

Bijlage I

**Namen van het geneesmiddel, farmaceutische vorm,
sterkten van het geneesmiddel, diersoorten,
toedieningsweg, aanvrager / houder van de vergunning
voor het in de handel brengen**

Lidstaat EU / EER	Vergunninghouder	Productnaam	INN Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort
	Naam & adres				
België	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wateroplosbaar poeder	Niet-herkauwende kalveren, varkens, niet-leggend pluimvee
Bulgaria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wateroplosbaar poeder	Kalveren, varkens, pluimvee
Denmark	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wateroplosbaar poeder	Varkens
Greece	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wateroplosbaar poeder	Kippen (vleeskuikens), kalveren, varkens
Hungary	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor orale oplossing	Kalveren, varkens, kippen
Lithuania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor orale oplossing	Kalveren ,varkens, pluimvee

The Netherlands	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Poeder voor toediening in drinkwater	Niet-eierleggende kippen
Poland	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxymed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wateroplosbaar poeder	Kalveren, kippen, varkens
Portugal	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wateroplosbaar poeder	Runderen (kalveren), varkens, vogels
Romania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NEDERLAND	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wateroplosbaar poeder	Pluimvee (niet voor gebruik bij kippen die eieren voor humane consumptie produceren), kalveren, varkens

Bijlage II

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

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Doxycycline 50 % WSP en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Doxycycline 50 % WSP en verwante namen is een poeder voor gebruik in drinkwater dat de werkzame stof doxycyclinehydraat 500 mg/g bevat. Doxycycline is een semisynthetisch tetracyclineantibioticum. Tetracyclinen vertonen een breed werkingsspectrum met remming van grampositieve en gramnegatieve bacteriën, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Rickettsia spp.* en enkele protozoa.

Vanwege de uiteenlopende, door de lidstaten genomen nationale besluiten inzake de goedkeuring van Doxycycline 50 % WSP en verwante namen werd de kwestie verwezen naar het CVMP krachtens artikel 34, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken (SPC) binnen de hele EU gelijk te trekken.

De belangrijkste rubrieken waarin de bestaande samenvattingen van de productkenmerken van elkaar afweken, waren:

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

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

Pluimvee

Er werden geen gegevens voor de minimale remmende concentratie (MIC) overgelegd die specifiek betrekking hadden op isolaten van doelpathogenen afkomstig van kippen. Uit een farmacokinetisch onderzoek bleek dat wanneer Doxycycline 50 % WSP via het drinkwater aan vleeskuikens werd toegediend in een dosis doxycyclinehydraat van 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen, na 6 uur een steady-state-plasmaconcentratie van doxycycline van 2 µg/ml werd bereikt. Uit de gegevens van Goren, 1983¹ betreffende de *in-vitro*-gevoeligheid van pathogenen die tussen 1978 en 1981 bij pluimvee waren geïsoleerd, bleek dat de gevoeligheid van *P. multocida* > 70 % bedroeg, maar dat die van *E. coli* in de beoordeelde periode varieerde van 4 tot 34 %. In een onderzoek werd de veiligheid beoordeeld van Doxycycline 50 % WSP bij toediening in doses van 0, 25 en 75 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen. Er werden geen afwijkingen met betrekking tot de gezondheid gesignaleerd.

Twee literatuurverwijzingen meldden dat doxycycline in een dosis van 50 mg per liter drinkwater gedurende 3-5 dagen effectief was voor de behandeling van geïnduceerde infecties met *E. coli*, (George, 1977²) en *E. coli*, en *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). In een onderzoek uitgevoerd door Goren, 1988⁴, met opzettelijk besmetting met een *E. coli*-stam met een MIC van 1 µg/ml, werd

¹ Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983).

² George et al, Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977).

³ Migaki et al, Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers Poultry Sci. 56, 1739 (1977).

⁴ Goren et al, Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988).

een dosisgerelateerd therapeutisch effect aangetoond met matige tot goede effecten in de groepen die werden behandeld met doxycyclinedoses van 96 tot 196 mg/kg lichaamsgewicht/dag, resulterend in plasmaconcentraties van 1,7 tot 3,6 µg/ml. Er werd een veldonderzoek overgelegd dat volgens de GCP-standaard (Good Clinical Practise – goede klinische praktijk) was uitgevoerd en waarin de werkzaamheid werd beoordeeld van Doxycycline 50 % WSP bij de behandeling van natuurlijke uitbraken van colibacillose op vijf pluimveebedrijven in Nederland in 1998. Dit was een niet-gecontroleerd onderzoek en de pluimveestallen waar de *E. coli*-stammen bij *in-vitro*testen niet gevoelig bleken te zijn voor doxycycline, werden uitgesloten. Een dosis doxycyclinehydraat van 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag in het drinkwater gedurende 3 dagen leidde aan het eind van de behandeling op alle bedrijven op één na tot een lagere mortaliteit en tot resolutie van de klinische klachten. Het onderzoek benadrukte het belang van testen op gevoeligheid voorafgaand aan behandeling met doxycycline.

