

BD/2020/REG NL 114677/zaak 742969

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Huvepharma NV te Antwerpen d.d. 7 mei 2019 tot verlenging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Doxx-Sol 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 114677**;

Gelet op artikel 2.15 en artikel 2.17 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Doxx-Sol 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 114677**, van Huvepharma NV te Antwerpen, wordt verlengd.
2. De handelsvergunning wordt verlengd voor onbepaalde tijd.
3. De eventueel gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Doxx-Sol 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen, REG NL 114677** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
4. De eventueel gewijzigde etikettering- en bijsluiter behorende bij het diergeneesmiddel **Doxx-Sol 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen, REG NL 114677** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.

BD/2020/REG NL 114677/zaak 742969

5. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;
- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.

6. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.

7. De verlengde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

BD/2020/REG NL 114677/zaak 742969

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 20 april 2020

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Doxx-Sol 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehydraat 500 mg (overeenkomend met 433 mg doxycycline)

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger.

Geelachtig poeder.

Heldere oplossing na oplossen in water.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldierssoorten

Rund (niet-herkauwende kalveren), varken, kip (vleeskuikens, opfokmoederdieren, opfokleghennen)

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoorten

Behandeling van de volgende gespecificeerde infectieziekten van de luchtwegen en het spijsverteringsstelsel veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor doxycycline

Runderen (niet-herkauwende kalveren):

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

Varkens:

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

Kippen (vleeskuikens, opfokmoederdieren, opfokleghennen):

- Luchtweginfecties 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 bekende overgevoeligheid voor tetracyclines of één van de hulpstoffen.
Niet toedienen aan dieren met ernstige lever- of nierinsufficiëntie.
Niet gebruiken wanneer resistentie tegen tetracycline is waargenomen in het koppel vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.
Niet gebruiken bij herkauwende runderen.

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

Er is een hoog resistentieniveau van *E. Coli*, geïsoleerd uit kippen, aan tetracyclines gedocumenteerd. In sommige EU-landen werd ook resistentie tegen tetracyclines gemeld bij respiratoire pathogenen bij varkens (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) en bij pathogenen bij kalveren (*Pasteurella* spp).

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC, kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen doxycycline verhogen en de effectiviteit van behandeling verlagen.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Aangezien het mogelijk is dat de doelpathogenen niet worden uitgeroeid, moet de medicatie daarom worden gecombineerd met goede bedrijfsvoering, bijvoorbeeld goede hygiëne, adequate ventilatie, geen overbevolking.

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

Neem de nodige maatregelen om te vermijden dat er stof wordt geproduceerd wanneer dit diergeneesmiddel in water wordt opgelost. Bij contact met de huid of ogen (zowel poeder als oplossing) of bij inhalatie van het poeder kan dit diergeneesmiddel contactdermatitis en/of overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclines, moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit ondoordringbare handschoenen (bv. van rubber of latex) en een geschikt stofmasker (bv. wegwerpstofmasker conform aan de Europese Standaard EN149) moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel. Rook, eet en drink niet tijdens het gebruik van het diergeneesmiddel. Indien het diergeneesmiddel in contact komt met de ogen of de huid, was die dan overvloedig met grote hoeveelheden schoon water. Zoek onmiddellijk medische hulp in geval van blijvende irritatie. Was handen en verontreinigde huid onmiddellijk na gebruik.

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

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)

Net als bij alle tetracyclines kan ook bij gebruik van dit middel in zeldzame gevallen een allergische reactie en lichtgevoeligheid optreden. Als wordt vermoed dat er een bijwerking optreedt, moet de behandeling worden gestaakt.

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

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen in drachtige of lacterende zeugen.

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische stoffen.

