

BD/2018/REG NL 109546/zaak 588490

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Laboratorios Karizoo S.A. te Caldes de Montbui, Barcelona d.d. 20 april 2017 tot verlenging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Karidox 500 mg/g poeder voor oraal gebruik in drinkwater, voor varkens, kippen en kalkoenen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 109546**;

Gelet op artikel 2.15 en artikel 2.17 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Karidox 500 mg/g poeder voor oraal gebruik in drinkwater, voor varkens, kippen en kalkoenen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 109546**, van Laboratorios Karizoo S.A. te Caldes de Montbui, Barcelona, wordt verlengd.
2. De handelsvergunning wordt verlengd voor onbepaalde tijd.
3. De eventueel gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Karidox 500 mg/g poeder voor oraal gebruik in drinkwater, voor varkens, kippen en kalkoenen, REG NL 109546** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
4. De eventueel gewijzigde etikettering- en bijsluiter behorende bij het diergeneesmiddel **Karidox 500 mg/g poeder voor oraal gebruik in drinkwater, voor varkens, kippen en kalkoenen, REG NL 109546** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.

BD/2018/REG NL 109546/zaak 588490

5. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na verlenging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;
- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.

6. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.

7. De verlengde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 25 januari 2018

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping letters that appear to be 'FV' followed by a flourish.

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram :

Werkzaam bestanddeel:

Doxycycline 500,0 mg
(overeenkomend met doxycyclinehydraat 580,0 mg)

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater
Geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Doeldiersoort**

Varken(vleesvarkens na het spenen), kip (vleeskuikens, vleeskuikenouderdieren) en kalkoen (vleeskuikens, fokdieren).

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Varkens (vleesvarkens na het spenen): behandeling van klinische luchtweginfecties veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Mycoplasma hyopneumoniae* en *Pasteurella multocida*.

Kippen (vleeskuikens, vleeskuikenouderdieren) en kalkoenen (vleeskuikens, fokdieren): behandeling van klinische luchtweginfecties veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Mycoplasma gallisepticum*.

4.3 Contra-indicaties

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

Niet gebruiken bij dieren met een verminderde leverfunctie.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De opname van medicatie door de dieren kan veranderd zijn door ziekte. Indien er onvoldoende drinkwater wordt opgenomen, moeten de dieren parenteraal worden behandeld. Onderdosering en/of behandelen voor onvoldoende tijd kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van resistentie in bacteriën en dient te worden vermeden.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Onjuist gebruik van het middel kan het aantal bacteriën dat resistent is tegen tetracycline verhogen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Gebruik van het middel moet worden gebaseerd op aangetoonde gevoeligheid van de bacterie en daarbij moet rekening worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

De veiligheid van het middel is niet vastgesteld bij niet-gespeende biggen.

Vermijd toediening in geoxideerde drinkinstallaties.

Niet gebruiken wanneer in het koppel tetracyclineresistentie is aangetroffen vanwege het vermogen van kruisresistentie.

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën voor doxycycline worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten van micro-organismen afkomstig van gestorven vogels op het bedrijf sterk aanbevolen.

Er is een hoog resistentiepercentage van uit kippen geïsoleerde *E. coli* tegen tetracyclinen vastgesteld. Daarom mag het middel alleen voor de behandeling van door *E. coli* veroorzaakte infecties worden gebruikt nadat de gevoeligheid is aangetoond.

Aangezien eradicatie van de doelpathogenen mogelijk niet wordt bereikt, moet de toepassing van het geneesmiddel worden gecombineerd met een goede bedrijfsvoering, bijvoorbeeld goede hygiëne, adequate ventilatie, geen overbezetting.

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

Tijdens bereiding en toediening moet direct contact van het middel met de huid, ogen en slijmvliezen, evenals inhalatie van stofdeeltjes worden vermeden.

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

Draag beschermende handschoenen (bijvoorbeeld rubber of latex), een veiligheidsbril en een geschikt stofmasker (een halfgelaatsstofmasker voor eenmalig gebruik dat voldoet aan Europese norm EN 149 dan wel een herbruikbaar stofmasker dat voldoet aan Europese norm EN 140 met een filter dat voldoet aan EN 143) wanneer u de oplossing bereidt of toedient. Was blootgestelde huid na bereiding. In geval van accidenteel contact met de ogen dient u overvloedig met water te spoelen. Rook, eet of drink niet wanneer u met het middel werkt.

