

## **Bijlage I**

**Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkten van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg, houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaat**

Lidstaat	Vergunninghouder	Naam	INN & Sterkte	Pharmaceutische vorm	Diersoort
Oostenrijk	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Oostenrijk	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
België	Eurovet N.V. Poorthoevestraat 4, 3 550 Heusen-Zolder Belgium	Soludox 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken Kip
Tsjechië	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Denemarken	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Estland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber sigadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken

Lidstaat	Vergunninghouder	Naam	INN & Sterkte	Pharmaceutische vorm	Diersoort
Estland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber kanadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Finland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Finland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi kanoille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Frankrijk	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour poulets	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Frankrijk	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcs.	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Duitsland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip

Lidstaat	Vergunninghouder	Naam	INN & Sterkte	Pharmaceutische vorm	Diersoort
Duitsland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Griekenland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g κόκκισ για χρήση στο πόσιμο νερό για όρνιθες	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Hongarije	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50% pulvis A.U.V.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Italië	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per suini	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Italië	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per polli.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Letland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Letland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vistām	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip

Lidstaat	Vergunninghouder	Naam	INN & Sterkte	Pharmaceutische vorm	Diersoort
Litouwen	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 500 mg/g, geriamieji milteliai,	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken Kip
Nederland	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXY ORT 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken Kip
Nederland	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXYFAR 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken Kip
Nederland	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 50%, poeder voor toediening via het drinkwater aan varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken Kip
Nederland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg per gram voor gebruik in drinkwater voor kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Polen	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50%; 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla swiń i kur	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken Kip

Lidstaat	Vergunninghouder	Naam	INN & Sterkte	Pharmaceutische vorm	Diersoort
Slowakije	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášok pre užívanie s pitnou vodou pre ošípané	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Spanje	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Spanje	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para pollos.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Groot Britannië	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, Water Soluble Powder for Pigs	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken
Groot Britannië	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for chickens	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Kip
Groot Britannië	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening via het drinkwater	Varken

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter**

# Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Doxyfar 50 % en verwante namen (zie bijlage I)

## 1. Inleiding

Doxyfar 50 % en verwante namen is een poeder voor toepassing in drinkwater dat de werkzame stof doxycyclinehydraat 500 mg/g bevat. Doxycycline is een semisyntetisch tetracyclineantibioticum. Tetracyclinen hebben een breed werkingsspectrum en remmen grampositieve en gramnegatieve bacteriën, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Rickettsia spp.* en enkele protozoa. Doxycycline is bacteriostatisch en de werking berust op een intracellulaire remming van de eiwitsynthese dankzij binding aan de 30-S-subeenheid van de bacteriële ribosomen.

Vanwege de uiteenlopende, door de lidstaten genomen nationale besluiten inzake de goedkeuring van Doxyfar 50 % en verwante namen, werd de kwestie doorverwezen naar het CVMP krachtens artikel 34, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, teneinde de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken (SPC) in de Europese Unie gelijk te trekken.

De belangrijkste rubrieken waarin de bestaande SPC's van elkaar afweken, waren:

- doeldiersoorten;
- indicaties;
- toe te dienen hoeveelheden;
- wachttijden.

Opgemerkt werd dat er inzake de doeldiersoorten (kippen en varkens) door de lidstaten geen 'echte' afwijkende besluiten waren genomen, aangezien de beslissingen van de houder van de handelsvergunning voor inclusie/exclusie van kippen en/of varkens als doeldiersoort gebaseerd waren op commerciële gronden en de gegevens ter ondersteuning van de aanvragen dezelfde waren.

## 2. Bespreking van de beschikbare gegevens

### Kippen

Er waren eerder gegevens ingediend als onderdeel van de recente verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 voor alle sterkten van wateroplosbare poeders en dranken met doxycyclinehydraat geïndiceerd voor toepassing bij pluimvee en bedoeld voor toediening via het drinkwater (EMA/V/A/047). Voor de behandeling van *P. multocida* werd besloten tot een toedieningsschema van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 of 5 dagen. Voor *O. rhinotracheale* kon geen therapeutische dosis worden bevestigd. Daarnaast legde de vergunninghouder gegevens uit de periodieke veiligheidsupdate (PSUR) over waaruit bleek dat er de afgelopen 5 jaar in de Europese Unie geen melding werd gedaan van geen ongewenste voorvallen bij kippen, inclusief een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid. De vergunninghouder verstreekte overtuigende argumenten dat in het veld bij pluimvee gemakkelijk differentiatie tussen *Pasteurella multocida* en *O. rhinotracheale* zou kunnen worden bereikt. Op grond van het voldoende bewezen gebruik en het ontbreken van gegevens over een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid, werden de toedieningsschema's voor infecties veroorzaakt door *P. multocida* (10 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 4 achtereenvolgende dagen) en door *O. rhinotracheale* (20 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 4 achtereenvolgende dagen) als aanvaardbaar beoordeeld.

De gegevens inzake residu-depletie in kippenvlees voor beide toedieningsschema's (10 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 4 dagen en 20 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 4 dagen) werden overgelegd. Een wachttijd voor



kippenvlees van 3 dagen na een toediening van 10 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 4 dagen werd als aanvaardbaar beoordeeld, evenals een wachttijd voor kippenvlees van 12 dagen na een toediening van 20 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 4 dagen.

### **Varkens**

Er was geen duidelijk verschil tussen de lidstaten in het toedieningsschema voor toepassing van het geneesmiddel bij varkens.

