

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

DOXYRAL 10% PREMIX 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g bevat:

Werkzaam bestanddeel:

100 mg doxycycline equiv. doxycycline hyclaat

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Geraffineerde soya-olie	50.0 mg
Maïskolven granules	Q.s. ad 1000 mg

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Varkens.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Voor de behandeling en metafylaxe van luchtwegaandoeningen bij varkens veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, gevoelig voor doxycycline, wanneer de ziekte in de kudde gediagnosticeerd is.

3.3 Contra-indicaties

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

3.4 Speciale waarschuwingen

Opname van het voer door de dieren kan veranderen als gevolg van de ziekte. Bij onvoldoende voederopname dienen de dieren parenteraal te worden behandeld.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

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

Op grond van de variabiliteit in de gevoeligheid van bacteriën voor doxycycline dient het gebruik van het diergeneesmiddel te berusten op bacteriologische bemonstering en gevoeligheidstesten of recente ervaring op de boerderij en dient het officiële en nationale antimicrobieel beleid in acht te worden genomen.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangeven kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen doxycycline verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere tetracyclines verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

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

Bij een bekende overgevoeligheid voor tetracyclinen dient contact met het diergeneesmiddel te worden vermeden.

Het diergeneesmiddel zorgvuldig hanteren om aanraking ermee te voorkomen tijdens vermenging met het voer, alsmede tijdens de toediening van het gemedicineerde voer aan de dieren.

Passende maatregelen moeten worden getroffen om de stofverspreiding tijdens de vermenging van het diergeneesmiddel met het voer te voorkomen.

Het wordt aangeraden om een stofmasker (conform de norm EN140FFP1), handschoenen, werkoverall en een goedgekeurde veiligheidsbril te dragen.

Contact met de huid en ogen vermijden. In geval van aanraking de plaats met veel schoon water wassen. Niet roken, eten of drinken bij hantering van het diergeneesmiddel.

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

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Varkens:

Onbepaalde frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	- Allergische reacties, lichtovergevoeligheid - Spijsverteringsstoornissen*
---	---

* Bij langdurige behandelingen kan intestinale dysbiose aanleiding zijn tot spijsverteringsstoornissen.

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

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Absorptie van doxycycline kan worden verminderd in aanwezigheid van grote hoeveelheden Ca, Fe, Mg of Al in het dieet. Niet samen met antacida, kaolien en ijzerpreparaten gebruiken.

Niet in combinatie met bactericide antibiotica zoals beta-lactamen toedienen. De combinatie met mycotoxine-bindende middelen kan leiden tot zowel verhoogde als verlaagde plasmaconcentraties van doxycycline en dient bijgevolg vermeden te worden. De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmstelsel verlaagt de kans op zulke interacties.

3.9 Toedieningswegen en dosering

In het voer.

De aanbevolen dosis is 10 mg doxycycline/kg lichaamsgewicht/dag (gelijkstaand aan 1 g diergeneesmiddel/10 kg lichaamsgewicht) gedurende 7 achtereenvolgende dagen.

Het voederverbruik is afhankelijk van de klinische toestand van het dier. Met het oog op een juiste dosering dient de anti-microbiële concentratie afgestemd te zijn op de dagelijkse voederconsumptie bij aanvang van de behandeling.

De volgende berekening kan worden gebruikt om de dosering te bepalen:

Om een homogeen mengsel te bekomen dient het diergeneesmiddel zorgvuldig met het varkensmeel te worden vermengd. Dit voormengsel is niet getest voor verwerking in gepelleteerd varkensvoer.

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

Er zijn geen tekenen van intolerantie waargenomen bij de uitgevoerde testen waarbij gedurende een dubbel zo lange als de aanbevolen periode gemedicineerd voer met 600 ppm (2,4 keer de aanbevolen dosis) aan dieren van 20-30 kg is toegediend.

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

Dit diergeneesmiddel is bedoeld voor de bereiding van gemedicineerd voer.

3.12 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 7 dagen.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QJ01AA02

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline is een breed spectrum-antibioticum met een bacteriostatische werking dat de bacteriële eiwitsynthese van de gevoelige soorten inhibeert.

Doxycycline is een semi-synthetische tetracycline afkomstig van oxytetracycline dat op de bacteriële ribosomale 30 S subeenheid inwerkt, waaraan het op reversibele wijze is gebonden. Hierdoor wordt de binding van aminoacyl-tRNA (transfer-RNA) aan het door mRNA gevormde complex en aan de ribosomen geremd, de toevoeging van nieuwe aminozuren aan de groeiende peptidenketen vermeden en hiermee de eiwitsynthese belemmerd.