In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Ontsteking van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn de ernstigste verschijnselen en vereisen met spoed medische behandeling.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Net als bij alle tetracyclinen kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties en fotosensibilisatie optreden. Indien vermoedelijke bijwerkingen optreden, moet de behandeling worden gestaakt.

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 of leg

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

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

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

4.8 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gelijktijdig toedienen met voer dat is overladen met polyvalente kationen, zoals Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} en Fe^{3+} , want met deze kationen kunnen doxycyclinecomplexen worden gevormd. Het wordt aanbevolen om bij toediening van andere middelen die polyvalente kationen bevatten, een interval van 1-2 uur aan te houden, aangezien deze de absorptie van tetracycline beperken.

Niet toedienen samen met antacida, kaoline en ijzerpreparaten.

Aangezien tetracyclinen bacteriostatische antibiotica zijn, niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica als bètalactamantibiotica.

Doxycycline versterkt de werking van antistollingsmiddelen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Toedienen via het drinkwater.

Bij varkens en kippen dagelijks 23,1 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 40,0 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht), toegediend in het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Bij kalkoenen dagelijks 28,8 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 50,0 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht), toegediend in het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Op grond van de aanbevolen dosering en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren moet de exacte dagelijkse hoeveelheid van het diergeneesmiddel worden berekend met de volgende formule:

$$\frac{\text{X mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht/dag}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (l) per dier}} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van te behandelen dieren} = \text{X mg diergeneesmiddel per l drinkwater}$$

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. De inname van gemedicineerd water is afhankelijk van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie van het middel in het drinkwater mogelijk worden aangepast.

Het gebruik van geschikte, geijkte weegapparatuur wordt aanbevolen als gedeelten van verpakkingen worden gebruikt. De dagelijkse hoeveelheid moet aan een zodanige hoeveelheid drinkwater worden toegevoegd dat alle medicatie binnen 24 uur wordt ingenomen. Het wordt aanbevolen om een geconcentreerde stockoplossing te bereiden en deze zo nodig verder te verdunnen tot therapeutische concentraties. De geconcentreerde oplossing kan ook worden gebruikt in doseerapparatuur voor drinkwatermedicatie.

Gemedicineerd water moet elke 24 uur worden verversd. Het gemedicineerde water moet gedurende de gehele behandelingsperiode de enige bron van drinkwater zijn. Het gemedicineerde water mag niet worden bereid of bewaard in een metalen container.

De maximale oplosbaarheid van het diergeneesmiddel in water is 72 g/l. De oplosbaarheid van het middel is pH-afhankelijk. Het middel zal neerslaan indien het wordt gemengd in een alkalische oplossing.

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

Tijdens het onderzoek naar de doeldiertolerantie bij de verschillende doeldiersoorten werden geen bijwerkingen waargenomen, zelfs niet wanneer vijfmaal de therapeutische dosering werd toegediend gedurende een periode die tweemaal zo lang was als aanbevolen.

Indien zich vermoedelijke toxische reacties door extreme overdosering voordoen, moet de medicatie worden stopgezet en dient, zo nodig, een geschikte symptomatische behandeling te worden ingesteld.

4.11 Wachttijd(en)

Varkens:	Vlees en slachtafval: 4 dagen
Kippen:	Vlees en slachtafval: 5 dagen
Kalkoenen:	Vlees en slachtafval: 12 dagen

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: anti-infectiva voor systemisch gebruik, tetracyclinen.

