

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

OXYTETRACYCLINE 80 % KELA, poeder voor toediening in het drinkwater/in de melk

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel:

Oxytetracycline hydrochloride equivalent aan 800 mg oxytetracycline base per gram

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 Doeldiersoorten

Varkens en niet-herkauwende kalveren

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Behandeling van infecties veroorzaakt door oxytetracycline gevoelige micro-organismen en rekening houdend met het vermogen van het antibioticum, op basis van zijn farmacokinetische eigenschappen, de plaats van de infectie in werkzame concentraties te bereiken.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij herkauwende runderen.

Niet gebruiken bij dieren met een voorgeschiedenis van tetracycline-overgevoeligheid.

Niet gebruiken bij dieren met gestoorde lever en/of nierfunctie.

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

Bij het gebruik van het product dient het officiële nationale en regionale antimicrobiële beleid in acht te worden genomen. Het gebruik van dit product dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten van bacteriën die geïsoleerd zijn bij het dier. Indien dit niet mogelijk is, dient de therapie gebaseerd te worden op lokale epidemiologische gegevens (regionaal, bedrijfsniveau) met betrekking tot de gevoeligheid van de betrokken bacteriën.

Het verlengd of herhaaldelijk gebruik van het product dient vermeden te worden aangezien dit de ontwikkeling en verspreiding van bacteriële resistentie kan bevorderen. Dit is met name te verwachten in enterobacteriën en *Salmonella* spp., waarvan vele reeds resistent zijn.

De kwaliteit van het drinkwater alsook de kwaliteit van de voeder-/drinkwaterinstallatie kunnen de biologische beschikbaarheid van het product sterk beïnvloeden.

De drinkwatervoorzieningen (tank, leidingen, nippels, enz.) dienen na het beëindigen van de medicatie grondig gereinigd te worden. Het wordt aangeraden om voor de toediening van geneesmiddelen via het drinkwater een circuit te gebruiken dat volledig gescheiden is van de normale voorzieningen.

Ongepast gebruik van het product kan het voorkomen van bacteriën resistent aan oxytetracycline verhogen en de doeltreffendheid van een behandeling met tetracyclines verminderen als gevolg van mogelijke kruisresistentie.

Zieke dieren kunnen een verminderde eetlust hebben en een gewijzigde wateropname en dienen indien nodig parenteraal behandeld te worden.

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

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracycline moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Vermijd het inademen van stof bij het manipuleren van het product tot het volledig opgelost is in water. Gebruik in een goed geventileerde ruimte uit de buurt van tocht.

Contact van het product vermijden met huid en ogen.

Het volgende persoonlijke beschermingsmateriaal moet gedragen worden: latex of nitril handschoenen, een veiligheidsbril, een stofmasker (ofwel een filtrerend wegwerp halfgelaatsmasker conform aan de Europese Standaard EN 149, ofwel een herbruikbaar ademhalingsmasker conform aan de Europese Standaard EN 140 met een filter conform aan EN 143) en geschikte beschermende kleding.

In geval van toevallig contact met de ogen of de huid, dit gebied onmiddellijk spoelen met een grote hoeveelheid schoon water.

Indien irritatie optreedt, direct een arts raadplegen en het etiket tonen.

Oedeem van gezicht, lippen of ogen, of ademhalingsmoeilijkheden, zijn ernstigere tekenen die dringende medische behandeling vereisen.

Onmiddellijk na gebruik handen en gecontamineerde huid wassen.

Niet roken, drinken, of eten gedurende de hantering van het product.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

De eigenschap van tetracyclines om zich aan calcium te binden kan leiden tot afzetting in beenderen en tanden met verkleuring tot gevolg.

De toediening van tetracyclines kan cardiovasculaire stoornissen en hypocalcemie veroorzaken.

Behandelde dieren, en vooral deze met zwakke huidpigmentatie, kunnen fotodermatitis ontwikkelen wanneer ze aan hevig zonlicht worden blootgesteld.

Bij toepassing aan de aanbevolen doseringen kunnen stoornissen van het spijsverteringsstelsel voorkomen met superinfecties met schimmels en ongevoelige bacteriën.

Allergische reacties bij overgevoelige dieren komen zelden voor.

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, lactatie

Kan tijdens de lactatie worden gebruikt.

Na toediening van tetracyclines werden geen teratogene effecten vastgesteld bij laboratoriumdieren. Bij zoogdieren gaat oxytetracycline door de placenta barrière wat resulteert in verkleuring van de tanden en vertraagde foetale groei. Daarom mag oxytetracycline enkel gebruikt worden bij drachtige dieren na een risico-baten analyse door de verantwoordelijke dierenarts.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Chelaatvorming met 2- en 3-waardige kationen kan de antimicrobiële activiteit van oxytetracycline, evenals de resorptie in het spijsverteringskanaal verminderen.