Er werden geen gegevens overgelegd voor infecties met *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* en *Clostridium spp.*

De gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking (samenvatting van periodieke veiligheidsupdates (PSUR's)) afkomstig van gebruik van het middel bij kippen gedurende de afgelopen vijf jaar zijn beoordeeld in een verwijzing krachtens het recente artikel 35 voor alle sterkten van doxycyclinehydraatbevattende wateroplosbare poeders en dranken die zijn geïndiceerd voor gebruik bij pluimvee en bedoeld voor toediening via het drinkwater (EMA/V/A/047). Er hebben zich gedurende deze periode geen bijwerkingen bij kippen voorgedaan, waaronder meldingen van een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid.

De beschikbare gegevens voor residudepletie in kippenvlees ondersteunen een wachttijd voor vlees van 5 dagen wanneer aan kippen 25 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen wordt toegediend.

Er werden geen gegevens overgelegd voor andere pluimveesoorten dan kippen.

Varkens

Er werden MIC-gegevens overgelegd uit de literatuur voor bij varkens voorkomende respiratoire pathogenen geïsoleerd uit klinische gevallen in Nederland (Pijpers, 1990⁵). De MIC90-waarden varieerden van 0,03 µg/ml voor *Mycoplasma hyopneumoniae* tot 0,5 µg/ml voor *P. multocida*. In een 'dose-finding'-onderzoek uitgevoerd door Pijpers, 1990b⁶, werd het profylactische effect onderzocht van doxycycline in het voer tegen provocatie met *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In dit onderzoek waren doses doxycycline equivalent aan 16, 7,5 en 3,6 mg/kg lichaamsgewicht/dag effectief wat betreft ziektepreventie bij respectievelijk 6/6, 5/6 en 1/6 varkens. In de groep die met doxycycline 16 mg/kg lichaamsgewicht/dag werd behandeld, varieerden de plasmaspiegels van 1,28 tot 1,83 µg/ml, en waren dus hoger dan de MIC van de provocatiestam (1 µg/ml). Uit een farmacokinetisch en een residuonderzoek bleek dat bij een dagdosis van 10 mg doxycyclinehydrochloride/kg lichaamsgewicht voor doxycycline binnen 3 dagen een steady-state-concentratie van 0,4 µg/ml werd bereikt. Pijpers, 1990, bepaalde de steady-state-concentratie van doxycycline na orale toediening in het voer in doses van 7, 13 en 26 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags. De steady-state-plasmaspiegels voor doxycycline varieerden van 0,37 tot 0,89 µg/ml (bij 7 mg/kg lichaamsgewicht), van 0,7 tot 1,14 µg/ml (bij 13 mg/kg lichaamsgewicht)

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990).

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990).

en van 1,62 tot 3,18 µg/ml (bij 26 mg/kg lichaamsgewicht). Hoewel niet ingediend door de houder van de handelsvergunning bleek uit informatie afkomstig van het ARBAO-II⁷-project inzake melding van het optreden van antimicrobiële resistentie bij bacteriën die tussen 2002-2004 bij varkens in de Europese Unie infecties veroorzaakten, een resistentiepercentage tegen tetracyclinen bij *Actinobacillus pleuropneumoniae* van 0 tot 46,0 % en bij *Strep. suis* van 48,0 tot 92,0 %. Men was het erover eens dat dit resistentiepercentage niet rechtstreeks kon worden geëxtrapoleerd naar doxycycline. In een onderzoek werd de veiligheid beoordeeld van Doxycycline 50 % WSP bij toediening in doses van 0, 10, 50 en 150 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 10 dagen. Toediening tot wel 5 X de aanbevolen behandelingsdosis werd goed verdragen.

Er werden geen klinische gegevens overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van Doxycycline 50 % WSP bij de behandeling van atrofische rinitis of bronchopneumonie.

Er werden geen gegevens van veldonderzoeken overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van het geneesmiddel bij varkens.