De vergunninghouder verstreekt bewijs dat de farmacokinetiek van doxycycline bij baseline, bij orale toediening aan varkens in een dosis van 12,5 mg/kg lichaamsgewicht, plasmaspiegels zal opleveren van 0,71 - 1,14 µg/ml (Pijpers *et al* (1991) <sup>1</sup>. Daarnaast legde de vergunninghouder bewijs over (Bousquet *et al.* 1998)<sup>2</sup> voor het feit dat doxycycline zich concentreert in neusafscheidingen; bij toediening via het voer in doseringen van 11,8 - 13,3 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 1 uur per dag worden in de longen concentraties tussen 0,7 en 1 µg/ml bereikt en in de neus van 1,7 +/- 0,4 µg/ml. Als hetzelfde diervoeder de hele dag *ad libitum* wordt gegeven, stijgt de longconcentratie tot 2,9 +/- 0,6 µg/ml. Bousquet *et al.* 1997<sup>3</sup> leveren bewijs van minimale inhibitoire concentraties (MIC's) van doxycycline tegen *P. multocida* van 0,13 - 2,0 µg/ml (55 stammen), tegen *A. pleuropneumoniae* van 0,25 - 2,0 µg/ml (59 stammen) en tegen *M. hyopneumoniae* van 0,016 - 2 µg/ml (26 stammen). Belangrijk is dat er geen kruisresistentie werd waargenomen tussen oxytetracycline en doxycycline. Aan de hand van deze gegevens kan worden voorspeld dat de doxycyclineconcentraties hoger zouden zijn dan de MIC in het doelweefsel voor de meeste van de genoemde pathogenen bij varkens.

De vergunninghouder werd verzocht gegevens in te dienen ter ondersteuning van de doeldiersoorten en beoogde indicaties bij varkens. In een reactie hierop legde de vergunninghouder PSUR-gegevens over voor de afgelopen 5 jaar. Er zijn gedurende de voorgaande 5 jaar geen meldingen geweest van ongewenste voorvallen bij varkens, inclusief vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid.

De gegevens voor residu-depletie in varkensvlees kwamen beschikbaar en ondersteunden een wachttijd voor vlees van 4 dagen bij toediening van 12,5 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag tot maximaal 8 dagen.

## **3. Baten/risicobeoordeling**

### **Beoordeling van de baten**

#### ***Kippen***

Er werden geen gegevens ingediend voor kippen, maar de vergunninghouder diende gegevens in ter ondersteuning van de recente verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 voor alle sterkten van wateroplosbare poeders en dranken met doxycyclinehydraat die geïndiceerd zijn voor toepassing bij pluimvee en bedoeld voor toediening via het drinkwater (EMA/V/A/047).

Overeengekomen werd dat overeenkomstig de recente artikel 35-harmonisatie het doeldiersoort in alle lidstaten waar het geneesmiddel is goedgekeurd of in afwachting is van goedkeuring, moet worden geharmoniseerd als 'kippen (slachtkuiken, jonge hen, fokkip)', en de volgende indicaties voor Doxyfar 50 % en verwante namen werden goedgekeurd:

<sup>1</sup> Pijpers, A. et al. (1991), Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline, and monocyline in pigs after oral administration in feed. J. Amer. Sci. 69, 4512-4522.

<sup>2</sup> Bousquet et al. 1998, Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed Vet.Res. 29 , 475-485.

<sup>3</sup> Bousquet E., Morvan H., Aitken I., Morgan J.H.(1997), Comparative in vitro activity of doxycycline and oxytetracycline against porcine respiratory pathogens, Veterinary Record, July 12, 141(2), 37-40.

- Kippen (slachtkuiken, jonge hen, fokkip): voor vermindering van mortaliteit, morbiditeit en klinische verschijnselen in geval van klinische ziekte in de toom, en voor vermindering van laesies veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of vermindering van morbiditeit en laesies bij luchtweginfecties veroorzaakt door *O. rhinotracheale*.

Ten tijde van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 35, was er geen gedocumenteerd bewijs met betrekking tot het vermoede uitblijven van verwachte werkzaamheid van geneesmiddelen met doxycycline bij kippen. Er werden gegevens verstrekt ter ondersteuning van de indicatie voor *P. multocida* in een dosis van 10 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht per dag. De gegevens waren niet doorslaggevend ten aanzien van de indicatie voor *O. rhinotracheale*, maar geconcludeerd werd dat op grond van 'well-established use' en gezien het feit dat er geen meldingen zijn geweest van ongewenste voorvallen, waaronder een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid, de huidige dosering als veilig en werkzaam kan worden beschouwd.

Er werd overeenstemming bereikt over de volgende aanbevolen dosis voor Doxyfar 50 % en verwante namen:

- Kippen (slachtkuiken, jonge hen, fokkip): 10 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-4 dagen voor de behandeling van infecties veroorzaakt door *P. multocida* en 20 mg doxycyclinehydraat per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-4 dagen voor de behandeling van infecties veroorzaakt door *O. rhinotracheale*.

De gegevens over residu-depletie bij kippen ondersteunen een wachttijd voor vlees van 3 dagen bij toediening van 10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 4 dagen.

De gegevens over residu-depletie bij kippen ondersteunen een wachttijd voor vlees van 12 dagen bij toediening van 20 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 4 dagen.

### **Varkens**

De vergunninghouder legde een grote hoeveelheid literatuurverwijzingen over die een voorspelling ondersteunde dat bij toediening in de voorgestelde dosering, de doxycyclineconcentratie in de betreffende weefsels hoger zou zijn dan de MIC voor de meeste doelpathogenen. Er werden geen verdere gegevens afkomstig van klinische proeven of veldonderzoeken overgelegd.

Daarnaast werden er gepubliceerde gegevens overgelegd over bestaande niveaus van resistentie tegen doxycycline bij de doelpathogenen. De meeste geciteerde gegevens hadden betrekking op tetracyclineresistentie in het algemeen en opgemerkt werd dat resistentie tegen doxycycline in het bijzonder minder vaak was beschreven. Er waren geen gegevens die wezen op een toenemende mate van resistentie. Ook de betekenis van kruisresistentie tussen doxycycline en oudere tetracyclinen werd besproken, maar opnieuw waren de gegevens onvoldoende om tot duidelijke conclusies te komen.

Er zijn geen meldingen geweest van ongewenste voorvallen bij varkens, inclusief vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid van het geneesmiddel bij varkens in de gegevens uit de periodieke veiligheidsupdate over de afgelopen 5 jaar. Ten aanzien van doxycyclinehydraat kan worden gesproken van 'well-established use'.

Er werd besloten tot de volgende indicaties voor Doxyfar 50 % en verwante namen:

- Varkens: voor de behandeling van de klinische verschijnselen gerelateerd aan luchtwegaandoening bij varkens veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae* die gevoelig zijn voor doxycycline.

