

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

DOXYVETO 50% Pulvis, 577 mg, poeder voor toediening in het drinkwater/in de melk voor niet-ruminerende kalveren, varkens.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: Doxycycline hyclaat 577 mg equivalent met doxycycline 500 mg per g.

Hulpstoffen: Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor toediening in het drinkwater/in de melk.

Lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Niet-ruminerende kalveren, varkens.

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Behandeling van infecties veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige micro-organismen, rekening houdend met de farmacokinetische eigenschappen van het antibioticum waarbij werkzame concentraties ter hoogte van de plaats van infectie dienen bereikt te worden.

Niet-ruminerende kalveren

Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida* en *Mycoplasma bovis*.

Varkens

Pasteurella multocida.

4.3 Contra-indicaties

- Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor tetracyclines of een van de hulpstoffen.
- Niet gebruiken bij dieren met een nier- of leverfunctiestoornis.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Bij dieren kan de opname van medicatie worden gewijzigd als gevolg van ziekte. Wanneer dieren onvoldoende water opnemen dienen zij parenteraal te worden behandeld.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Door een variabiliteit (over tijd en geografisch gezien) van de gevoeligheid van bacteriën aan doxycycline, worden bacteriologische bemonstering en gevoeligheidstesten van micro-organismen van zieke dieren in het bedrijf sterk aangeraden. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de therapie gebaseerd te zijn op lokale (op regionaal en bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de (doel) micro-organismen en dient rekening gehouden te worden met officiële nationale antimicrobiële richtlijnen.

Omdat uitroeiing van de doelpathogenen niet altijd bereikt wordt, dient de medicatie gecombineerd te worden met goede bedrijfsvoering zoals b.v. een goede hygiëne, een goede ventilatie, geen overbezetting.

Vermijd toediening via roestige drinkbakjes.

Onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kan het voorkomen van micro-organismen resistent voor doxycycline vermeerderen en kan de doeltreffendheid van de behandeling met andere tetracyclines verminderen vanwege het mogelijk risico voor kruisresistentie.

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

Dit diergeneesmiddel kan contactdermatitis en/of overgevoeligheidsreacties veroorzaken bij contact met de huid of ogen (poeder en oplossing), of indien het poeder wordt ingeademd.

Personen met gekende overgevoeligheid voor tetracyclines moeten elk contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Vermijd huidcontact en inademing van stofdeeltjes tijdens bereiding en toediening van het gemedicineerde drinkwater. Draag ondoorlaatbare handschoenen (b.v. rubber of latex) en een geschikt stofmasker (wegwerpstofmasker conform aan de Europese Standaard EN149) bij gebruik van het diergeneesmiddel.

Indien het diergeneesmiddel in contact kwam met de ogen of de huid, was die dan overvloedig met grote hoeveelheden zuiver water. Zoek onmiddellijk medische hulp in geval van blijvende irritatie.

Was handen en verontreinigde huid onmiddellijk na gebruik.

Niet roken, drinken of eten tijdens gebruik van het diergeneesmiddel.

Indien er na contact met het diergeneesmiddel symptomen zoals huiduitslag optreden, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en toon hem de bijsluiter of het etiket.

Zwelling van het gezicht, lippen of ogen of moeilijkheden met ademen zijn ernstigere symptomen en vereisen dringende medische bijstand.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

- Na toediening van het diergeneesmiddel bij kalveren, werden in zeldzame gevallen de volgende nevenreacties waargenomen: verlamming van de tong, verhoogde neusvloeï en sterfte. Op autopsie werden myocardletsels gevonden.

Bij groepsbehandeling kunnen meerdere gevallen gelijktijdig voorkomen.

Een direct causaal verband tussen de toediening van het diergeneesmiddel en de opgetreden symptomen kon echter niet worden vastgesteld.

- Fotosensibilisering en allergische reacties kunnen waargenomen worden bij runderen met een gepigmenteerde huid.

- Overgevoeligheid, levertoxiciteit en hematologische effecten werden af en toe beschreven.

- Tetracyclines kunnen calcium binden en de tanden geel kleuren.

- De toediening van tetracyclines kan cardiovasculaire stoornissen en hypocalcemie veroorzaken.

Indien deze typische bijwerkingen voorkomen, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. De dierenarts moet op de hoogte gebracht worden wanneer er bijwerkingen voorkomen die niet vermeld zijn.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))

- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)

- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)

- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)

- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie.