Er zijn gegevens overgelegd afkomstig van geneesmiddelenbewaking (samenvatting van PSUR's) over het gebruik van het middel bij varkens gedurende de afgelopen 5 jaar. Er hebben zich in deze periode geen bijwerkingen bij varkens voorgedaan, waaronder meldingen van een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid.

De beschikbare gegevens voor residudepletie in varkensvlees ondersteunen een wachttijd voor vlees van 8 dagen wanneer aan varkens 10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen wordt toegediend.

Kalveren

Er werden geen MIC-waarden overgelegd die specifiek betrekking hadden op isolaten van doelpathogenen afkomstig van kalveren. Uit een farmacokinetisch en residuonderzoek bleek dat bij een dagdosis van 10 mg doxycyclinehydrochloride/kg lichaamsgewicht eenmaal daags via melkvervanger toegediend gedurende 5 dagen, binnen 2-3 dagen een C_{max} werd bereikt met een gemiddelde waarde van 2,2 tot 2,5 µg/ml. In een onderzoek uitgevoerd door Meijer, 1993⁸, varieerden de plasmaconcentraties na toediening van een dosis doxycyclinehydraat van 5 mg/kg lichaamsgewicht/tweemaal daags via melkvervanger gedurende 5 dagen aan onvolgroeide kalveren, van 1,0 tot 2,3 µg/ml. Kremer, 1988⁹ en Hartman, 1993¹⁰ & 1994¹¹ toonden hoge resistentiepercentages aan voor *Pasteurella* spp. geïsoleerd uit slachtkalveren in Nederland. Uit een onderzoek bleek dat doxycyclinehydraat 50 % goed werd verdragen bij toediening in de aanbevolen dosis van 5 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/tweemaal daags gedurende tweemaal de aanbevolen periode (10 dagen). Toediening van 5 X en 10 X de aanbevolen behandelingsdosis

⁷ 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).

⁸ Meijer et al, Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves, Vet. Quart. 15 (1)1 1-5 (1993).

⁹ Kremer et al, Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298-1302 (1988).

¹⁰ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991, Tijdschr. Diergeneeskd., 118 (6), 193-195 (1993).

¹¹ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten voor dieren in Nederland in 1992, Tijdschr. Diergeneeskd., 119 (1), 17 (1994).

werd echter niet goed verdragen, waarbij de dieren anorexie vertoonden, evenals diarree en aanwijzingen voor nierfalen, wat euthanasie noodzakelijk maakte.

Een samenvatting van de gegevens afkomstig van veldonderzoeken (Van Gool, 1986¹²) leverde het bewijs voor werkzaamheid van Ronaxan P.S. 5 % (doxycyclinehydraat) toegediend in melkvervanger in een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 4-6 dagen bij de behandeling van kalveren met longontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma* en *Past. haemolytica*. De behandeling werd als effectief beoordeeld bij 98 % van de kalveren die met Ronaxan waren behandeld (n=361) versus bij 85 % van de kalveren behandeld met antimicrobiële referentiegeneesmiddelen (n=174). Uit een onderzoek uitgevoerd door Kuttler, 1978¹³ bleek dat doxycycline effectief anaplasmosis verlichtte bij kalveren die een splenectomie hadden ondergaan en met *Anaplasma marginale* waren geïnfecteerd.

Er werden geen klinische gegevens of gegevens van veldonderzoeken gepresenteerd ter ondersteuning van het gebruik van het geneesmiddel bij de behandeling van pleuropneumonie (*Histophilus somni*) of bronchopneumonie door *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* of *Arcanobacterium pyogenes*.

De beschikbare gegevens voor residudepletie in kalfsvlees ondersteunen een wachttijd voor vlees van 7 dagen wanneer aan kalveren 5 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht tweemaal daags gedurende 5 dagen wordt toegediend.

Er werden gegevens overgelegd afkomstig van geneesmiddelenbewaking (samenvatting van PSUR's) over het gebruik van het middel bij kalveren gedurende de afgelopen 5 jaar. Er hebben zich in deze periode geen bijwerkingen bij kalveren voorgedaan, waaronder meldingen van een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid.

3. Baten / risicobeoordeling

Beoordeling van de baten

Kippen

Aangezien er geen gegevens zijn overgelegd voor andere pluimveesoorten dan kippen, werd overeengekomen dat binnen alle lidstaten waar het geneesmiddel is goedgekeurd of in afwachting is van goedkeuring, de doeldiersoort tot 'kippen' moeten worden beperkt. In samenhang met de verwijzing krachtens het recente artikel 35 voor alle sterkten van doxycyclinehydraatbevattende wateroplosbare poeders en dranken geïndiceerd voor gebruik bij pluimvee en bedoeld voor toediening via het drinkwater (EMA/V/A/047), kunnen de volgende indicaties worden goedgekeurd:

- luchtweginfecties veroorzaakt door *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* en *Bordetella avium*;
- enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens* en *Clostridium colinum*.