Er werd overeenstemming bereikt over de volgende aanbevolen dosis voor Doxyfar 50 % en verwante namen:

- Varkens: 12,5 mg doxycyclinehydraat (25 mg geneesmiddel) per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 4 achtereenvolgende dagen. Als er binnen deze periode geen verbetering in de klinische verschijnselen optreedt, moet de diagnose opnieuw worden beoordeeld en de behandeling gewijzigd. In geval van ernstige infecties kan de medicatieperiode met maximaal 8 achtereenvolgende dagen worden verlengd zoals bepaald door de behandelende dierenarts.

De gegevens over residu-depletie bij varkens ondersteunen een wachttijd voor vlees van 4 dagen bij toediening van 12,5 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag tot maximaal 8 dagen.

### Risicobeoordeling

Doxycycline staat volgens de WHO-criteria van 2007 vermeld als een 'zeer belangrijk antimicrobieel middel' voor menselijk gebruik, en als 'cruciaal' voor diergeneeskundig gebruik. In de humane geneeskunde is doxycycline de voorkeursbehandeling voor de behandeling van acute tracheobronchitis, acute bronchitis en acute bronchiolitis veroorzaakt door primaire bacteriële infecties (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) en bacteriële superinfecties (pneumokokken, *Haemophilus spp.*). Overdracht via voedsel, rechtstreeks en vanuit de omgeving van resistente micro-organismen (resistente determinanten) moet als een risico worden beschouwd bij de toepassing van het geneesmiddel, ondanks het feit dat kwantificering van transmissie van zoönotische ziekteverwekkers en horizontale overdracht van resistentiegenen tussen bacteriën bij mens en dier *in vivo* uiterst moeilijk is (F. J. Angulo et al., 2004)<sup>4</sup>. Ten tijde van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 voor wateroplosbare poeders en dranken met doxycyclinehydraat werd vastgesteld dat er sprake was van een hoog resistentiepercentage tegen tetracyclinen van *E. coli*-isolaten uit kippen (De Jong et al., 2009)<sup>5</sup>. Er zijn hoge resistentieniveaus tegen tetracyclinen beschreven bij respiratoire pathogenen bij varkens (ARBAO-II-onderzoek, 2008)<sup>6</sup>. Hoewel resistentie bij deze laatste pathogenen wellicht minder van belang is voor de volksgezondheidszorg, is het toch noodzakelijk een juist toedieningsschema te geven om ten behoeve van de bescherming van de diergezondheid de ontwikkeling van resistentie te beperken.

Bij zijn aanpak van het toedieningsschema heeft de vergunninghouder de farmacokinetiek/farmacodynamiek niet besproken in termen van een parameter die de ontwikkeling van resistentie beperkt. Men is het er echter over eens dat de mate van resistentie tegen tetracyclinen zoals gemeld in de literatuur niet rechtstreeks kan worden geëxtrapoleerd naar doxycycline, en dat de grotere vetoplosbaarheid van doxycycline kan verklaren waarom gevoeligheid van organismen *in vitro* gehandhaafd is ondanks de opkomende resistentie tegen tetracycline. Het ontbreken van een epidemiologisch surveillanceprogramma en gestandaardiseerde testmethoden voor gevoeligheid compliceert de interpretatie van meldingen. Gezien ook het feit dat er geen ongunstige gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking zijn die duiden op een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid, wordt geoordeeld dat herziening van de dosering en het toedieningsschema niet gerechtvaardigd is.

Er zijn geen voorstellen gedaan om het toedieningsschema voor kippen of varkens te wijzigen en daarom zal de blootstelling van het milieu aan doxycycline niet toenemen.

### Risicobeheer of verlichtende maatregelen

<sup>4</sup> F. J. Angulo et al., Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance, *J. Vet. Med.* 51: 374-379.

<sup>5</sup> De Jong et al.: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals. *J Antimicrob. Chemotherapy* 63, 733-744, 2009.

<sup>6</sup> The ARBAO-II study, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, *Acta Veterinaria Scandinavica* 50(19) (2008).

De voorzorgen zoals aanbevolen door het CVMP tijdens de verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 om het optreden van resistentie te beperken, zijn opgenomen in rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken. Deze waarschuwingen zijn uitgebreid om rekening te houden met de resistentie tegen tetracyclinen zoals waargenomen in isolaten van varkens. Aan de samenvatting van de productkenmerken is aanvullende informatie toegevoegd inzake de resistentiemechanismen tegen tetracycline in het algemeen.

De overgelegde gegevens over residudepletie bij kippen maakten het mogelijk bij kippen wachttijden vast te stellen voor vlees. Wanneer kippen worden behandeld met 10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 4 dagen kan een wachttijd voor vlees van 3 dagen worden geaccepteerd, en een wachttijd voor vlees van 12 dagen wanneer de kippen worden behandeld met 20 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 4 dagen.

Wanneer varkens 12,5 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 8 dagen krijgen toegediend, wordt de veiligheid van de consument veiliggesteld met een wachttijd voor vlees van 4 dagen.

### **Beoordeling van de baten/risicoverhouding**

Het is duidelijk dat er zeer beperkte wetenschappelijke gegevens zijn ter ondersteuning van een groot aantal van de voorgestelde indicaties voor het gebruik van het geneesmiddel; niettemin kan worden gesteld hier sprake is van 'well-established use'.

Daarnaast heeft de geneesmiddelenbewaking niet aangetoond dat de huidige behandelingschema's voor kippen of varkens gepaard gaan met ernstige risico's, waardoor deze schema's kunnen worden gehandhaafd.

De algemene waarschuwingen en het advies over antimicrobiële resistentie zijn aangescherpt.

De uiteindelijke conclusie voor de baten/risicoverhouding voor de toepassing van het geneesmiddel blijft positief.

## **Redenen voor wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter**

Overwegende dat:

- het CVMP van oordeel was dat het bereik van de verwijzing de harmonisatie betrof van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter;
- het CVMP de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter beoordeelde die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden voorgesteld, en alle ingediende gegevens meewoog;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn uiteengezet in bijlage III voor Doxyfar 50 % en verwante namen ([zie bijlage I](#)).

