

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Altidox 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g poeder bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehydraat 500 mg, overeenkomend met 433 mg doxycycline

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater.

Geel kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Varken (na het spenen), kip (vleeskuikens, jonge hennen, fokkippen) en kalkoen (vleeskalkoenen, jonge kalkoenen, fokkalkoenen).

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Varkens: Voor de behandeling van klinische ademhalingsinfecties veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae* en *Pasteurella multocida*, gevoelig voor doxycycline.

Kippen en kalkoenen: Voor de behandeling van klinische ademhalingsinfecties veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, gevoelig voor doxycycline.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor tetracyclines of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken wanneer tetracycline-resistentie in de groep werd vastgesteld vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Niet gebruiken in dieren met een lever- of nierinsufficiëntie.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De opname van geneesmiddelen door de dieren kan veranderen als gevolg van ziekte. In het geval van een onvoldoende opname van drinkwater moeten de dieren parenteraal worden behandeld.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij biggen vóór het spenen.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tetracycline verhogen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. 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 een volledige eliminatie van de doelpathogenen mogelijk niet wordt bereikt, moet het diergeneesmiddel worden gecombineerd met een goede bedrijfsvoering, b.v. goede hygiëne, adequate ventilatie, geen overbevolking.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient
Niet roken, eten of drinken tijdens het gebruik van het product.

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.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclines moeten elk contact met het diergeneesmiddel vermijden. Bij de bereiding en toepassing van het gemedicineerde drinkwater dient direct huidcontact en inademing van stofdeeltjes te worden vermeden. Het wordt aangeraden om ondoordringbare handschoenen (bv. uit rubber of latex) en een geschikt stofmasker (bv. wegwerpstofmasker conform de Europese norm EN149 of een herbruikbaar masker conform de Europese norm EN140 met een filter conform EN143) te dragen bij het verwerken van het diergeneesmiddel.

In geval van contact met de huid en de ogen, deze met veel schoon water wassen 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 de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn ernstigere symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Tetracyclines kunnen – in zeldzame gevallen – fotosensibiliteit en allergische reacties veroorzaken. Wanneer een bekende bijwerking optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische, maternotoxische effecten.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij drachtige of lacterende zeugen. Het gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie.

Niet gebruiken bij vogels in de legperiode en binnen 4 weken vóór het begin van de leg.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gelijktijdig toedienen met voer met een overmaat aan polyvalente kationen zoals Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} en Fe^{3+} , aangezien de vorming van doxycyclinecomplexen met deze kationen mogelijk is.

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.

Niet samen met antacida, kaoline en ijzerpreparaten gebruiken.

Niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica, zoals beta-lactams, aangezien tetracyclines bacteriostatische antibiotica zijn.

Doxycycline versterkt de werking van anticoagulantia.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Oraal via het drinkwater toedienen.

Dosering:Voor kippen en varkens

20 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht/dag (overeenkomend met 46 mg van het diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht), toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Voor kalkoenen

25 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht/dag (overeenkomend met 58 mg van het diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht), toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Toediening:

Op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren kan de exacte dagelijkse hoeveelheid van het diergeneesmiddel met onderstaande formule worden berekend:

$$\frac{\text{mg diergeneesmiddel / kg}}{\text{lichaamsgewicht / dag}} \times \frac{\text{gemiddeld lichaamsgewicht (kg)}}{\text{van de te behandelen dieren}} = \dots \text{ mg diergeneesmiddel per liter drinkwater}$$

gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (l per dier)

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. De opname van het gemedicineerde drinkwater is afhankelijk van de klinische conditie van de dieren. Teneinde een juiste dosering te verkrijgen, dient de concentratie doxycycline in het drinkwater dienovereenkomstig te worden aangepast. 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 dient elke 24 uur te worden verversd. Het wordt aanbevolen een geconcentreerde vooroplossing te bereiden - ongeveer 100 gram van het diergeneesmiddel per liter drinkwater - en deze zo nodig verder te verdunnen tot therapeutische concentraties. Als alternatief kan de geconcentreerde vooroplossing ook worden gebruikt in een drinkwatermedicator voor proportionele toediening. De maximale oplosbaarheid van het diergeneesmiddel in water bedraagt minstens 100 g/liter.