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

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Niet gelijktijdig toedienen met voer dat met polyvalente kationen zoals Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} en Fe^{3+} bevat in overmate, omdat de vorming van doxycyclinecomplexen met deze kationen mogelijk is. Niet samen toedienen met maagzuurremmers, kaolien en ijzerpreparaten. Er wordt geadviseerd dat het interval tussen de toediening van het diergeneesmiddel en de toediening van diergeneesmiddelen die polyvalente kationen bevatten, 1-2 uur dient te zijn, omdat deze laatste de absorptie van doxycycline beperken.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Oraal toe te dienen via melkvervanger en/of drinkwater.

Runderen (niet-herkauwende kalveren): voor gebruik in melkvervanger 10 mg doxycyclinehydraat (overeenkomend met 20 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen, verdeeld over tweemaal toedienen.

Varkens: voor gebruik in drinkwater 10 mg doxycyclinehydraat (overeenkomend met 20 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Kippen (vleeskuikens, opfokmoederdieren, opfokleghennen): voor gebruik in drinkwater 25 mg doxycyclinehydraat (overeenkomend met 50 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Voor toediening via het drinkwater moet de juiste dagelijkse hoeveelheid diergeneesmiddel 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:

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

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

De opname van gemedicineerd water is afhankelijk van de klinische toestand van de dieren. Teneinde een juiste dosering te verkrijgen, dient de concentratie doxycycline in het drinkwater dienovereenkomstig te 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 dient elke 24 uur ververs te worden. Het wordt aanbevolen een geconcentreerde stockoplossing te bereiden – niet meer dan 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. Het water moet worden geroerd totdat het diergeneesmiddel volledig is opgelost.

Melkvervanger: het diergeneesmiddel moet eerst in water worden opgelost en pas daarna mag de melkpoeder worden toegevoegd. De gemedicineerde melkvervanger moet onmiddellijk worden gebruikt en dient uiterlijk na 4 uur ververs te worden.

Er dient voldoende toegang tot het watervoorzieningssysteem beschikbaar te zijn voor de te behandelen dieren om een adequate waterconsumptie te garanderen. Er dient geen andere bron van drinkwater beschikbaar te zijn tijdens de medicatieperiode. Aan het einde van de behandelingsperiode dient de watervoorziening voldoende te worden gereinigd om de opname van resterende hoeveelheden in subtherapeutische doses te voorkomen.

De oplosbaarheid van doxycycline neemt af bij een hogere pH. Daarom mag het diergeneesmiddel niet worden gebruikt in hard alkalisch water, aangezien er neerslag kan optreden, afhankelijk van de productconcentratie. Er kan zich ook vertraagde neerslag voordoen.

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

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.

Als er vermoedelijke toxische reacties optreden als gevolg van een extreme overdosis, moet de medicatie worden stopgezet en moet indien nodig een passende symptomatische behandeling worden opgestart.

4.11 Wachttijden

Vlees en slachtafval:

Kalveren: 7 dagen

Varkens: 8 dagen

Kippen: 5 dagen

Niet goedgekeurd voor gebruik bij kippen die eieren voor menselijke 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 aan de 30-S ribosomale subeenheden. 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 is een breedspectrumantibioticum, werkzaam tegen een groot aantal Gram-positieve en Gram-negatieve, aerobische en anaerobische micro-organismen en *Mycoplasmata*.

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 feces 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

Bij varkens werd na behandeling via het drinkwater geen accumulatie van doxycycline in plasma. 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, watervrij
Lactosemonohydraat

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

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 30 maanden.

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

Houdbaarheid na reconstitutie in drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid na reconstitutie in melkvervanger: 4 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Zakken van 1 kg of 5 kg samengesteld uit polyethyleen/aluminium/ laminaat van polyethyleentereftalaat.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het 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

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

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

REG NL 114677

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGSVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 9 januari 2015

Datum van laatste verlenging: 19 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17 april 2020

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

Niet van toepassing

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Zak

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Doxx-Sol 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen

Doxycyclinehydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Per gram:

Doxycyclinehydraat 500 mg (overeenkomend met 433 mg doxycycline)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1 kg. (5 kg).