## **Bijlage III**

### **Samenvatting van de productkenmerken, etikettering, bijsluiter**

## 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen.

*Soludox 433 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen (enkel Frankrijk)*

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 gram poeder bevat:

### **Werkzaam bestanddeel:**

Doxycyclinehydraat 500 mg, overeenkomend met 433 mg doxycycline

*FR: Doxycycline 433 mg, overeenkomend met 500 mg doxycyclinehydraat*

### **Hulpstoffen:**

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor toediening via het drinkwater.

Geel kristallijn poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Doeldiersoorten

Varken en kip (slachtkuiken, opfokleggen, fokdier)

### 4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Varkens: Voor de behandeling van klinische symptomen geassocieerd met ademhalingsziekten bij varkens, veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, die gevoelig zijn voor doxycycline.

Kippen: Bij klinische aandoeningen in een groep kippen, reductie van mortaliteit, morbiditeit en klinische symptomen alsook reductie van pasteurellose, veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, of reductie van morbiditeit en respiratoire infecties, veroorzaakt door *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

### 4.3 Contra-indicaties

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

Niet gebruiken in dieren met een leverinsufficiëntie.

### 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**

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën (in het bijzonder *A. pleuropneumoniae* en *O. rhinotracheale*) voor doxycycline, die van land tot land en zelfs van boerderij tot boerderij kan verschillen, worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen.

Dit product mag enkel worden gebruikt na een positieve gevoeligheidstest voor de geïsoleerde bacterie. Indien dit niet mogelijk is dient de behandeling te worden gebaseerd op lokale epidemiologische gevoeligheidsgegevens (regionaal of op bedrijfsniveau). Aangezien de eradicatie van de doelbacterie mogelijk niet wordt bereikt, dient de behandeling te worden gecombineerd met een goede bedrijfsvoering zoals goede hygiëne, voldoende ventilatie en geen overbevolking.

#### **Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient**

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclines moeten bij het hanteren van dit product of van de gemedicineerde oplossing een grote voorzichtigheid in acht nemen.

Bij de be- of verwerking en/of toepassing van het gemedicineerde drinkwater dient direct huidcontact en inademing van stofdeeltjes te worden vermeden. Het wordt aangeraden om niet-doordringbare (bv. rubberen of latex-) handschoenen en een geschikt stofmasker (bv. wegwerpstofmasker conform de norm EN149) te dragen bij de toepassing van het product.

In geval van contact met de huid en de ogen, deze met veel schoon water spoelen en in geval van irritaties een arts raadplegen. Handen en gecontamineerde huid direct na hantering van het product wassen.

In geval van verschijnselen zoals huiduitslag na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en en deze waarschuwing te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn ernstige symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

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

Tref voldoende maatregelen om stofvorming te voorkomen wanneer het product 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.

#### **4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)**

Tetracyclines kunnen – in zeer zeldzame gevallen – fotosensibiliteit en allergische reacties veroorzaken. Wanneer een vermoedelijke bijwerking optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt. Indien u bijwerkingen vast stelt die niet zijn vermeld wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

#### **4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg**

Doxycycline heeft een lage affiniteit voor complexvorming met calcium en studies hebben aangetoond dat doxycycline de skeletvorming vrijwel niet beïnvloedt. Na toediening van therapeutische doseringen doxycycline, werden bij pluimvee geen negatieve effecten waargenomen.

Aangezien geen specifieke studies beschikbaar zijn wordt het gebruik van het product tijdens de dracht en lactatie afgeraden.

#### **4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica, zoals penicillines en cefalosporines.

De aanwezigheid van grote hoeveelheden calcium, ijzer, magnesium of aluminium in het rantsoen kan de absorptie van doxycycline verminderen. Niet samen met antacida, kaoline en ijzerpreparaten gebruiken.

Aangezien de gelijktijdige inname van andere producten die meerwaardige kationen bevatten de absorptie van tetracyclines vermindert, is het raadzaam om deze pas 1- 2 uur na het product toe te dienen.

Doxycycline versterkt de werking van anticoagulantia.

De oplosbaarheid van het product is afhankelijk van de pH-waarde; in een alkalisch medium zal het neerslaan.

Het drinkwater niet in metalen containers bewaren.

#### **4.9 Dosering en toedieningsweg**

Oraal via het drinkwater toedienen.

De aanbevolen dosis voor varkens is:

12,5 mg doxycyclinehydraat (25 mg product) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 4 opeenvolgende dagen. Als de klinische symptomen binnen die termijn niet verbeteren, moet de diagnose worden herzien en de behandeling aangepast. Bij ernstige infecties kan het nodig zijn de medicatieperiode volgens de instructies van de behandelende veearts te verlengen tot maximaal 8 opeenvolgende dagen.

De aanbevolen dosis voor kippen is:

10 mg doxycyclinehydraat (20 mg product) per kg lichaamsgewicht /dag gedurende 3-4 opeenvolgende dagen in geval van infecties veroorzaakt door *P. multocida* en

20 mg doxycyclinehydraat (40 mg product) per kg lichaamsgewicht /dag gedurende 3-4 opeenvolgende dagen in geval van infecties veroorzaakt door *O. rhinotracheale*

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

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

Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (l) per dier

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. De opname van het gemedicineerde drinkwater hangt af van de klinische toestand van de varkens/kippen. Om een correcte dosering te bereiken, kan een aanpassing nodig zijn van de concentratie doxycycline in het drinkwater. 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 moet elke 24 uur vers worden bereid. Het wordt aanbevolen een geconcentreerde stockoplossing te bereiden - ongeveer 100 gram van het middel per liter drinkwater - en deze zo nodig verder te verdunnen tot therapeutische concentraties. In plaats daarvan kan de geconcentreerde oplossing ook worden gebruikt in een drinkwatermedicator voor proportionele toediening. De oplosbaarheid van het product hangt af van de pH-waarde; in hard alkalisch water kan het geneesmiddel neerslaan. In regio's met hard alkalisch water (hardheid > 10,2 °d en pH-waarde > 8,1) dient men een minimum-concentratie van 200 mg poeder per liter drinkwater te gebruiken. Tijdens de medicatieperiode mag voor de dieren geen enkele andere bron van drinkwater beschikbaar zijn.