Tetracyclines worden afgezet in zowel melktanden als in volwassen tanden met verkleuring, email hypoplasie en verminderde mineralisering tot gevolg.

Tetracyclines kunnen foetale skeletvorming remmen.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij drachtige of zogende zeugen.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antagonisme tussen tetracyclines en bactericide geneesmiddelen zoals penicillines, cefalo-

sporines en aminoglycosiden.

Doxycycline kan de effecten van anti-stollingsmiddelen verhogen.

Tetracyclines kunnen kationen (b.v. Mg, Mn, Fe en Al) cheleren en dit kan leiden tot verminderde biologische beschikbaarheid.

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

Er wordt aangeraden 1-2 uur te wachten alvorens toediening met andere diergeneesmiddelen die polyvalente kationen bevatten omdat zij de absorptie van tetracyclines verminderen.

Doxycycline verhoogt de activiteit van anticoagulantia.

Het drinkwater niet bewaren in metalen containers.

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.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Het diergeneesmiddel is bestemd voor orale toediening via het drinkwater of de melk.

Kalf: 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag (= 20 mg DOXYVETO 50% Pulvis per kg lichaamsgewicht) verdeeld over 2 toedieningen met de melk of het drinkwater, gedurende 3 tot 5 dagen.

Varken: 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag (= 20 mg DOXYVETO 50% Pulvis per kg lichaamsgewicht), met het drinkwater, gedurende 3 tot 5 dagen.

Een afgestreken maatlepeltje bevat 0,8 g (voor de behandeling van 40 kg lichaamsgewicht).

De dosering strikt in acht nemen!

Om een correcte dosering te verzekeren en onderdosering te vermijden dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

De opname van het gemedicineerde drinkwater hangt af van de klinische toestand van de dieren. Teneinde een correcte dosering te bekomen, dient de concentratie van DOXYVETO 50 % Pulvis overeenkomstig aangepast te worden.

Het diergeneesmiddel kan gebruikt worden in automatische verdeelsystemen. Oplosbaarheid van 50g DOXYVETO 50 % Pulvis per liter werd aangetoond in drinkwater van verschillende kwaliteiten. Een oplossing van 50 g DOXYVETO 50 % Pulvis/l heeft een gele kleur. Stabiliteit van het drinkwater aan deze concentratie werd aangetoond gedurende 24 u. Na verdere verdunning dient het drinkwater onmiddellijk verbruikt te worden.

De maximale oplosbaarheid van DOXYVETO 50 % Pulvis in water en melk bedraagt respectievelijk 200 g/liter en 0,5 g/liter.

Niet gebruiken bij een pH hoger dan of gelijk aan 10 om precipitatie te vermijden.

Geen zuur toevoegen aan gemedicineerd water.

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

Een vijfvoudige overdosering van het diergeneesmiddel bij kalveren, leidt tot lusteloosheid, vermageren, uitdroging en nierfalen, mogelijk met sterfte tot gevolg.

Bij kalveren kan een acute, soms fatale, myocardiële degeneratie optreden na een enkele of meervoudige dosering. Omdat dit meestal wordt veroorzaakt door overdosering, is het belangrijk om de dosering nauwkeuring af te meten.

4.11 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: Kalf: 7 dagen.

Varken: 5 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen

ATCvet-code: QJ01AA02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline is een antibioticum behorende tot de tetracycline groep. Op dezelfde wijze als de andere tetracyclines remt doxycycline de bacteriële eiwitsynthese en werkt het voornamelijk bacteriostatisch. Op enkele uitzonderingen na kan gesteld worden dat de antimicrobiële activiteit van doxycycline, *in vitro*, groter is dan deze van de oudere tetracyclines.

Doxycycline interfereert met de eiwitsynthese door het blokkeren van de hechting van aminoacyl-transfer-RNA aan de acceptorsite van het mRNA-ribosoom complex. De binding van antibiotica gebeurt vooral op de bacteriële 30S ribosomale subunit. Dit resulteert in een remming van de eiwitsynthese en bijgevolg stopt de groei van de bacteriële cultuur (het effect is voornamelijk bacteriostatisch).

Doxycycline beschikt over een breed spectrum van antimicrobiële activiteit tegen aërobe en anaërobe Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën. Het is ook werkzaam tegen *Mycoplasma*.

