

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:

500 mg doxycycline equiv 577.07 mg doxycycline hyclaat

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Lactose monohydraat

Homogeen, geel poeder voor toediening in drinkwater/in de melk

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1. Doeldiersoort(en)

Runderen (kalveren) en varkens.

3.2. Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Runderen (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.

3.3. 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.

3.4. Speciale waarschuwingen

De aanbevolen dosis niet overschrijden!

3.5. Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Bij gebruik van het diergeneesmiddel in water, wordt aangeraden om geschikt drinkwater te gebruiken. Onoordeelkundig gebruik van dit diergeneesmiddel 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.

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

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

Passende maatregelen moeten worden getroffen om de stofverspreiding tijdens de vermenging van het diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel.

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.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6. Bijwerkingen

Runderen (kalveren) en varkens:

Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren):	Diaree*
Onbepaalde frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)	Allergische reactie** Fotosensitiviteit

* 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.

**Antidota zijn: corticosteroïden, antihistaminica en catecholamines.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie ook de laatste rubriek van de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7. Gebruik tijdens dracht en lactatie

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts. 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.

3.8. 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.

3.9. Toedieningswegen en dosering

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.

Runderen (kalveren):

10 mg Doxycycline per kg L.G. of 0,2 g diergeneesmiddel 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.

Op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, moet de precieze dagelijkse concentratie van het diergeneesmiddel worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{20 \text{ mg diergeneesmiddel/ kg L.G. per dag} \times \text{gemiddeld L.G. van te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse (kunst)melkopname (l/dier)}}$$

$$= \text{mg diergeneesmiddel per liter (kunst)melk}$$

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

De benodigde hoeveelheid diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel per totaal levend gewicht van 1000 kg per dag gedurende maximaal 5 dagen.

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

Op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, moet de precieze dagelijkse concentratie van het diergeneesmiddel worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{20 \text{ mg diergeneesmiddel/ kg L.G. per dag} \times \text{gemiddeld L.G. van te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse drinkwateropname (l/dier)}}$$

$$= \text{mg diergeneesmiddel per liter drinkwater}$$

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

Het diergeneesmiddel 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).

Op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, moet de precieze dagelijkse concentratie van het diergeneesmiddel worden berekend aan de hand van de volgende formule:

20 mg diergeneesmiddel/ kg L.G. per dag x gemiddeld L.G. van te behandelen dieren
Gemiddelde dagelijkse voeropname (kg/dier)

= mg diergeneesmiddel per kg varkensvoer

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

- Bereken de hoeveelheid diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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. Het diergeneesmiddel 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.

3.10. Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)

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.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12. Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval

Kalf: 10 dagen.

Varken: 5 dagen.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QJ01AA02

4.2. 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 eiwitsyntheseremmende 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.

4.3. 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 hycalaat bij de twee doeldiersoorten zijn weergegeven in de hierna volgende tabel:

DOELDIER	DOSIS & TOEDIENINGSWIJZE	C _{MAX} (µg/ml)	T _{MAX} (uur)	T _{½β} (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

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1. Belangrijke onverenigbaarheden

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

5.2. 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.

5.3. Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Bescherm tegen licht.

Op een droge plaats bewaren.

5.4. 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.

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingsystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

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

Emdoka bv

7. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V216404

BE-V316741

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 28/08/2000

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11/02/2025

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).