ATCvet-code: QJ01AA02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline is een semisynthetisch tetracyclinederivaat. Het werkt door remming van de eiwitsynthese op ribosoomniveau, voornamelijk door binding op de 30S-ribosoomsubeenheden van bacteriën. Doxycycline is een breedspectrumantibioticum. Het heeft een breed werkingsspectrum tegen grampositieve en gramnegatieve, aerobe en anaerobe pathogenen, vooral tegen uit luchtweginfecties bij varkens geïsoleerde *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, en tegen *Mycoplasma gallisepticum* geassocieerd met klinische luchtweginfecties bij kippen en kalkoenen. Resistentie is meestal te wijten aan verstoring van het actieve transport van de tetracyclinen naar, en verhoogde efflux uit de cellen, of aan ribosomale bescherming, waarbij de eiwitsynthese resistent wordt tegen remming. In wezen bestaat er een volledige kruisresistentie binnen de klasse van tetracyclinen. Doxycycline kan effectief zijn tegen bepaalde stammen die vanwege ribosomale bescherming of effluxpompmechanismen resistent zijn tegen conventionele tetracyclinen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening aan **varkens** wordt doxycycline in hoge mate geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal. Het bindingspercentage aan plasma-eiwitten bedraagt 93%. Het is in ruime mate aanwezig in de weefsels; bij steady-state is het verspreidingsvolume (VSS) 1,2 l/kg. Doxycycline wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd en wordt hoofdzakelijk in de feces uitgescheiden, grotendeels in een microbiologisch inactieve vorm. De gerapporteerde eliminatiehalfwaardetijd is 4-4,2 uur. De steadystateplasmaconcentraties liepen uiteen van 1,0 tot 1,5 µg/ml. Zowel de long- als neusslijmvliesconcentratie in steady-state lag hoger dan het

plasmaniveau. De ratio tussen weefsel- en plasmaconcentratie was 1,3 voor long- en 3,4 voor neusslijmvlies. De doxycyclineconcentraties in zowel het long- als het neusslijmvlies overschreden de MIC₉₀ van het geneesmiddel tegen de doelluchtweegpathogenen.

De farmacokinetiek van doxycycline na eenmalige orale toediening aan **kippen** wordt gekenmerkt door een redelijk snelle en hoge absorptie vanuit het maag-darmkanaal, die piekplasmaconcentraties oplevert tussen 0,4 en 3,3 uur afhankelijk van de leeftijd en de aanwezigheid van voedsel. De verdeling van doxycycline over het lichaam is goed, met Vd-waarden dicht bij of groter dan 1, en een eliminatiehalfwaardetijd van 4,8 tot 9,4 uur. Het eiwitbindingspercentage bij therapeutische plasmaconcentraties ligt in de range van 70-85%. De biologische beschikbaarheid bij kippen kan variëren tussen 41 en 73%, eveneens afhankelijk van de leeftijd en de voedselopname. De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal zorgt voor een lagere biologische beschikbaarheid vergeleken met die in nuchtere toestand.

De gemiddelde plasmaconcentraties bedroegen $1,86 \pm 0,71 \mu\text{g/ml}$.

De farmacokinetiek van doxycycline na eenmalige orale toediening aan **kalkoenen** wordt gekenmerkt door een redelijk snelle en hoge absorptie vanuit het maag-darmkanaal, die piekplasmaconcentraties oplevert tussen 1,5 en 7,5 uur afhankelijk van de leeftijd en de aanwezigheid van voedsel. De verdeling van doxycycline over het lichaam is goed, met Vd-waarden dicht bij of groter dan 1, en heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 7,9 tot 10,8 uur. Het eiwitbindingsratio bij therapeutische plasmaconcentraties ligt in de range van 70-85%. De biologische beschikbaarheid kan variëren tussen 25 en 64%, eveneens afhankelijk van de leeftijd en de voedselopname. De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal zorgt voor een lagere biologische beschikbaarheid vergeleken met die in nuchtere toestand.

De gemiddelde plasmaconcentraties over de gehele behandelingsperiode bedroegen $2,24 \pm 1,02 \mu\text{g/ml}$.

Bij beide vogelsoorten leverde de PK/PD-analyse van $f\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$ -gegevens waarde van >24-uur op hetgeen voldoet aan de vereisten voor tetracyclinen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuuranhidraat
Lactosemonohydraat.