Enkele voor de ademhalingswegen belangrijke gevoelige pathogenen zijn, onder andere, *Pasteurella multocida* (kalf en varken) en *Mannheimia haemolytica* (kalf) en *Mycoplasma hyopneumoniae* (varken).

Resistentie

De drie belangrijkste resistentiemechanismen zijn (i) verminderde accumulatie van tetracyclines ten gevolge van een verminderde instroom van het antibioticum of de verwerving van een energie-afhankelijk efflux traject (ii) de verminderde toegang van tetracyclines tot het ribosoom vanwege een ribosomale bescherming of wijziging, en (iii) inactivatie van tetracyclines.

Resistentie is gewoonlijk genetisch bepaald en gelokaliseerd op een chromosoom of, meestal, een plasmide (R-factor).

Twee soorten resistentie kunnen onderscheiden worden bij de tetracyclines: een resistentie op hoog niveau tegen alle tetracyclines (met een volledige kruisresistentie) of een gematigde resistentie, afhankelijk van het tetracycline, waarbij dikwijls minocycline en doxycycline actief blijven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Kalf:

Tijdens de orale toediening van 10 mg doxycycline/kg/dag gedurende 5 dagen (via de melkvervanger – verdeeld over twee toedieningen) werd een gemiddelde max. plasmaconcentraties (C_{max}) gemeten van 1,9 µg/ml.

De gemiddelde concentratie voor de volgende toediening bedroeg ongeveer 1 µg/ml, zodanig dat steeds plasmaconcentraties tussen deze waarden worden aangehouden tijdens de behandeling.

De belangrijkste gemeten farmacokinetische parameters werden samengevat in de volgende tabel:

Parameter	Gemiddelde waarde
C _{max} (ng/ml)	1920,48
T _{max} (u)*	5
t _{1/2} (u)	8,8
MRT (u)	66,0
AUC _{0-∞} (ng·u/ml)	174971,0

* gemeten na de eerste toediening

- Varken:

Tijdens de orale toediening van 10 mg doxycycline/kg/dag gedurende 5 opeenvolgende dagen (via het drinkwater – verdeeld over twee toedieningen, die telkens binnen de daarop volgende 12 uren werden opgenomen) werd na eerste dosis een gemiddelde max. plasmaconcentratie (C_{max}) gemeten van 470,0 ng/ml na de laatste dosis bedroeg deze concentratie 584,2 ng/ml.

De belangrijkste gemeten farmacokinetische parameters werden samengevat in de volgende tabel:

<i>Parameter</i>	<i>Gemiddelde waarde</i>
C_{max} (ng/ml)	584,2
T_{max} (u)*	4
C_{min} (ng/ml)*	98,51
$t_{1/2}$ (u)	10,5
$AUC_{0-\infty}$ (ng·u/ml)*	6510

* gemeten na de eerste toediening

- In longweefsel werden hogere concentraties gemeten in vergelijking met de plasmaconcentraties. Doxycycline wordt zowel via de nieren, de lever als met de faeces (traag) uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat.

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Zak:

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking : 3 jaar.

Houdbaarheid na reconstitutie volgens instructies: onmiddellijk gebruiken.

Pot:

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking : 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na reconstitutie volgens instructies: onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Zak:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bescherm tegen licht. Niet bewaren boven 25 °C.

Pot:

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bescherm tegen licht

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Laminaatzakken met 100 g, 250 g, 500 g, 1 kg en 2 kg poeder.

Materiaal: Polyester (buitenlaag) – Aluminium folie – Polyethyleen LD (binnenlaag)

Uitzicht: rechthoekige, witte en glanzende, warmteverzegelde zak

Potten met 100 g, 250 g, 500 g en 1 kg poeder.

Materiaal: pot: HDPE

deksel: PE of PP deksel met een binnenlaag van karton dat eenzijdig bedekt is met aluminium/PE

Uitzicht: ronde, witte pot afgesloten met deksel

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

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

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

**7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

V.M.D. n.v.
Hoge Mauw 900
B-2370 Arendonk.

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

BE-V176461 (POT)
BE-V320372 (ZAK)

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

Datum van eerste vergunningverlening: 21/06/1996
Datum van laatste verlenging: 13/04/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

24/05/2018

**VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET
GEBRUIK**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik
Op diergeneeskundig voorschrift.