder toe in drie stappen waarbij telkens de recipiënt met het mengsel ongeveer 25 maal omgedraaid wordt. De gebruikte hoeveelheid varkensmeel mag het totale dagrantsoen van een of meerdere te behandelen dieren in geen geval overschrijden.

Deze procedure dient elke dag herhaald te worden.

Om hygiënische redenen is het wenselijk steeds verse drinkwateroplossing aan te maken, elke 12 uur. Doxycycline oplossingen in melk moeten zo vlug mogelijk na aanmaak worden gebruikt.

Bij vermenging met het varkensvoer dient er elke dag een nieuw gemedicineerd voedermengsel te

worden aangemaakt. “Doxylal 50%” is niet geschikt voor het vermengen met gepelleteerd voeder. Indien er bij een behandeling binnen de 3 dagen geen verbetering optreedt, dient deze behandeling enkel te worden voortgezet na voorafgaandelijke controle van de kiemgevoeligheid d.m.v. een antibiogram. Desgevallend moet naar een andere therapie worden overgeschakeld.

4.10. Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk:

Bij kalveren is de therapeutische marge gering. Bij dit doeldier kunnen reeds vanaf een dubbele therapeutische dosis longoedeem, myocardiale degeneratie en myocarditis optreden, zelfs met letale gevolgen.

4.11. Wachttijden:

Vlees en slachtafval

Kalf: 10 dagen

Varken: 5 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN:

Farmacotherapeutische groep: Antibacterieel middel voor systemisch gebruik, tetracyclines, doxycycline

ATCvet-code: QJ01AA02

5.1. Farmacodynamische eigenschappen:

Doxycycline is een breed-spectrum antibioticum behorende tot de groep der Tetracyclines. Het is actief tegen een groot aantal gram-positieve en gram-negatieve bacteriën, tegen sommige *Mycoplasmen*, *Chlamydiae*, *Rickettsiae* en protozoa. Tetracycline antibiotica zijn niet werkzaam tegen schimmels, gisten en virussen. Zij remmen de microbiële eiwitsynthese door specifieke binding aan de 30S-subunit van de ribosomen met een verstoring van de binding van aminoacetyl tRNA op het mRNA-ribosoomcomplex tot gevolg.

Door het massaal gebruik van Tetracycline-antibiotica in de diergeneeskunde is er een toename van de microbiële resistentie tegenover Tetracyclines ontstaan, die voornamelijk via plasmiden wordt overgedragen. De voornaamste mechanismen van deze verworven resistentie zijn: door een interferentie met het actieve transport van Tetracyclines in, en een verhoogde efflux uit, de microbiële cel of door een beschermende activiteit ter hoogte van de ribosomen met resistentie tegenover de eiwitsynthese-remmende werking van de Tetracyclines tot gevolg. De meeste pathogene *E. coli*- en een groot aantal *Salmonella*-stammen zijn aldus resistent geworden. Tussen Doxycycline en andere Tetracyclines bestaat er volledige kruisresistentie.

Mannheimia haemolytica en *Pasteurella multocida* van het rund en *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* en *Mycoplasma hyopneumoniae* van het varken zijn gevoelig voor doxycycline. Een sterk variabele gevoeligheid wordt waargenomen voor *Actinobacillus pleuropneumoniae* van het varken.

Men dient er rekening mee te houden dat er in sommige regio's en bedrijven een verminderde tetracycline-gevoeligheid en/of een verhoogde graad van resistentie (>20%) kan voorkomen, voornamelijk voor stammen van *Mannheimia haemolytica* van het rund, *Actinobacillus pleuropneumoniae* van het varken en *Pasteurella multocida* van rund en varken.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen:

Doxycycline onderscheidt zich van de gekende Tetracycline-antibiotica door zijn hogere intestinale resorptie en weefselpenetratie.

Doxycycline heeft bij alle diersoorten een sterke affiniteit voor serumproteïnen: de aan serumproteïnen gebonden fractie ligt steeds in de buurt van 90%.

Omwille van zijn uitgesproken lipofiel karakter penetreert het Doxycycline ook beter doorheen de

bacteriële celwand, wat resulteert in lagere MIC-waarden dan de andere Tetracyclines.

Doxycycline wordt slechts voor ongeveer 25% renaal geëxcreteerd. Dit impliceert dat bij renale insufficiëntie, er geen accumulatie optreedt.

De voornaamste, gemiddelde farmacokinetische parameters van het oraal toegediende Doxycycline hyclaat bij de twee doeldiersoorten zijn weergegeven in de hierna volgende tabel:

DOELDIER	DOSIS & TOEDIENINGSWIJZE	C _{MAX} (µg/ml)	T _{MAX} (uur)	T _{½B} (uur)	Plasma conc. na 24 uur
KALF	10 mg/kg P.O. (in kunstmelk)	1,46 µg/ml	9,70 h	14,50 h	0.94 µg/ml
VARKEN	10 mg/kg P.O. (gavage)	2,27 µg/ml	3,06 h	6,08 h	0.24 µg/ml

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen:

Silica colloidalis anhydrica

Lactosum monohydricum.

6.2. Belangrijke onverenigbaarheden:

Doxycycline kan complexen vormen met polyvalente kationen en slaat neer in basisch milieu.

6.3. Houdbaarheidstermijn:

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar

Houdbaarheid na vermenging met het drinkwater: 12 uur; na vermenging met de melk: 6 uur; na vermenging met het varkensmeel: 2,5 dagen.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren:

Niet bewaren boven 25°C, niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bescherm tegen licht.

Op een droge plaats bewaren.

6.5. Aard en samenstelling van de primaire verpakking:

Dozen met 100 g, 500 g, resp. 1000 g of 2000 g.

Zakken met 100 g, 500 g, resp. 1000 g of 2000 g.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel:

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

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

Emdoka bvba, John Lijsenstraat 16, B-2321 Hoogstraten.

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

BE-V216404

BE-V316741

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING:

Datum van eerste vergunningverlening: 28/08/2000

Datum van laatste verlenging: 05/10/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

27/09/2018

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK:

KANALISATIE: Op diergeneeskundig voorschrift