Het is werkzaam tegen de ziektekiemen:

Pasteurella multocida en *Bordetella bronchiseptica*.

‘In Spanje is tijdens 2001 de in vitro gevoeligheid bepaald voor doxycycline van de stammen van *Pasteurella multocida* en *Bordetella Bronchiseptica* waarbij de verkregen MRC₉₀-waarden respectievelijk 0,795 µg/ml en 0,053 µg/ml zijn.’

In overeenstemming met de CLSI-norm (Clinical and Laboratory Standard Institute) worden organismen andere dan streptokokken gevoelig voor doxycycline bevonden bij MRC-waarden ≤ 4 µg/ml, intermediair bij 8 µg/ml en resistent bij MRC-waarden ≥ 16 µg/ml (MRC = Minimum Remmende Concentraties).

Over het algemeen worden er vier mechanismen van door micro-organismen verworven resistentie tegen tetracyclines beschreven: verminderde accumulatie van tetracyclines (door verlaagde permeabiliteit van

de bacteriële celwand en actieve efflux), bescherming van het bacteriële ribosoom door eiwitten, enzymatische inactivatie van het antibioticum en rRNA-mutaties (die voorkomen dat het tetracycline zich aan het ribosoom bindt). Tetracyclineresistentie wordt meestal overgedragen 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 verworven resistentie tegen tetracyclines.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Wanneer het diergeneesmiddel oraal wordt toegediend, bereikt de biobereikbaarheid bij de meeste soorten waarden van meer dan 70%.

De voeding kan de orale biobeschikbaarheid van de doxycycline iets wijzigen.

Doxycycline wordt door het hele organisme verdeeld dankzij haar fysisch-chemische eigenschappen, aangezien zij zeer goed in vet oplost. De stof bereikt de goed met vocht gevulde, alsmede de perifere weefsels. De stof concentreert zich in de lever, nier, botten en darmen; in dit laatste geval vanwege het feit dat deze een enterohepatische kringloop hebben. In de longen bereikt de stof altijd hogere concentraties dan in het plasma. Er zijn therapeutische concentraties in het kamerwater in het oog, de hartspier, de voortplantingsweefsels, de hersenen en de melkklieren waargenomen. De binding aan plasma-eiwitten is 90-92%. 40% van het diergeneesmiddel wordt gemetaboliseerd en ruimschoots uitgescheiden via de feces (via de gal en de darmen), het grootste deel in de vorm van microbiologisch inactieve conjugaten.

Varkens:

De orale biobeschikbaarheid van doxycycline schommelt tussen waarden van 50 en 60%. Na absorptie wordt het diergeneesmiddel in een zeer hoog percentage (93%) aan de plasma-eiwitten gebonden.

Vanwege de lipofiele eigenschappen verspreidt doxycycline zich gemakkelijk naar dierlijk weefsel met een verdelingsvolume van 0,53 l/kg. De leverstofwisseling is gering en vertoont op het niveau van de nieren metabolietsporen. Uitscheiding ervan gebeurt via het darmslijmvlies en, in mindere mate, via galafscheiding, met als resultaat plasmaklaringwaarden van 1,7 ml/min/kg.

Na toediening van het diergeneesmiddel met het voeder van varkens bedragen de gemiddelde farmacokinetische parameters: $C_{\max} = 2,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$; $T_{\max} = 4,6 \pm 1,6 \text{ hr}$; $t_{1/2} = 6,2 \pm 1,6 \text{ hr}$; $\text{AUC}_{0-\infty} = 26\,203 \pm 5\,637 \text{ ng.hr/ml}$; en $\text{MRT} = 9,0 \pm 1,2 \text{ hr}$.

Doxycycline wordt met name via de dunne darm geëlimineerd, wat een voordeel is ten aanzien van de rest van de tetracyclinen. Het wordt zo namelijk niet in het organisme geaccumuleerd wanneer de nierfunctie niet goed functioneert omdat dit niet de primaire eliminatieroute is.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet met oxiderende stoffen toedienen.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Voormengsel: Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 15 maanden.
 Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.
 Houdbaarheid na verwerking in het varkensmeel: 6 weken.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Zakken met dubbele papieren buitenbekleding en laag-densiteits polyethyleen binnen-bekleding met 2,5, 5, 10 of 25 kg voormengsel die gesloten worden met een ingenaaide crepe-papieren band. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

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

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

EMDOKA bv

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V388245

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 17/03/2011

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

27/02/2025

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Op diergeneeskundig voorschrift.

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