Voor enkele indicaties ontbraken gegevens, maar ten tijde van de verwijzing krachtens artikel 35 was er geen gedocumenteerd bewijs met betrekking tot een vermoed uitblijven van verwachte

¹² Gool et al, Caracteristiques pharmacocinetiques et bilan des essais cliniques pour le traitement ou la metaphylaxe des bronchopneumonies infectieuses des veaux par le roxanan, Proc. 14th World Congr. Dis. Cattle, 627-631 (1986).

¹³ Kuttler et al, Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978).

werkzaamheid van doxycyclinebevattende geneesmiddelen bij kippen. Bij ontbreken van gegevens ter ondersteuning van het behandelingschema voor andere infecties dan colibacillose, kan het geharmoniseerde toedieningsschema van 25 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 5 dagen voor alle indicaties worden aanvaard aangezien deze dosering de bovengrens van het dosisbereik is dat al van oudsher wordt gebruikt en geen risico voor de veiligheid vormt.

De beschikbare gegevens voor residueplectie bij kippen ondersteunen een wachttijd voor vlees van 5 dagen wanneer aan kippen 25 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen wordt toegediend.

Varkens

Aangezien varkens in alle huidige samenvattingen van de productkenmerken (met uitzondering voor het middel in Nederland) een doeldiersoort zijn, werd overeengekomen dat de doeldiersoort 'varkens' in de geharmoniseerde productinformatie kan worden geaccepteerd. Er zijn geen belangrijke verschillen binnen de lidstaten wat betreft de volgende indicaties:

- atrofische rinitis veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*;
- bronchopneumonie veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* en *Mycoplasma hyorhinis*;
- pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Er werden beperkte klinische gegevens overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van het geneesmiddel voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae*; er werden geen klinische gegevens of gegevens van veldonderzoek overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van doxycycline bij de behandeling van atrofische rinitis of bronchopneumonie bij varkens. Er was geen duidelijk verschil tussen de lidstaten wat betreft het behandelingschema van 10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht gedurende 3 tot 5 dagen. Hoewel de overgelegde gegevens suggereerden dat deze dosis mogelijk niet optimaal is en er recente literatuuraanwijzingen zijn voor de ontwikkeling van resistentie tegen tetracyclinen bij respiratoire pathogenen bij varkens, was er geen duidelijk bewijs waarop een herziening van de dosis/indicaties kon worden gebaseerd. De samenvatting van de gegevens van de PSUR's wees niet op problemen inzake de veiligheid of op een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid met betrekking tot deze indicatie of toedieningsduur.

De beschikbare gegevens voor residueplectie bij varkens ondersteunen een wachttijd voor vlees van 8 dagen wanneer aan varkens 10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen wordt toegediend.

Kalveren

Kalveren zijn in alle huidige samenvattingen van de productkenmerken (met uitzondering voor het geneesmiddel in Nederland) een doeldiersoort. Er werd overeengekomen dat de doeldiersoort in de geharmoniseerde productinformatie moet worden toegespitst op 'niet-ruminerende kalveren'. Er zijn geen verschillen binnen de lidstaten wat betreft de volgende indicaties:

- bronchopneumonie en pleuropneumonie veroorzaakt door *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma spp.*

Er werden enige gegevens van veldonderzoeken gepresenteerd ter ondersteuning van het gebruik van het middel bij de behandeling van pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma* en *P. haemolytica* bij kalveren, maar er waren geen klinische gegevens of gegevens van veldonderzoek ter ondersteuning van het gebruik van het middel bij de behandeling van pleuropneumonie (*H. somni*) of bronchopneumonie door *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* of *A. pyogenes*. De

samenvatting van de gegevens van de PSUR's wees niet op problemen inzake de veiligheid of op een vermoed uitblijven van verwachte werkzaamheid met betrekking tot deze indicatie of toedieningsduur. Na beoordeling van alle factoren was er onvoldoende bewijs voor rechtvaardiging van een wijziging in de dosis of het toedieningsschema.

De beschikbare gegevens voor residudepletie bij kalveren ondersteunen een wachttijd voor vlees van 7 dagen wanneer aan kalveren 5 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag, tweemaal daags gedurende 5 dagen wordt toegediend.