#### 4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Een overdosering tot 1,6 maal de aanbevolen dosis veroorzaakte geen klinische symptomen die aan de behandeling konden worden toegeschreven. Een overdosering van 2 maal de aanbevolen dosis doxycycline (40 mg/kg lichaamsgewicht) wordt door pluimvee zonder enig klinisch effect verdragen.

#### 4.11 Wachttermijn

Varkens:

- (Orgaan-)vlees: 4 dagen

Kippen:

- (Orgaan)vlees: 3 dagen, bij een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

- (Orgaan)vlees: 12 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

- Eieren: Niet toegelaten voor gebruik bij legvogels die eieren voor humane consumptie produceren.

Niet gebruiken binnen 4 weken voor het begin van de leg.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN



**Farmacotherapeutische groep:** Antibioticum voor systemisch gebruik - Tetracycline  
**ATC vet code:** QJ01AA02

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline behoort tot de groep van de tetracycline-antibiotica. Dergelijke antibiotica hebben een antimicrobiële werking met een breed spectrum en dezelfde basisstructuur als polycyclisch naftaceencarboxamide.

Doxycycline is in de eerste plaats een bacteriostatisch geneesmiddel. Het werkt door de proteïne-synthese in de bacteriële cel te remmen. Door de bacteriële proteïnesynthese te remmen worden alle nodige levensfuncties van bacteriën verstoord, vooral de celdeling en vorming van de celwand.

Doxycycline is een breedspectrumantibioticum dat werkzaam is tegen tal van grampositieve en gramnegatieve, aërobe en anaërobe micro-organismen, Mycoplasmata, Chlamydiae en Rickettsia. Wat *Ornithobacterium rhinotracheale* betreft, lopen de resultaten sterk uiteen, van een hoge tot lage gevoeligheid, naargelang de geografische regio waar de isolaten vandaan kwamen.

Bij varkens kan de resistentie van pathogenen tegen doxycycline eveneens variëren; vooral de gevoeligheid van *A. pleuropneumoniae* verschilt van land tot land en zelfs van boerderij tot boerderij. Er zijn vier resistentiemechanismen van micro-organismen vastgesteld tegen tetracyclines in het algemeen: een verminderde accumulatie van tetracyclines (verminderde doorlaatbaarheid van de bacteriële celwand en actieve efflux), ribosomale bescherming, enzymatische inactivatie van het antibioticum en rRNA-mutaties (die voorkomen dat het tetracycline zich aan het ribosoom bindt). Resistentie tegen tetracycline is doorgaans het resultaat van plasmiden of andere mobiele elementen (bv. conjugatieve transposons). Kruisresistentie tussen tetracyclines werd ook vastgesteld. Omdat doxycycline in vergelijking met tetracycline lipofieler is en de celmembranen beter passeert, blijft het enigszins werkzaam tegen tetracycline-resistente micro-organismen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van doxycycline geschiedt in de maag en in het eerste gedeelte van de twaalfvingerige darm. In vergelijking tot de oudere tetracyclines wordt de absorptie van doxycycline veel minder beïnvloed door de aanwezigheid van bivalente kationen in de voeding. De biologische beschikbaarheid in niet-gevaste varkens is ca. 21%.

Na orale toediening van 12,8 mg/kg lichaamsgewicht doxycycline aan varkens schommelden de steady-state concentraties tijdens de medicatieperiode tussen  $C_{\min}$  0,40 µg/ml in de vroege ochtend en  $C_{\max}$  0,87 µg/ml in de vroege avond.

Na toediening van doxycyclinehydraat in een dosering van 21 mg/kg lichaamsgewicht werden in kippen binnen 6 uur gemiddelde plasmaconcentraties van meer dan 1 µg/ml bereikt; deze bleven na beëindiging van de medicatie 6 uur gehandhaafd. Vanaf 24 uur en tot 96 uur na het begin van de behandeling overschreed de plasmaconcentratie van doxycycline 2 µg/ml. Na toediening van doxycyclinehydraat in een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht varieerden de steady-state plasmaconcentraties 12 tot 96 uur na begin van de medicatie tussen 0,75 en 0,93 µg/g.

Door zijn goede oplosbaarheid in vetten dringt doxycycline gemakkelijk door in weefsels. Weefsel van de ademhalingswegen: plasmaratio's van 1,3 (gezonde longen), 1,9 (pneumonische longen) en 2,3 (neusslijmvliezen) werden vastgesteld voor doxycycline. De plasmaproteïnebinding is hoog (ruim 90%). Doxycycline wordt vrijwel niet gemetaboliseerd. Doxycycline wordt vooral via de faeces uitgescheiden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Wijnsteenzuur

### 6.2 Onverenigbaarheden

De oplosbaarheid van doxycycline is afhankelijk van de pH-waarde; in een alkalisch medium zal het neerslaan

In afwezigheid van compatibiliteitsstudies dient dit product niet vermengd te worden met andere diergeneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheidstermijn**

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar

Houdbaarheid na de eerste opening van de primaire verpakking: 9 maanden

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: Na reconstitutie met water moeten resten van het gemedicineerde drinkwater steeds na 24 uur worden verwijderd.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring van dit diergeneesmiddel.

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

### **6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

Sachets van 100g, 250g, 500g en 1 kg en 10 x 100g in een kartonnen doos.

De sachets zijn vervaardigd uit een laminaat van polyester/polyethyleen/aluminium/polyethyleen of uit een laminaat van polyester/polyethyleen /aluminium/ionomeer.

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**

Eurovet Animal Health B.V.  
Handelsweg 25 - PO Box 179,  
5530 AD Bladel  
The Netherlands

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

REG NL 105505

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

*T.B.D*

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

*T.B.D*

## **KANALISATIE**

UDA

**ETIKETTEKST**  
**LOSSE SACHETS**

**1x 100g/250g/500g/1kg**

**De volledige tekst wordt op het losse sachet gedrukt.  
Het gebruikte format is een speciaal format voor dit type van etikettering.**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
=  
**PRIMAIRE VERPAKKING**  
=  
**BIJSLUITER**

**1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen

Doxycyclinehydraat

*FR: Soludox 433 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen*

**2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN**

Samenstelling per gram product

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehydraat 500 mg, overeenkomend met 433 mg doxycycline

*Fr: Doxycycline 433 mg, overeenkomend met 500 mg doxycyclinehydraat*

Hulpstoffen:

Wijnsteenzuur 500 mg

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Geel poeder voor toediening via het drinkwater.