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Doxycycline kan onoplosbare complexen vormen met tweewaardige ionen, in het bijzonder ijzer of calcium, zink en magnesium.
Niet mengen met enig ander diergeneesmiddel.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 18 maanden
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden
Houdbaarheid na oplossen en verdunnen volgens instructies: 24 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Het diergeneesmiddel is verpakt in thermisch gesealde zakken van 200 g en 1 kg. De zakken zijn vervaardigd van polyester, aluminium en polyethyleencomplex.

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

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Polígono Industrial La Borda
Mas Pujades, 11-12
08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)
Spanje

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

REG NL 109546

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening 4 december 2012
Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

25 januari 2018

KANALISATIE
UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

<GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD>
<GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD>

zakken van 200 g en 1 kg

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

KARIDOX 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater+ voor varkens, kippen en kalkoenen
Doxycycline

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per gram :

Werkzaam bestanddeel:

Doxycycline 500,0 mg
(overeenkomend met doxycyclinehydraat 580,0 mg)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater.
Geelachtig poeder.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

zak van 200 g
zak van 1 kg

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken (vleesvarkens na het spenen), kip (vleeskuikens, vleeskuiken ouderdieren) en kalkoen (vleeskuikens, fokdieren).

6. INDICATIES

Varkens (vleesvarkens na het spenen): behandeling van klinische luchtweginfecties veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Mycoplasma hyopneumoniae* en *Pasteurella multocida*.
Kippen (vleeskuikens, vleeskuikenouderdieren) en kalkoenen (vleeskuikens, fokdieren): behandeling van klinische luchtweginfecties veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Mycoplasma gallisepticum*.

7. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken bij dieren met een verminderde leverfunctie.

8. BIJWERKINGEN

Net als bij alle tetracyclinen kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties en fotosensibilisatie optreden. Indien vermoedelijke bijwerkingen optreden, moet de behandeling worden gestaakt.

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).

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiters worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

9. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN), AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Toedienen via het drinkwater.

Bij varkens en kippen dagelijks 23,1 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 40,0 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht), toegediend in het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Bij kalkoenen dagelijks 28,8 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 50,0 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht), toegediend in het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Op grond van de aanbevolen dosering en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren moet de exacte dagelijkse hoeveelheid van het diergeneesmiddel worden berekend met de volgende formule:

$$\frac{\text{X mg diergeneesmiddel/kg lichaamsgewicht/dag} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (l) per dier}} = \text{X mg diergeneesmiddel per l drinkwater}$$

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. De inname van gemedicineerd water is afhankelijk van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie van het middel in het drinkwater mogelijk worden aangepast.

Het gebruik van geschikte gekleurde weegapparatuur wordt aanbevolen als gedeelten van verpakkingen worden gebruikt. De dagelijkse hoeveelheid moet aan een zodanige hoeveelheid drinkwater worden toegevoegd dat alle medicatie binnen 24 uur wordt ingenomen. Het wordt aanbevolen om een geconcentreerde stockoplossing te bereiden en deze zo nodig verder te verdunnen tot therapeutische concentraties. De geconcentreerde oplossing kan ook worden gebruikt in doseerapparatuur voor drinkwatermedicatie.

Gemedicineerd water moet elke 24 uur worden verversd. Het gemedicineerde water moet gedurende de gehele behandelingsperiode de enige bron van drinkwater zijn. Het gemedicineerde water mag niet worden bereid of bewaard in een metalen container.

De maximale oplosbaarheid van het geneesmiddel in water is 72 g/l. De oplosbaarheid van het middel is pH-afhankelijk. Het middel zal neerslaan indien het wordt gemengd in een alkalische oplossing.

10. WACHTTIJD(EN)

Varkens:	Vlees	en	4 dagen
	slachtafval:		
Kippen:	Vlees	en	5 dagen
	slachtafval:		
Kalkoenen:	Vlees	en	12 dagen
	slachtafval:		

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren.

11. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK**Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is**

De inname van medicatie door de dieren kan veranderd zijn ten gevolge van ziekte. Indien er onvoldoende drinkwater wordt opgenomen, moeten de dieren parenteraal worden behandeld.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Onjuist gebruik van het middel kan het aantal bacteriën dat resistent is tegen tetracycline verhogen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Gebruik van het middel moet worden gebaseerd op aangetoonde gevoeligheid van de bacterie en daarbij moet rekening worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

De veiligheid van het middel is niet vastgesteld bij niet-gespeende biggen. Vermijd toediening in geoxideerde drinkinstallaties.