Risicobeoordeling

Doxycycline wordt volgens de WHO-criteria van 2007 aangeduid als een 'zeer belangrijk antimicrobieel middel' voor gebruik bij de mens en als 'van cruciaal belang' voor diergeneeskundig gebruik. In de humane geneeskunde is doxycycline de voorkeursbehandeling in geval 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 gezien in samenhang met het gebruik van het geneesmiddel ondanks het feit dat kwantificering van overdracht van zoönotische micro-organismen en horizontale overdracht van resistentiegenen tussen bij mens en dier voorkomende bacteriën *in vivo* uiterst moeilijk is (F. J. Angulo et al., 2004)¹⁴. Ten tijde van de verwijzing krachtens artikel 35 voor doxycyclinehydraatbevattende wateroplosbare poeders en dranken werd vastgesteld dat er sprake was van een hoge mate van resistentie tegen tetracyclinen in isolaten van *E. coli* afkomstig van kippen (De Jong et al, 2009)¹⁵. Voor respiratoire pathogenen bij varkens (ARBAO-II-onderzoek, 2008)⁷ is eveneens een hoge mate van resistentie tegen tetracyclinen beschreven. Om een effectief en veilig gebruik van het middel in het veld te garanderen is een juiste definitie van de indicaties noodzakelijk die de gebruikers van het middel duidelijke informatie verschaft over de verwachte werkzaamheid, samen met de juiste dosering voor de indicaties.

Aangezien de gegevens over kalveren zoals gepresenteerd in het dossier ter ondersteuning van de klinische gegevens betrekking hebben op niet-ruminerende kalveren, en gezien de veranderingen in de belangrijkste farmacokinetische parameters na i.v. toediening bij niet-ruminerende kalveren vs. ruminerende kalveren en het feit dat er geen duidelijke veiligheidsmarge bestaat die eventueel een beoordeling van de dagdosis bij kalveren mogelijk maakt, moet duidelijk worden vermeld dat de doeldiersoort niet-ruminerende kalveren betreft.

Er zijn geen voorstellen gedaan om het behandelingschema voor kippen, varkens en kalveren te wijzigen en dus zal de blootstelling van het milieu aan doxycycline niet toenemen. Het gebruik van het geneesmiddel zoals voorgesteld zal naar verwachting geen risico voor het milieu vormen.

Risicobeheer of verlichtende maatregelen

De voorzorgen zoals aanbevolen door het CVMP om het optreden van resistentie te beperken, als resultaat van de verwijzing krachtens artikel 35, 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 en

¹⁴ 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 (2004).

¹⁵ 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).

kalveren. Aan de samenvatting van de productkenmerken is aanvullende informatie toegevoegd inzake de resistentiemechanismen tegen tetracyclinen in het algemeen.

Om een optimale biologische beschikbaarheid in het veld te garanderen is een waarschuwing opgenomen in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken betreffende het potentieel van doxycycline om kationen te cheleren.

Wanneer aan kippen een dosis wordt toegediend van 25 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen, aan varkens een dosis van 10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 5 dagen en aan kalveren een dosis van 5 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht tweemaal daags gedurende 5 dagen, garandeert een wachttijd voor vlees van respectievelijk 5, 8 en 7 dagen de veiligheid voor de consument.

Om ervoor te zorgen dat het middel uitsluitend wordt gebruikt bij jonge kalveren vóór deze rumineren, is de doeldiersoort gewijzigd in 'niet-ruminerende kalveren.'

Beoordeling van de baten/risicoverhouding

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

Daarnaast is uit de geneesmiddelenbewaking niet gebleken dat de huidige behandelingschema's voor kippen, varkens of niet-ruminerende kalveren gepaard gaan met een ernstig risico, zodat deze als zodanig kunnen worden gehandhaafd.

Met het oog op de zwakte van de bestaande gegevens, zijn de indicaties verder toegespitst en de waarschuwingen in de samenvatting van de productkenmerken met betrekking tot antimicrobiële resistentie aangescherpt.

De definitieve conclusie ten aanzien van de baten/risicoverhouding voor het gebruik van het geneesmiddel blijft positief.

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

Overwegende dat:

- het CVMP van oordeel was dat het toepassingsgebied van de verwijzing betrekking had op de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter;
- het CVMP de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zoals voorgesteld door houder van de vergunning voor het in de handel brengen samen met alle overgelegde gegevens beoordeelde,

heeft het CVMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter worden weergegeven in bijlage III voor Doxycycline 50 % WSP en verwante namen (*zie bijlage I*).