**4. VERPAKKINGSGROOTTE**

100 g (250 g, 500 g, 1 kg)

**5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS**

Varkens en kippen (slachtkuiken, opfokleghen, fokdier).

**6. INDICATIES**

Varkens: Voor de behandeling van klinische symptomen geassocieerd met ademhalingsziekten bij varkens, veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, die gevoelig zijn voor doxycycline.

Kippen: Bij klinische aandoeningen in een groep kippen, reductie van mortaliteit, morbiditeit en klinische symptomen alsook reductie van pasteurellose, veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, of reductie van morbiditeit en respiratoire infecties, veroorzaakt door *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

**7. CONTRA-INDICATIES**

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen.  
Niet gebruiken in dieren met een leverinsufficiëntie.

## 8. BIJWERKINGEN

Tetracyclines kunnen – in zeldzame gevallen – fotosensibiliteit en allergische reacties veroorzaken. Wanneer een vermoedelijke bijwerking optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts of apotheker hiervan in kennis te stellen.

## 9. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal via het drinkwater toedienen.

De aanbevolen dosis voor varkens is:

12,5 mg doxycyclinehydraat (25 mg product) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 4 opeenvolgende dagen. Als de klinische symptomen binnen die termijn niet verbeteren, moet de diagnose worden herzien en de behandeling aangepast. Bij ernstige infecties kan het nodig zijn de medicatieperiode volgens de instructies van de behandelende veearts te verlengen tot maximaal 8 opeenvolgende dagen.

De aanbevolen dosis voor kippen is:

10 mg doxycyclinehydraat (20 mg product) per kg lichaamsgewicht /dag gedurende 3-4 opeenvolgende dagen in geval van infecties veroorzaakt door *P. multocida* en

20 mg doxycyclinehydraat (40 mg product) per kg lichaamsgewicht /dag gedurende 3-4 opeenvolgende dagen in geval van infecties veroorzaakt door *O. rhinotracheale*

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

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

Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (l) per dier

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. De opname van het gemedicineerde drinkwater hangt af van de klinische toestand van de varkens/kippen. Om een correcte dosering te bereiken, kan een aanpassing nodig zijn van de concentratie doxycycline in het drinkwater. 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 moet elke 24 uur vers worden bereid. Het wordt aanbevolen een geconcentreerde stockoplossing te bereiden - ongeveer 100 gram van het middel per liter drinkwater - en deze zo nodig verder te verdunnen tot therapeutische concentraties. Alternatief kan de geconcentreerde oplossing ook worden gebruikt in een drinkwatermedicator voor proportionele toediening. De oplosbaarheid van het product hangt af van de pH-waarde; in hard alkalisch water kan het geneesmiddel neerslaan. In regio's met hard alkalisch water (hardheid > 10,2 °d en pH-waarde > 8,1) dient men een minimum-concentratie van 200 mg poeder per liter drinkwater te gebruiken. Tijdens de medicatieperiode mag voor de dieren geen enkele andere bron van drinkwater beschikbaar zijn.

## 10. WACHTTERMIJN

#### Varkens:

- (Orgaan-)vlees: 4 dagen

#### Kippen:

- (Orgaan)vlees: 3 dagen, bij een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.
- (Orgaan)vlees: 12 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.
- Eieren: Niet toegelaten voor gebruik bij legvogels die eieren voor humane consumptie produceren.  
Niet gebruiken binnen 4 weken voor het begin van de leg.

## 11. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

### **Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren**

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën (in het bijzonder *A. pleuropneumoniae* en *O. rhinotracheale*) voor doxycycline, die van land tot land en zelfs van boerderij tot boerderij kan verschillen, worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen..

Dit product mag enkel worden gebruikt na een positieve gevoeligheidstest voor de geïsoleerde bacterie. Indien dit niet mogelijk is dient de behandeling te worden gebaseerd op lokale epidemiologische gevoeligheidsgegevens (regionaal of op bedrijfsniveau).

Aangezien de eradicatie van de doelbacterie mogelijk niet wordt bereikt, dient de behandeling te worden gecombineerd met een goede bedrijfsvoering zoals goede hygiëne, voldoende ventilatie en geen overbevolking.

### **Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient**

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclines moeten bij het hanteren met dit product of met de gemedicineerde oplossing een grote voorzichtigheid in acht nemen.

Bij de be- of verwerking en/of toepassing van het gemedicineerde drinkwater dient direct huidcontact en inademing van stofdeeltjes te worden vermeden. Het wordt aangeraden om niet-doordringbare (bv. rubberen of latex-) handschoenen en een geschikt stofmasker (bv. wegwerpstofmasker conform de norm EN149) te dragen bij de toepassing van het product.

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 product wassen.

In geval van verschijnselen zoals huiduitslag na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en deze waarschuwing te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn ernstige symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

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

Tref voldoende maatregelen om stofvorming te voorkomen wanneer het product 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.

### **Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg**

Doxycycline heeft een lage affiniteit voor complexvorming met calcium en studies hebben aangetoond dat doxycycline de skeletvorming vrijwel niet beïnvloedt. Na toediening van therapeutische doseringen doxycycline, werden bij pluimvee geen negatieve effecten waargenomen.

Aangezien geen specifieke studies beschikbaar zijn wordt het gebruik tijdens de dracht en lactatie afgeraden.

### **Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica, zoals penicillines en cefalosporines.

De aanwezigheid van grote hoeveelheden calcium, ijzer, magnesium of aluminium in het rantsoen kan de absorptie van doxycycline verminderen. Niet samen met antacida, kaoline en ijzerpreparaten gebruiken.

Aangezien de gelijktijdige inname van andere producten die meerwaardige kationen bevatten de absorptie van tetracyclines vermindert, is het raadzaam om deze pas 1- 2 uur na het product toe te dienen.

Doxycycline versterkt de werking van anticoagulantia.

De oplosbaarheid van het product is afhankelijk van de pH-waarde; in een alkalisch medium zal het neerslaan.

Het drinkwater niet in metalen containers bewaren.

In afwezigheid van compatibiliteitsstudies dient dit product niet vermengd te worden met andere diergeneesmiddelen.