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund (niet-herkauwende kalveren), varken, kip (vleeskuikens, opfokmoederdieren, opfokleghennen)

6. INDICATIES**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Oraal gebruik, na oplossing in drinkwater/melkvervanger.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJDEN

Wachttijd(en):

Vlees en slachtafval:

Kalveren: 7 dagen

Varkens: 8 dagen

Kippen: 5 dagen

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

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp: : maand/jaar

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

Houdbaarheid na reconstitutie in drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid na reconstitutie in melkvervanger: 4 uur.

Na openen tot uiterlijk gebruiken.

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

Verwijdering: lees de bijsluiter.

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik

UDD

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

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

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

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

REG NL 114677

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER**Doxx-Sol 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen****1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Biovet JSC
39 Petar Rakov Str,
4550 Peshtera
Bulgarije

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Doxx-Sol 500 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater/melkvervanger voor niet-herkauwende kalveren, varkens en kippen

Doxycyclinehydraat

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycyclinehydraat 500 mg (overeenkomend met 433 mg doxycycline)

Geelachtig poeder.

Heldere oplossing na oplossen in water

4. INDICATIE

Behandeling van de volgende gespecificeerde infectieziekten van de luchtwegen en het spijsverteringsstelsel veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor doxycycline

Runderen (niet-herkauwende kalveren):

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

Varkens:

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

Kippen (vleeskuikens, opfokmoederdieren, opfokleghennen):

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

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij bekende overgevoeligheid voor tetracyclines of één van de hulpstoffen.

Niet toedienen aan dieren met ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

Niet gebruiken wanneer resistentie tegen tetracycline is waargenomen in het koppel vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie

Niet gebruiken bij herkauwende runderen.

6. BIJWERKINGEN

Net als bij alle tetracyclines kan ook bij gebruik van dit middel in zeldzame gevallen een allergische reactie en lichtgevoeligheid optreden. Als wordt vermoed dat er een bijwerking optreedt, moet de behandeling worden gestaakt.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiters worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

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).

7. DOELDIERSOORTEN

Rund (niet-herkauwende kalveren), varken, kip (vleeskuikens, opfokmoederdieren, opfokleghennen)

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

Runderen (niet-herkauwende kalveren): voor gebruik in melkvervanger 10 mg doxycyclinehyclaat (overeenkomend met 20 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen, verdeeld over tweemaal toedienen.

Varkens: voor gebruik in drinkwater 10 mg doxycyclinehyclaat (overeenkomend met 20 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht/dag, gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Kippen (vleeskuikens, opfokmoederdieren, opfokleghennen): voor gebruik in drinkwater 25 mg doxycyclinehyclaat (overeenkomend met 50 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht/dag), gedurende 3-5 opeenvolgende dagen.

Oraal toe te dienen via melkvervanger en/of drinkwater.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor toediening via het drinkwater moet de juiste dagelijkse hoeveelheid diergeneesmiddel 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:

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

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

De opname van gemedicineerd water is afhankelijk van de klinische toestand van de dieren. Teneinde een juiste dosering te verkrijgen, dient de concentratie doxycycline in het drinkwater dienovereenkomstig te 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 dient elke 24 uur ververs te worden. Het wordt aanbevolen een geconcentreerde stockoplossing te bereiden – niet meer dan 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.

Het water moet worden geroerd totdat het diergeneesmiddel volledig is opgelost.

Melkvervanger: het diergeneesmiddel moet eerst in water worden opgelost en pas daarna mag de melkpoeder worden toegevoegd. De gemedicineerde melkvervanger moet onmiddellijk worden gebruikt en dient uiterlijk na 4 uur ververs te worden.