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken en primaire verpakking

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Doxycycline 50% WSP, poeder voor orale oplossing voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehycalaat: 500 mg
(overeenkomend met 433 mg doxycycline)

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale oplossing.
Lichtgelig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Niet-herkauwend kalf, varken, kip.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Behandeling van de volgende gespecificeerde infecties van de luchtwegen en het maagdarmsstelsel veroorzaakt door micro-organismen gevoelig voor doxycycline.

Niet-herkauwende kalveren:

- Bronchopneumonie en pleuropneumonie veroorzaakt door *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma* spp..

Varkens:

- Atrofische rhinitis veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* en *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kippen:

- Infecties van de luchtwegen veroorzaakt door *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* en *Bordetella avium*;
- Enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens* en *Clostridium colinum*.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor tetracyclines of voor één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken bij dieren met ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

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 voor doxycycline worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten op micro-organismen afkomstig van zieke dieren op een veehouderij sterk aanbevolen.

Er is een hoog resistentiepercentage van uit kippen geïsoleerde *E. coli* tegen tetracyclines gedocumenteerd. Daarom mag het middel alleen voor de behandeling van door *E. coli* veroorzaakte infecties worden gebruikt nadat gevoeligheidstesten zijn uitgevoerd. Resistentie tegen tetracyclines is ook gerapporteerd in pathogenen in varkens (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) en pathogenen in kalveren (*Pasteurella* spp.) in sommige EU-landen.

Aangezien volledige eliminatie van de doelpathogenen mogelijk niet wordt bereikt, moet het geneesmiddel worden gecombineerd met een goede bedrijfsvoering, zoals goede hygiëne, adequate ventilatie en geen overbevolking.

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

In verband met sensibilisatie en contactdermatitis dient bij de be- of verwerking en/of toepassing direct huidcontact en inademing vermeden te worden. Draag daartoe handschoenen en een stofmasker.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Geen bekend

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

In verband met stapeling van doxycycline in jong botweefsel, dient het product met terughoudendheid te worden gebruikt tijdens dracht en lactatie.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica, zoals penicillines en cefalosporines. Tetracyclines kunnen kationen (bv. Mg, Mn, Fe en Al) cheleren en dit kan leiden tot verminderde biologische beschikbaarheid.

4.9 Dosering en wijze van toediening

Orale toediening, via de kunstmelk en/of het drinkwater.

Niet-herkauwende kalveren: 10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag, overeenkomend met 20 mg product per kg lichaamsgewicht, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen, verdeeld over 2 toedieningen.

Varkens: 10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag, overeenkomend met 20 mg product per kg lichaamsgewicht, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Kippen: 25 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag, overeenkomend met 50 mg product per kg lichaamsgewicht, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Voor toediening via het drinkwater moet de juiste dagelijkse hoeveelheid product worden berekend, op basis van de aanbevolen hoeveelheid en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\text{mg product / kg lichaamsgewicht / dag}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (liter) per dier}} \times \frac{\text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}}{1} = \dots \text{ mg product per liter drinkwater}$$

Om een correcte dosering te garanderen, moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden berekend.

De opname van gemedicineerd water is afhankelijk van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie in het drinkwater mogelijk worden aangepast. Het gebruik van correct geijkte weegapparatuur wordt aanbevolen als gedeelten van de verpakkingen worden gebruikt. De dagelijkse hoeveelheid moet zodanig aan het drinkwater worden toegevoegd dat alle medicatie in 24 uur wordt ingenomen. Gemedicineerd drinkwater 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 wateraangedreven medicator voor proportionele toediening.

De gemedicineerde kunstmelk dient direct te worden gebruikt.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

In kalveren kan acute en soms fatale myocardiële degeneratie optreden na eenmalige of herhaalde toediening. Omdat dit vaak veroorzaakt wordt door overdosering, is het belangrijk om de dosering nauwkeurig af te wegen.

4.11 Wachtermijn

(Orgaan)vlees:

Niet herkauwende kalveren: 7 dagen

Varkens: 8 dagen

Kippen: 5 dagen

Niet voor gebruik bij kippen die eieren voor humane consumptie produceren.

Niet voor gebruik bij runderen die melk voor humane consumptie produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibioticum voor systemisch gebruik, tetracyclines

ATCvet-code: QJ01AA02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline is een breedspectrumantibioticum. Het remt de bacteriële eiwitsynthese intracellulair door binding op de 30S ribosoomsubeenheden. De toegang van aminoacetyl-tRNA tot de acceptorplaats van het mRNA-ribosoomcomplex wordt op deze wijze geblokkeerd, waardoor koppeling van aminozuren aan de zich vormende peptideketen wordt verhinderd.