De te behandelen dieren moeten vrije toegang hebben tot het drinkwatersysteem om voldoende water te kunnen opnemen. Na afloop van de behandeling dient het drinkwatersysteem grondig te worden schoongemaakt om de opname van overgebleven hoeveelheden in een subtherapeutische dosering te vermijden. Tijdens de medicatieperiode mag voor de dieren geen enkele andere bron van drinkwater beschikbaar zijn. Het gemedicineerde drinkwater mag noch in metalen containers worden aangemaakt of bewaard noch via een geoxideerd drinkwatersysteem worden toegediend.

De oplosbaarheid van het geneesmiddel hangt af van de pH-waarde; in hard alkalisch water kan het geneesmiddel neerslaan.

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

Gedurende de tolerantiestudies in de doeldiersoorten werden geen bijwerkingen waargenomen, zelfs niet bij een vijfvoudige therapeutische dosis die gedurende tweemaal de aanbevolen tijdsduur werd toegediend aan de doeldiersoorten.

Als vermoedelijke toxische reacties optreden door een extreme overdosering, moet de medicatie worden gestaakt en dient, indien nodig, een geschikte symptomatische behandeling te worden gestart.

4.11 Wachttermijnen

(Orgaan)vlees:

Varkens: 4 dagen

Kippen: 5 dagen

Kalkoenen: 12 dagen

Niet toegestaan voor gebruik bij vogels die bestemd zijn om eieren voor humane consumptie te produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibioticum voor systemisch gebruik, tetracyclines.
ATCvet-code: QJ01AA02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline is een semi-synthetisch tetracyclinederivaat. Het remt de eiwitsynthese op ribosomaal niveau, vooral door bindingen met de 30S ribosoomsubeenheden. Doxycycline is een breed spectrum antibioticum. Het heeft een heel brede werking tegen grampositieve en gramnegatieve, aerobe en anaerobe pathogenen, in het bijzonder tegen *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, geïsoleerd uit respiratoire infecties bij varkens en *Mycoplasma gallisepticum*, geassocieerd met klinische respiratoire infecties bij kippen en kalkoenen.

De MIC₉₀-waarden van doxycycline voor *Mycoplasma hyopneumoniae*-stammen, geïsoleerd in Spanje (2001) en in België (2000-2002), bedroegen respectievelijk 0,2 en 0,5 µg/ml. De MIC₉₀-waarden voor *Pasteurella multocida*, geïsoleerd in Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk (2002-2004), en in Duitsland (2004-2006) bedroegen 2.0 µg/mL. De MIC₉₀-waarde van doxycycline voor *M. gallisepticum*-stammen, geïsoleerd in Frankrijk, Duitsland en Hongarije (2003-2009) bedroegen 0,5 µg/ml.

Het resistentiepercentage van isolaten van *M. hyopneumoniae*, *P. multocida* en *M. gallisepticum* tegen doxycycline is gering (0-6%).

Vier resistentiemechanismen verkregen door micro-organismen tegen tetracyclines in het algemeen zijn gemeld: 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).

Tetracyclineresistentie wordt meestal verkregen via plasmiden of andere mobiele elementen (bv. conjugatieve transposons). Kruisresistentie tussen tetracyclines is ook beschreven. Door de grotere vetoplosbaarheid en betere mogelijkheid om celmembranen te passeren (vergeleken met tetracycline), behoudt doxycycline een zekere mate van effectiviteit tegen micro-organismen met een verkregen resistentie tegen tetracyclines.