## **12. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {maand/jaar}; Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op het etiket na EXP.

## **13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN**

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring van dit diergeneesmiddel.

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

Houdbaarheid na de eerste opening van de verpakking: 9 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: Na de reconstitutie met water moeten resten van het gemedicineerde drinkwater steeds na 24 uur worden verwijderd.

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

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

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel – UDA

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

## **17. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

Eurovet Animal Health B.V.  
Handelsweg 25 - PO Box 179,  
5530 AD Bladel  
The Netherlands

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

REG NL 105505



**19. PARTIJNUMMER FABRIKANT**

Partij {nummer}

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

*T.B.D*

**21. OVERIGE INFORMATIE**

Verpakkingsgrootten: 100g, 10x 100g, 250g, 500g en 1 kg

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

**ETIKETTERING 10 x 100 g**

**Omdoos voor de 10x100 g aluminiumfolie sachets  
met etiket voor 100 g sachets  
en bijsluiter**

## GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

enkel OMDOOS 10 X 100 GRAM

### 1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen  
Doxycyclinehydraat  
*FR: Soludox 433 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen*  
*Doxycycline*

### 2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Samenstelling per gram product

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehydraat 500 mg, overeenkomend met 433 mg doxycycline  
*FR: Doxycycline 433 mg, overeenkomend met 500 mg doxycyclinehydraat*

Hulpstoffen:

Wijnsteenzuur 500 mg

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Geel poeder voor toediening via het drinkwater.

### 4. VERPAKKINGSGROOTTE

10x100 g

### 5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varkens en kippen (slachtkuiken, opfokleghen, fokdier).

### 6. INDICATIES

Varkens: Voor de behandeling van klinische symptomen geassocieerd met ademhalingsziekten bij varkens, veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, die gevoelig zijn voor doxycycline.

Kippen: Bij klinische aandoeningen in een groep kippen, reductie van mortaliteit, morbiditeit en klinische symptomen alsook reductie van pasteurellose, veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, of reductie van morbiditeit en respiratoire infecties, veroorzaakt door *Ornithobacterium rhinotracheale (ORT)*.

### 7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Orale toediening via het drinkwater.

## **8. WACHTTERMIJN**

### Varkens:

- (Orgaan-)vlees: 4 dagen

### Kippen:

- (Orgaan)vlees: 3 dagen, bij een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.
- (Orgaan)vlees: 12 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.
- Eieren: Niet toegelaten voor gebruik bij legvogels die eieren voor humane consumptie produceren.  
Niet gebruiken binnen 4 weken voor het begin van de leg.

## **9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**

### **Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

### **Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

## **10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {maand/jaar}; Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op het etiket na EXP.

## **11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN**

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring van dit diergeneesmiddel.

## **12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

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

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel – UDA

## **14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”**

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

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

Eurovet Animal Health B.V.  
Handelsweg 25 - PO Box 179,  
5530 AD Bladel  
The Netherlands

**16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

REG NL 105505

**17. PARTIJNUMMER FABRIKANT**

Partij {nummer}

## GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminiumfolie sachet 100g (verpakt per 10)

### 1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen.  
Doxycyclinehydraat  
FR: Soludox 433 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen.  
Doxycycline

### 2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Samenstelling per gram product

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehydraat	500 mg, equivalent aan 433 mg doxycycline
FR: Doxycycline	433 mg, equivalent aan 500 mg doxycyclinehydraat

Hulpstoffen:

Wijnsteenzuur	500 mg
---------------	--------

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Geel kristallijn poeder voor toediening via het drinkwater.

### 4. VERPAKKINGSGROOTTE

100 g

### 5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varkens en kippen (slachtkuiken, opfokleghen, fokdier).

### 6. INDICATIES

Varkens: Voor de behandeling van klinische symptomen geassocieerd met ademhalingsziekten bij varkens, veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, die gevoelig zijn voor doxycycline.

Kippen: Bij klinische aandoeningen in een groep kippen, reductie van mortaliteit, morbiditeit en klinische symptomen alsook reductie van pasteurellose, veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, of reductie van morbiditeit en respiratoire infecties, veroorzaakt door *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

### 7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Orale toediening via het drinkwater.

## 8. WACHTTERMIJN

### Varkens:

- (Orgaan-)vlees: 4 dagen

### Kippen:

- (Orgaan)vlees: 3 dagen, bij een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.
- (Orgaan)vlees: 12 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.
- Eieren: Niet toegelaten voor gebruik bij legvogels die eieren voor humane consumptie produceren.  
Niet gebruiken binnen 4 weken voor het begin van de leg.

## 9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

### **Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

### **Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

## 10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}; Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op het etiket na EXP.

## 11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring van dit diergeneesmiddel.

## 12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

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

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

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel – UDA

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

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

Eurovet Animal Health B.V.  
Handelsweg 25 - PO Box 179,  
5530 AD Bladel  
The Netherlands

**16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

REG NL 105505

**17. PARTIJNUMMER FABRIKANT**

Partij {nummer}



## **II. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER

Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen.  
Doxycyclinehydraat

### 1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Eurovet Animal Health B.V.  
Handelsweg 25 - PO Box 179,  
5530 AD Bladel  
The Netherlands

### 2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Soludox 500 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen  
Doxycyclinehydraat  
*FR: Soludox 433 mg/g poeder voor toediening via het drinkwater voor varkens en kippen*  
*Doxycycline*

### 3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Samenstelling per gram product

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehydraat 500 mg, overeenkomend met 433 mg doxycycline  
*Fr: Doxycycline 433 mg, overeenkomend met 500 mg doxycyclinehydraat*

Hulpstoffen:

Wijnsteenzuur 500 mg

### 4. INDICATIES

Varkens: Voor de behandeling van klinische symptomen geassocieerd met ademhalingsziekten bij varkens, veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, die gevoelig zijn voor doxycycline.

Kippen: Bij klinische aandoeningen in een groep kippen, reductie van mortaliteit, morbiditeit en klinische symptomen alsook reductie van pasteurellose, veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, of reductie van morbiditeit en respiratoire infecties, veroorzaakt door *Ornithobacterium rhinotracheale (ORT)*.