Gelijktijdig gebruik met bactericied-werkende antibiotica (vb. penicillines, cephalosporines, trimethoprim) kan mogelijks een antagonistisch effect veroorzaken.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Orale toediening

Varkens: bij voorkeur bij het drinkwater toedienen

50 mg oxytetracycline/kg LG/dag of

62.5 mg **OXYTETRACYCLINE 80 % KELA** per kg LG per dag gedurende 4 tot max. 6 dagen.

Kalveren: met de melk of kunstmelk toedienen

20 mg oxytetracycline/kg LG of

25 mg **OXYTETRACYCLINE 80 % KELA** per kg LG, om de 12 uren gedurende 3-5 dagen.

In geval van toediening met het drinkwater, wordt aangeraden de totale hoeveelheid **OXYTETRACYCLINE 80 % KELA** poeder te berekenen die nodig is voor de behandeling van de hele groep voor één dag, volgens de formule:

$$\frac{\text{Dosis OXYTETR. 80 \% (mg/kg)} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)} \times \text{Aantal dieren}}{1000} = \dots \text{ gram OXYTETRACYCLINE 80 \% KELA/dag}$$

De hoeveelheid die per 1000 L drinkwater moet worden toegevoegd kan als volgt worden berekend:

$$\frac{\text{Dosis OXYTETR. 80 \% (mg/kg)} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)} \times \text{Aantal dieren}}{\text{Totale wateropname per dag in liters}} = \dots \text{ gram OXYTETRACYCLINE 80\% KELA/1000 liter}$$

Het is aanbevolen om goed gekalibreerde weegapparatuur te gebruiken wanneer deelverpakkingen gebruikt worden.

De berekende hoeveelheid eerst homogeen mengen met een kleinere portie drinkwater.

Daarna toevoegen aan een hoeveelheid water, die volledig wordt opgenomen door varkens binnen de 12 tot 24 uren. Voor de rest van de dag wordt niet gemedicineerd water voorzien.

Iedere dag dienen verse oplossingen bereid te worden.

De maximale oplosbaarheid in zowel drinkwater als melk is 10.4 g/l.

De opname van gemedicineerd drinkwater is afhankelijk van de klinische conditie van de dieren.

Om een juiste dosering te bekomen moet de concentratie oxytetracycline in die zin aangepast worden.

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

Langdurige behandeling kan leiden tot gastrointestinale stoornissen en verandering in de darmflora.

Hoge dosering of chronische toediening van oxytetracycline kan bij jonge dieren de beendergroei en het beenderherstel vertragen.

Chronische overdosering kan leiden tot accumulatie van het product, tot hepatotoxiciteit en tot nephrotoxiciteit.

Behandeling ingeval van overgevoeligheidsreacties: corticosteroiden, antihistaminica.

4.11 Wachttijden

varkens: vlees en slachtafval: 3 dagen

kalveren: vlees en slachtafval: 7 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibioticum (groep tetracyclines)

ATCvet-code: QJO1A A06

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Oxytetracycline is een breedspectrum antibioticum met bacteriostatische activiteit actief tegenover de meeste stammen van de voornaamste pathogenen van het ademhalingsstelsel van het varken (*Pasteurella multocida*) en het rund (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*).

Chlamydia, *Rickettsia*, en *Protozoa* zijn allen gevoelig. Oxytetracycline is niet actief tegen gisten en schimmels.

Proteus en *Pseudomonas* stammen zijn over het algemeen resistent, evenals *Enterococcus spp* en de meeste *Enterobacteriaceae* en vele stammen van *E. coli* en *Salmonella spp*. Naast *Mycoplasma hyopneumoniae* en *Mycoplasma bovis*, komt er ook bij *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida* meer en meer resistentie voor.

Onderzoek naar antibioticaresistentie bij pathogene kiemen geïsoleerd bij varkens en runderen in België gedurende de periode 2012 tot 2015 hebben aangetoond dat bij het rund ongeveer 10% van de *Pasteurella multocida* stammen, en ongeveer 20% van de *Mannheimia haemolytica* stammen, resistent zijn tegen de tetracyclines. Bij het varken bleek er geen resistentie voor te komen bij *Bordetella bronchiseptica*, slechts een zeer laag percentage bij *Actinobacillus pleuropneumoniae* en ongeveer 5% bij *Pasteurella multocida*.

Oxytetracycline remt de bacteriële eiwitsynthese door interactie met de 30-S subunit van het bacteriële ribosoom, waardoor de vorming van aminoacyl-transfer RNA wordt belemmerd en de celgroei stopt.