In overeenstemming met de CLSI-norm (Clinical and Laboratory Standard Institute) worden organismen anders dan streptokokken als gevoelig voor doxycycline beschouwd bij MIC-waarden ≤ 4 µg/ml, intermediair bij 8 µg/ml en resistent bij MIC-waarden ≥ 16 µg/ml.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Doxycycline wordt over het algemeen snel en nagenoeg volledig opgenomen via het spijsverteringskanaal, ruim verdeeld in het organisme, niet in belangrijke mate gemetaboliseerd en hoofdzakelijk uitgescheiden in feces, vooral in een microbiologisch inactieve vorm.

Na de orale toediening van doxycycline aan varkens wordt het nagenoeg volledig opgenomen via het spijsverteringskanaal. Het bindingspercentage met plasma-eiwitten bedraagt 93%. Het wordt ruim verdeeld in organismen; het steady-state distributievolume (V_{ss}) bedraagt 1,2 L/kg. Bij varkens werd een halveringstijd van 4-4,2 uur vastgesteld. De steady-state plasmaconcentraties van doxycycline na een herhaalde orale toediening van het diergeneesmiddel bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 dagen schommelden tussen 1,0 en 1,5 µg/ml. De steady-state slijmvliesconcentraties in zowel de longen als de neus lagen hoger dan het plasmaniveau. De verhouding tussen de weefsel- en plasmaconcentratie bleek 1,3 te bedragen voor de longslijmvliezen en 3,4 voor de neusslijmvliezen. De doxycyclineconcentraties in zowel de long- als de neusslijmvliezen overschreden de MIC₉₀ van het geneesmiddel voor de doelpathogenen.

De farmacokinetische eigenschappen van doxycycline na een enkele orale toediening aan kippen en kalkoenen worden gekenmerkt door een vrij snelle en substantiële opname via het spijsverteringskanaal; het resultaat is een piekplasmaconcentratie van 0,4 à 3,3 uur bij kippen en 1,5 à 7,5 uur bij kalkoenen, naargelang de leeftijd en aanwezigheid van voeding. Het geneesmiddel wordt

wijd verspreid in het organisme met V_d -waarden in de buurt van of groter dan 1: ook is de halveringstijd korter bij kippen (4,8 à 9,4 uur) dan bij kalkoenen (7,9 à 10,8 uur). Het eiwitbindingspercentage bij therapeutische plasmaconcentraties bedraagt 70-85%. De biologische beschikbaarheid bij kippen kan schommelen tussen 41 en 73% en bij kalkoenen tussen 25 en 64%, ook afhankelijk van de leeftijd en het voederen. De aanwezigheid van voeding in het spijsverteringskanaal zorgt voor een lagere biologische beschikbaarheid dan tijdens vasten.

Na een continue toediening van het diergeneesmiddel in water bij een dosering van 20 mg doxycycline/kg (kip) en 25 mg doxycycline/kg (kalkoen) gedurende 5 dagen bedroegen de gemiddelde plasmaconcentraties over de volledige behandelingsperiode $1,86 \pm 0,71 \mu\text{g/ml}$ bij kippen en $2,24 \pm 1,02 \mu\text{g/ml}$ bij kalkoenen. Voor beide vogelsoorten leverde de PK/PD-analyse van de $f\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$ -gegevens >24-uur waarden op die voldoen aan de normen voor tetracyclines.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur anhydraat

6.2 Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, moet het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens de instructies: 24 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Houd de zak na eerste opening zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

Geen speciale voorzorgen ten aanzien van de temperatuur bij de bewaring van dit diergeneesmiddel.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Gelamineerde zak bestaande uit een buitenlaag van polyethyleentereftalaat, tussenlagen van aluminium en polyamide en een binnenlaag van lagedichtheidspolyethyleen (PET/ALU/PA/LDPE).

Verpakkingsgrootten:

Zak van 1 kg

Zak van 2 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

Dechra Regulatory BV
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Nederland

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

BE-V502737

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 17/11/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/02/2020

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

Op diergeneeskundig voorschrift