### 5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen.  
Niet gebruiken in dieren met een leverinsufficiëntie.

### 6. BIJWERKINGEN

Tetracyclines kunnen – in zeldzame gevallen – fotosensibiliteit en allergische reacties veroorzaken. Wanneer een bekende bijwerking optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt.  
Indien u bijwerkingen vaststelt die niet in deze bijsluiters worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts of apotheker hiervan in kennis te stellen.

## 7. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varkens en kippen (slachtkuiken, opfokleghen, fokdier).

## 8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT , WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal via het drinkwater toedienen.

De aanbevolen dosis voor varkens is:

12,5 mg doxycyclinehydraat (25 mg product) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 4 opeenvolgende dagen. Als de klinische symptomen binnen die termijn niet verbeteren, moet de diagnose worden herzien en de behandeling aangepast. Bij ernstige infecties kan het nodig zijn de medicatieperiode volgens de instructies van de behandelende veearts te verlengen tot maximaal 8 opeenvolgende dagen.

De aanbevolen dosis voor kippen is:

10 mg doxycyclinehydraat (20 mg product per kg lichaamsgewicht /dag) gedurende 3-4 opeenvolgende dagen in geval van infecties veroorzaakt door *P. multocida* en  
20 mg doxycyclinehydraat (40 mg product) per kg lichaamsgewicht /dag gedurende 3-4 opeenvolgende dagen in geval van infecties veroorzaakt door *O. rhinotracheale*

## 9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

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

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

Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (l) per dier

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. De opname van het gemedicineerde drinkwater hangt af van de klinische toestand van de varkens/kippen. Om een correcte dosering te bereiken, kan een aanpassing nodig zijn van de concentratie doxycycline in het drinkwater. 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 moet elke 24 uur vers worden bereid. Het wordt aanbevolen een geconcentreerde stockoplossing te bereiden - ongeveer 100 gram van het middel per liter drinkwater - en deze zo nodig verder te verdunnen tot therapeutische concentraties. Alternatief kan de geconcentreerde oplossing ook worden gebruikt in een drinkwatermedicator voor proportionele toediening. De oplosbaarheid van het product hangt af van de pH-waarde; in hard alkalisch water kan het geneesmiddel neerslaan. In regio's met hard alkalisch water (hardheid > 10,2 °d en pH-waarde > 8,1) dient men een minimum-concentratie van 200 mg poeder per liter drinkwater te gebruiken. Tijdens de medicatieperiode mag voor de dieren geen enkele andere bron van drinkwater beschikbaar zijn.

## 10. WACHTTERMIJN

Varkens:

- (Orgaan-)vlees: 4 dagen

**Kippen:**

- (Orgaan)vlees: 3 dagen, bij een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

- (Orgaan)vlees: 12 dagen, bij een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 4 dagen.

- Eieren: Niet toegelaten voor gebruik bij legvogels die eieren voor humane consumptie produceren.  
Niet gebruiken binnen 4 weken voor het begin van de leg.

## 11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring van dit diergeneesmiddel.

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

Houdbaarheid na de eerste opening van de verpakking: 9 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: Na de reconstitutie met water moeten resten van het gemedicineerde drinkwater steeds na 24 uur worden verwijderd.

## 12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

### Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën (in het bijzonder *A. pleuropneumoniae* en *O. rhinotracheale*) voor doxycycline, die van land tot land en zelfs van boerderij tot boerderij kan verschillen, worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen..

Dit product mag enkel worden gebruikt na een positieve gevoeligheidstest voor de geïsoleerde bacterie.

Indien dit niet mogelijk is dient de behandeling te worden gebaseerd op lokale epidemiologische gevoeligheidsgegevens (regionaal of op bedrijfsniveau).

Aangezien de eradicatie van de doelbacterie mogelijk niet wordt bereikt, dient de behandeling te worden gecombineerd met een goede bedrijfsvoering zoals goede hygiëne, voldoende ventilatie en geen overbevolking.

### Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclines moeten bij het hanteren met dit product of met de gemedicineerde oplossing een grote voorzichtigheid in acht nemen.

Bij de be- of verwerking en/of toepassing van het gemedicineerde drinkwater dient direct huidcontact en inademing van stofdeeltjes te worden vermeden. Het wordt aangeraden om niet-doordringbare (bv. rubberen of latex-) handschoenen en een geschikt stofmasker (bv. wegwerpstofmasker conform de norm EN149) te dragen bij de toepassing van het product.

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 product wassen.

In geval van verschijnselen zoals huiduitslag na blootstelling, dient een arts te worden geraadpleegd en deze waarschuwing te worden getoond. Zwelling van het gezicht, de lippen of ogen, of ademhalingsproblemen zijn ernstige symptomen die onmiddellijke medische hulp vereisen.

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

Tref voldoende maatregelen om stofvorming te voorkomen wanneer het product 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.

### Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Doxycycline heeft een lage affiniteit voor complexvorming met calcium en studies hebben aangetoond dat doxycycline de skeletvorming vrijwel niet beïnvloedt. Na toediening van therapeutische doseringen doxycycline, werden bij pluimvee geen negatieve effecten waargenomen.

Aangezien geen specifieke studies beschikbaar zijn wordt het gebruik tijdens de dracht en lactatie afgeraden.

**Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica, zoals penicillines en cefalosporines.

De aanwezigheid van grote hoeveelheden calcium, ijzer, magnesium of aluminium in het rantsoen kan de absorptie van doxycycline verminderen. Niet samen met antacida, kaoline en ijzerpreparaten gebruiken.

Aangezien de gelijktijdige inname van andere producten die meerwaardige kationen bevatten de absorptie van tetracyclines vermindert, is het raadzaam om deze pas 1- 2 uur na het product toe te dienen.

Doxycycline versterkt de werking van anticoagulantia.

De oplosbaarheid van het product is afhankelijk van de pH-waarde; in een alkalisch medium zal het neerslaan.

Het drinkwater niet in metalen containers bewaren.

In afwezigheid van compatibiliteitsstudies dient dit product niet vermengd te worden met andere diergeneesmiddelen.

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

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

**14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN**

*T.B.D*

**15. OVERIGE INFORMATIE**

Verpakkingsgrootten: 100g, 10x100g, 250g, 500g en 1 kg

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