Doxycycline inhibeert bacteriën, Mycoplasmata, Chlamydia, Rickettsia, en bepaalde Protozoa.

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

Tetracyclineresistentie wordt meestal verkregen via plasmiden of andere mobiele elementen (bv.

conjugatieve transposons). Kruisresistentie tussen tetracyclines is ook beschreven. Door de grotere vetoplosbaarheid en betere mogelijkheid om celmembranen te passeren (vergeleken met tetracycline), behoudt doxycycline een zeker niveau van effectiviteit tegen micro-organismen met een verkregen resistentie tegen tetracyclines.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Doxycycline wordt snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd vanuit de darm. Aanwezigheid van voedsel in de darm heeft geen invloed op de daadwerkelijke absorptie van doxycycline. De verdeling van doxycycline over het lichaam en de penetratie in de meeste weefsels is goed.

Na absorptie worden tetracyclines nagenoeg niet gemetaboliseerd. Doxycycline wordt in tegenstelling tot de andere tetracyclines hoofdzakelijk via de faeces uitgescheiden.

Kalveren

Na een dosis van 10 mg/kg/dag gedurende 5 dagen werd een eliminatiehalfwaardetijd gevonden variërend van 15 tot 28 uur. Het doxycycline plasmaniveau bereikte een gemiddelde van 2,2 tot 2,5 µg/ml.

Varkens

In varkens werd geen accumulatie van doxycycline in plasma gevonden na behandeling via het drinkwater. Gemiddelde plasmawaarden van $0,44 \pm 0,12$ µg/ml werden gevonden na 3 dagen medicineren met een gemiddelde dosis van 10 mg/kg.

Kippen

Steady state plasmaconcentraties van $2,05 \pm 0,47$ µg/ml werden bereikt binnen 6 uur na het starten van de medicatie en varieerde tussen 1,28 en 2,18 µg/ml met een dosis van 25 mg/kg gedurende 5 dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur
Lactose

6.2 Onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 36 maanden.

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na reconstitutie in drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid na reconstitutie in de kunstmelk: direct gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beneden 25 °C bewaren.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Beschermen tegen vorst.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Witte polypropyleen container van 1000 g, afgesloten met een LDPE deksel.

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

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer Nederland
research@dopharma.com

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

<<REG NL nummer>>

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum registratie: <<datum registratie>>
Datum laatste verlenging: <<datum laatste verlenging>>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<<stempeldatum afgifte SPC>>

KANALISATIE

UDA

BIJLAGE B
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

I. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Polypropyleen container

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Doxycycline 50% WSP, poeder voor orale oplossing voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen.

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Doxycyclinehyclaat: 500 mg/g
(overeenkomend met doxycycline 433 mg/g)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale oplossing

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1 kg

5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen

6. INDICATIES

Behandeling van de volgende gespecificeerde infecties van de luchtwegen en het maagdarmsstelsel veroorzaakt door micro-organismen gevoelig voor doxycycline.

Niet-herkauwende kalveren:

- Bronchopneumonie en pleuropneumonie veroorzaakt door *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma* spp..

Varkens:

- Atrofische rhinitis veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* en *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kippen:

- Infecties van de luchtwegen veroorzaakt door *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* en *Bordetella avium*;
- Enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens* en *Clostridium colinum*.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN VAN TOEDIENING

Orale toediening, via de kunstmelk en/of het drinkwater.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees:

Niet-herkauwende kalveren: 7 dagen

Varkens: 8 dagen

Kippen: 5 dagen

Niet voor gebruik bij kippen die eieren voor humane consumptie produceren.

Niet voor gebruik bij runderen die melk voor humane consumptie produceren.

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

<<EXP maand/jaar>>

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na reconstitutie in drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid na reconstitutie in de kunstmelk: direct gebruiken.

Na openen, gebruiken vóór:

11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Beneden 25 °C bewaren.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Beschermen tegen vorst.

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.

U.D.A of ‘uitsluitend aflevering door de dierenarts of op recept van de dierenarts door de apotheker’.