Met betrekking tot de resistentievorming is er plasmide-gestuurde interferentie met het actieve transport van oxytetracycline in de cel, alsook een verhoogde efflux ervan uit de cel en is er ribosomale bescherming gestuurd door een cytoplasma-eiwit.

Verworven resistentie tegen oxytetracycline werd beschreven. Deze resistentie is meestal verkregen via plasmiden. Kruisresistentie tussen tetracyclines is mogelijk. Het verlengd of herhaaldelijk gebruik van oxytetracycline, alsook het continue gebruik van oxytetracycline aan lage dosissen, kan ook een verhoogde resistentie veroorzaken tegen andere antibiotica door potentiële co-resistentie met andere antimicrobiële middelen.

Vier resistentiemechanismen verworven door micro-organismen tegen tetracyclines in het algemeen werden beschreven: verminderde accumulatie van tetracyclines (verlaagde permeabiliteit van de bacteriële celwand en actieve efflux), eiwitprotectie van het bacteriële ribosoom, enzymatische inactivatie van het antibioticum en rRNA-mutaties (dat voorkomt dat tetracycline aan het ribosoom bindt).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt het oxytetracycline goed doch onvolledig geresorbeerd. De intestinale resorptie wordt in belangrijke mate verminderd door toediening met het voedsel of melk, vooral in aanwezigheid van hoge concentraties calcium en ijzer. De biologische beschikbaarheid bij varkens was 17 %. Met de aanbevolen doseringen kunnen therapeutisch werkzame bloed- en weefselspiegels bereikt worden.

Indien continu toegediend met het drinkwater aan een dagelijkse dosering van 50 mg oxytetracycline/kg lichaamsgewicht, werden bij varkens plasma-concentraties variërend tussen 0.52 µg/ml tot 0.85 µg/ml vastgesteld.

De gemiddelde waarden voor de respectievelijke farmacokinetische parameters bedragen na éénmalige orale toediening van 50 mg oxytetracycline aan niet uitgevaste varkens: $C_{\max} = 4.79 \pm 3.45$ µg/ml; $T_{\max} = 1,62 \pm 0,88$ h; $t_{1/2a} = 0,033$ h; $t_{1/2el} = 7,93$ h; $V = 1,672 \pm 0,586$ L/kg; $Cl = 0.140 \pm 0.035$ L/h; $MRT = 11.33 \pm 2,01$ h; $F = 17 \pm 18$ %.

De volgende plasmaconcentraties werden bepaald na toediening van het **OXYTETRACYCLINE 80 % KELA** aan kalveren aan een dosis van 20 mg oxytetracycline per kg lichaamsgewicht, in de melkvervanger, elke 12 uur gedurende 5 opeenvolgende dagen:

- de gemiddelde plasmaconcentraties waargenomen 6 uur na de ochtendtoediening varieerde van 1.346 ± 0.51 µg/ml tot 1.464 ± 0.61 µg/ml afhankelijk van de dag.
- de gemiddelde plasma concentraties waargenomen juist vóór elke ochtendtoediening varieerde van 0.743 ± 0.33 µg/ml tot 0.956 ± 0.43 µg/ml afhankelijk van de dag.

Concentraties in de longen zijn van dezelfde grootteorde als deze in het bloed, soms zelfs wat hoger. Concentraties in de neusmucosa van varkens zijn duidelijk hoger dan in het plasma. De geresorbeerde fractie van oxytetracycline wordt hoofdzakelijk in onveranderde vorm via de nieren en de gal uitgescheiden (enterohepatische kringloop).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Silica colloidaal anhydrisch,
Magnesium stearaat,
Lactose monohydraat.

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Onoplosbare complexen kunnen gevormd worden met producten die twee- of driewaardige kationen bevatten (Ca, Fe, Mg, Mn, Al): vb. calciumcarbonaat.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 4 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

Houdbaarheid na oplossing in water: 24 uren.

Houdbaarheid na oplossing in melk of kunstmelk: 6 uren.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de verpakking na EXP.

Dit diergeneesmiddel niet meer gebruiken na de eerste dag van de maand in het jaar waarin het product vervalt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

Tegen direct zonlicht beschermen.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aluminium-gelamineerde zakken met 100, 125, 500, 625, 1000, 1250 of 2000 gram poeder.

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

KELA N.V.
Sint Lenaartseweg 48
2320 Hoogstraten
Tél. 03 34 00 411 – info@kela.be

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

BE-V192211

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 27/06/1998

Datum van laatste verlenging: 04/11/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17/11/2017

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

KANALISATIE : Op diergeneeskundig voorschrift.