Niet gebruiken wanneer in het koppel tetracyclineresistentie is aangetroffen vanwege het vermogen van kruisresistentie.

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën voor doxycycline worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten van micro-organismen afkomstig van gestorven vogels op het bedrijf sterk aanbevolen.

Er is een hoog resistentiepercentage van uit kippen geïsoleerde *E.coli* tegen tetracyclinen vastgesteld. Daarom mag het middel alleen voor de behandeling van door *E.coli* veroorzaakte infecties worden gebruikt nadat de gevoeligheid is aangetoond.

Aangezien eradicatie van de doelpathogenen mogelijk niet wordt bereikt, moet de toepassing van het geneesmiddel worden gecombineerd met een goede bedrijfsvoering, bijvoorbeeld goede hygiëne, adequate ventilatie, geen overbezetting.

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

Tijdens bereiding en toediening moet direct contact van het middel met de huid, ogen en slijmvliezen, evenals inhalatie van stofdeeltjes worden vermeden.

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

Draag beschermende handschoenen (bijvoorbeeld rubber of latex), een veiligheidsbril en een geschikt stofmasker (een halfgelaatsstofmasker voor eenmalig gebruik dat voldoet aan Europese norm EN 149 dan wel een herbruikbaar stofmasker dat voldoet aan Europese norm EN 140 met een filter dat voldoet aan EN 143) wanneer u de oplossing bereidt of toedient. Was blootgestelde huid na bereiding. In geval van accidenteel contact met de ogen dient u overvloedig met water te spoelen. Rook, eet of drink niet wanneer u met het middel werkt.

In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Ontsteking van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn de ernstigste verschijnselen en vereisen met spoed medische behandeling.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg:

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

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij drachtige of lacterende zeugen. Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie. Niet gebruiken bij vogels in de legperiode en/of binnen 4 weken voor het begin van de leg.

Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Niet gelijktijdig toedienen met voer dat is overladen met polyvalente kationen, zoals Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} en Fe^{3+} , want met deze kationen kunnen doxycyclinecomplexen worden gevormd. Het wordt aanbevolen om bij toediening van andere middelen die polyvalente kationen bevatten, een interval van 1-2 uur aan te houden, aangezien deze de absorptie van tetracycline beperken.

Niet toedienen samen met antacida, kaoline en ijzerpreparaten.

Aangezien tetracyclinen bacteriostatische antibiotica zijn, niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica als bètalactamantibiotica.

Doxycycline versterkt de werking van antistollingsmiddelen.

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

Tijdens het onderzoek naar de doeldiertolerantie bij de verschillende doeldiersoorten werden geen bijwerkingen waargenomen, zelfs niet wanneer vijfmaal de therapeutische dosering werd toegediend gedurende een periode die tweemaal zo lang was als aanbevolen. Indien zich vermoedelijke toxische reacties door extreme overdosering voordoen, moet de medicatie worden stopgezet en dient zo nodig, een geschikte symptomatische behandeling te worden ingesteld.

Onverenigbaarheden

Doxycycline kan onoplosbare complexen vormen met tweewaardige ionen, in het bijzonder ijzer of calcium, zink en magnesium.

Niet mengen met enig ander diergeneesmiddel.

12. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de verpakking na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

EXP:

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 3 maanden

Houdbaarheid na oplossen en verdunnen volgens instructies: 24 uur

13. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaren beneden 25°C.

14. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater.

Vraag aan uw dierenarts wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

15. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik
UDD

16. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

17. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Polígono Industrial La Borda
Mas Pujades, 11-12
08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)
Spanje

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Polígono Industrial La Borda
Mas Pujades, 11-12
08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)
SPANJE

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

REG NL 109546

19. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij

20. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

25 januari 2018

21. OVERIGE INFORMATIE**Verpakkingsgrootten**

Zak van 200g
Zak van 1 kg

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

II. BIJSLUITER

(Alle informatie staat op het etiket/de buitenverpakking)