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
--

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer

16. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

<<reg nl nummer>>

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

<<partijnummer>>

II. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Op nationaal niveau in te vullen

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

Registratiehouder:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Doxycycline 50% WSP, poeder voor orale oplossing voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen.
Doxycyclinehycalaat

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehycalaat 500 mg/g
(overeenkomend met doxycycline 433 mg/g)

Licht gelig poeder

4. INDICATIES

Behandeling van de volgende gespecificeerde infecties van de luchtwegen en het maag-darmstelsel veroorzaakt door micro-organismen gevoelig voor doxycycline.

Niet-herkauwende kalveren:

- Bronchopneumonie en pleuropneumonie veroorzaakt door *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp., *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma* spp..

Varkens:- Atrofische rhinitis veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*;

- Bronchopneumonie veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* en *Mycoplasma hyorhinis*;

- Pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Kippen:

- Infecties van de luchtwegen veroorzaakt door *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* en *Bordetella avium*;

- Enteritis veroorzaakt door *Clostridium perfringens* en *Clostridium colinum*.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor tetracyclines of voor één van de hulpstoffen.
Niet toedienen aan dieren met ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

6. BIJWERKINGEN

Geen bekend

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT , WIJZE VAN GEBRUIK EN VAN TOEDIENING

Niet-herkauwende kalveren:	10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag, overeenkomend met 20 mg product per kg lichaamsgewicht, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen, verdeeld over 2 toedieningen.
Varkens:	10 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag, overeenkomend met 20 mg product per kg lichaamsgewicht, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.
Kippen:	25 mg doxycyclinehydraat/kg lichaamsgewicht/dag, overeenkomend met 50 mg product per kg lichaamsgewicht, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Orale toediening, via de kunstmelk en/of het drinkwater.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor toediening via het drinkwater moet de juiste dagelijkse hoeveelheid product worden berekend, op basis van de aanbevolen hoeveelheid en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\text{mg product / kg lichaamsgewicht / dag} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (liter) per dier}} = \text{.... mg product per liter drinkwater}$$

Om een correcte dosering te garanderen, moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden berekend.

De opname van geneesmiddel in water is afhankelijk van de klinische toestand van de vogels. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie in het drinkwater mogelijk worden aangepast. Het gebruik van correct geijkte weegapparatuur wordt aanbevolen als gedeelten van de verpakkingen worden gebruikt. De dagelijkse hoeveelheid moet zodanig aan het drinkwater worden toegevoegd dat alle medicatie in 24 uur wordt ingenomen. Geneesmiddel 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 wateraangedreven medicator voor proportionele toediening. De geneesmiddel kunstmelk dient direct te worden gebruikt.

10. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees:

Niet-herkauwende kalveren: 7 dagen

Varkens: 8 dagen

Kippen: 5 dagen

Niet voor gebruik bij kippen die eieren voor humane consumptie produceren.

Niet voor gebruik bij runderen die melk voor humane consumptie produceren.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Beneden 25 °C bewaren.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Beschermen tegen vorst.

Niet gebruiken na de houdbaarheidsdatum vermeld op het etiket na EXP.

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na reconstitutie in drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid na reconstitutie in de kunstmelk: direct gebruiken.

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 voor doxycycline worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten van micro-organismen afkomstig van zieke dieren op een veehouderij sterk aanbevolen.

Er is een hoog resistentiepercentage van uit kippen geïsoleerde *E. coli* tegen tetracyclines gedocumenteerd. Daarom mag het middel alleen voor de behandeling van door *E. coli* veroorzaakte infecties worden gebruikt nadat gevoeligheidstestem zijn uitgevoerd. Resistentie tegen tetracyclines is ook gerapporteerd in varkens luchtwegpathogenen (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) en kalverpathogenen (*Pasteurella* spp.) in sommige EU-landen.

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

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

In verband met sensibilisatie en contactdermatitis dient bij de be- of verwerking en/of toepassing direct huidcontact en inademing vermeden te worden. Draag daartoe handschoenen en een stofmasker.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

In verband met stapeling van doxycycline in jong botweefsel, dient het product terughoudend te worden gebruikt tijdens dracht en lactatie.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet toedienen in combinatie met bactericide antibiotica, zoals penicillines en cefalosporines. Tetracyclines kunnen kationen (bv. Mg, Mn, Fe en Al) cheleren en dit kan leiden tot verminderde biologische beschikbaarheid.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

In kalveren kan acute, soms fatale myocardiale degeneratie optreden na eenmalige of herhaalde toediening. Omdat dit vaak veroorzaakt wordt door overdosering, is het belangrijk om de dosering nauwkeurig af te wegen.

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

<<laatste datum herziening>>

15. OVERIGE INFORMATIE

<<overige informatie>>