Er dient voldoende toegang tot het watervoorzieningssysteem beschikbaar te zijn voor de te behandelen dieren om een adequate waterconsumptie te garanderen. Er dient geen andere bron van drinkwater beschikbaar te zijn tijdens de medicatieperiode. Aan het einde van de behandelingsperiode dient de watervoorziening voldoende te worden gereinigd om de opname van resterende hoeveelheden in subtherapeutische doses te voorkomen.

De oplosbaarheid van doxycycline neemt af bij een hogere pH. Daarom mag het diergeneesmiddel niet worden gebruikt in hard alkalisch water, aangezien er neerslag kan optreden, afhankelijk van de productconcentratie. Er kan zich ook vertraagde neerslag voordoen.

10. WACHTTIJDEN

Vlees en slachtafval:

Kalveren: 7 dagen

Varkens: 8 dagen

Kippen: 5 dagen

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

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op het etiket na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

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

Houdbaarheid na reconstitutie in drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid na reconstitutie in melkvervanger: 4 uur.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Er is een hoog resistentieniveau van *E. Coli*, geïsoleerd uit kippen, aan tetracyclines gedocumenteerd. In sommige EU-landen werd ook resistentie tegen tetracyclines gemeld bij respiratoire pathogenen bij varkens (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) en bij pathogenen bij kalveren (*Pasteurella* spp).

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën. Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC, kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen doxycycline verhogen en de effectiviteit van behandeling verlagen.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Aangezien het mogelijk is dat de doelpathogenen niet worden uitgeroeid, moet de medicatie daarom worden gecombineerd met goede bedrijfsvoering, bijvoorbeeld goede hygiëne, adequate ventilatie, geen overbevolking.

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

Neem de nodige maatregelen om te vermijden dat er stof wordt geproduceerd wanneer dit diergeneesmiddel in water wordt opgelost. Bij contact met de huid of ogen (zowel poeder als oplossing) of bij inhalatie van het poeder kan dit diergeneesmiddel contactdermatitis en/of overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tetracyclines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit ondoordringbare handschoenen (bv. van rubber of latex) en een geschikt stofmasker (bv. wegwerpstofmasker conform aan de Europese Standaard EN149) moeten worden gedragen bij het hanteren van diergeneesmiddel. Rook, eet en drink niet tijdens het gebruiken van het diergeneesmiddel. Indien het diergeneesmiddel in contact kwam met de ogen of de huid, was die dan overvloedig met grote hoeveelheden schoon water. Zoek onmiddellijk medische hulp in geval van blijvende irritatie. Was handen en verontreinigde huid onmiddellijk na gebruik.

Indien er na contact met het diergeneesmiddel symptomen zoals huiduitslag optreden, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Zwelling van het gezicht, lippen of ogen of moeilijkheden met ademen zijn ernstigere symptomen en vereisen dringende medische bijstand.

Dracht en lactatie:

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

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische stoffen.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen in drachtige of lacterende zeugen.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Niet gelijktijdig toedienen met voer dat met polyvalente kationen zoals Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} en Fe^{3+} bevat in overmate, omdat de vorming van doxycyclinecomplexen met deze kationen mogelijk is. Niet samen toedienen met maagzuurremmers, kaolien en ijzerpreparaten. Er wordt geadviseerd dat het interval tussen de toediening van het diergeneesmiddel en de toediening van diergeneesmiddelen die polyvalente kationen bevatten, 1-2 uur dient te zijn, omdat deze laatste de absorptie van doxycycline beperken.

Doxycycline verhoogt de werking van anticoagulanten.

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.

Als er vermoedelijke toxische reacties optreden als gevolg van een extreme overdosering, moet de medicatie worden stopgezet en moet indien nodig een passende symptomatische behandeling worden opgestart.

Onverenigbaarheden

In afwezigheid van compatibiliteitsstudies, mag dit diergeneesmiddel niet gemengd worden met andere diergeneesmiddelen.

**13. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval. Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

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

17 april 2020

15. OVERIGE INFORMATIE

REG NL 114677

KANALISATIE

UDD

Zakgrootte: 1 kg, 5 kg.

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