

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics)

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

HydroDoxx 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Huhn und Schwein

Doxycyclin (als Doxycyclinhydrochlorid)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 g enthält:

Wirkstoff(e):

Doxycyclin (als Doxycyclinhydrochlorid) 500 mg

Sonstige Bestandteile:

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform:

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser

Gelbes Pulver

4. Klinische Angaben:

4.1. Zieltierart(en):

Huhn (Broiler) und Schwein (Mastschwein)

4.2. Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Hühner (Broiler): Zur Metaphylaxe und Behandlung chronischer Atemwegserkrankungen (CRD = Chronic Respiratory Disease), hervorgerufen durch *Mycoplasma gallisepticum*, die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

Schweine (Mastschweine): Zur Metaphylaxe und Behandlung von klinischen Atemwegsinfektionen beim Schwein, die durch Doxycyclin-empfindliche *Pasteurella multocida*- Stämme hervorgerufen werden.

Die Anwendung des Produkts sollte auf einem Empfindlichkeitstest mit Bakterien basieren, die aus dem Tier isoliert worden sind. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokale (regionale, auf Betriebsebene) epidemiologische Informationen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien beruhen.

Bei Vorliegen eines Infektionsprozesses sollte sich die Anwendung des Tierarzneimittels auf ein Antibiotogramm stützen, das die Empfindlichkeit der beteiligten Bakterien belegt.

4.3. Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, anderen Tetracyclinen oder den Hilfsstoffen.

Nicht anwenden bei Tieren mit Leberfunktionsstörungen.

Nicht anwenden bei Tieren mit Nierenfunktionsstörungen.

Siehe auch Abschnitt 4.7.

4.4. Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Die Aufnahme der Medikation durch die Tiere kann sich als Folge der Krankheit verändern. Bei unzureichender Aufnahme von Trinkwasser sind die Tiere parenteral zu behandeln.

4.5. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Wegen der Variabilität (zeitlich, geographisch) der Empfindlichkeit von Bakterien gegen Doxycyclin wird eine bakterielle Probennahme und ein Antibiotogramm der Mikroorganismen von erkrankten Tieren strengstens empfohlen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Anwendung des Tierarzneimittels auf der Basis lokaler epidemiologischer Informationen (regional und auf Betriebsebene) über die Empfindlichkeit von Zielbakterien und unter Beachtung offizieller nationaler Antibiotikaleitlinien erfolgen.

Eine hohe Resistenzrate wurde bei E. coli von Hühnern dokumentiert. Deshalb sollte das Produkt zur Behandlung von Infektionen durch E. coli nur nach Anfertigung eines Antibiogramms eingesetzt werden.

Weil eine komplette Vernichtung der Zielerreger unter Umständen nicht erreicht werden kann, sollte die Therapie mit guten Managementpraktiken verbunden sein, z. B. optimaler Hygiene, sachgerechter Lüftung, Vermeidung von Überbelegung.

In oxidierten Trinkwasseranlagen ist der Einsatz zu vermeiden.

Unsachgemäße Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Doxycyclin-resistenten Bakterien erhöhen und die Effektivität einer Behandlung mit anderen Tetracyclinen wegen potentieller Kreuzresistenzen vermindern.

Das Tierarzneimittel nicht in Konzentrationen unter 0,23 g/l verwenden, wenn der pH-Wert des Trinkwassers größer oder gleich 7,5 ist, um eine Präzipitation zu vermeiden.

Dem medikierten Trinkwasser darf keine Säure zugesetzt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen sollten den Kontakt mit diesem Tierarzneimittel meiden. Beim Umgang mit diesem Tierarzneimittel oder mit der medikierten Lösung sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Während der Herstellung und Verabreichung des medikierten Trinkwassers sollten der Hautkontakt mit dem Tierarzneimittel und die Inhalation von Staubpartikeln vermieden werden. Es sollten undurchlässige Handschuhe (z. B. aus Gummi oder Latex) und eine geeignete Staubmaske (z. B. ein Einweg-Halbmasksen-Atemgerät gemäß der europäischen Norm EN 149) bei der Handhabung des Tierarzneimittels getragen werden.

Im Falle eines Kontaktes mit Augen oder Haut die betroffenen Areale sofort gründlich mit reichlich Wasser spülen. Wenn eine Irritation auftritt, einen Arzt aufsuchen. Hände und kontaminierte Haut sofort nach Umgang mit dem Tierarzneimittel waschen.

Falls Symptome wie Hautrötung nach einem Kontakt auftreten sollten, suchen Sie bitte ärztlichen Rat und zeigen Sie dem Arzt diesen Hinweis. Schwellungen des Gesichtes, der Lippen oder Augen sowie Atemschwierigkeiten sind ernsthafte Symptome, die einer sofortigen medizinischen Behandlung bedürfen.

Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel nicht rauchen, essen oder trinken.

Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um Staubbildung beim Einbringen des Pulvers ins Wasser zu verhindern.

Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel sind direkter Kontakt mit Haut und Augen zu vermeiden, um Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Kontaktdermatitiden vorzubeugen.

4.6. Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

Allergische Reaktionen und Photosensibilität.

Bei lang andauernder Anwendung kann die Magen-Darm-Flora geschädigt werden, was sich als Verdauungsstörungen äußert.

Bei Verdacht auf Nebenwirkungen sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von HydroDoxx 500 mg/g Pulver sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstraße 39 – 42, 10117 Berlin oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter o. g. Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internet-Seite <http://vet-uaw.de>).

4.7. Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Das Produkt soll nicht bei trächtigen oder laktierenden Sauen angewandt werden.

Innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Legeperiode nicht verwenden.

4.8. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Da Tetracycline bakteriostatisch wirken, sollten sie nicht mit bakterizid wirkenden Antibiotika, z.B. mit β -Laktam-Antibiotika und Aminoglykosiden, angewendet werden.

Die Resorption von Doxycyclin kann bei Vorkommen einer großen Anzahl von polyvalenten Kationen wie Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} und Fe^{3+} im Futter vermindert sein.

Nicht zusammen mit Antazida, Kaolinen und Eisenpräparaten anwenden.

Bei der Verabreichung von anderen Tierarzneimitteln, die polyvalente Kationen enthalten, sollte der Abstand zwischen den jeweiligen Einnahmen 1-2 Stunden betragen, da diese die Resorption von Tetracyclinen beeinträchtigen.

Doxycyclin verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien.

Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig; in alkalischer Lösung kommt es zu einer Ausfällung des Wirkstoffes.

Das Trinkwasser darf nicht in Metallbehältern gelagert werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Zur Verabreichung über das Trinkwasser.

Hühner (Broiler): 20 mg Doxycyclin (entspricht 40 mg HydroDoxx 500 mg/g) pro kg KGW täglich, über 3 bis 5 Tage.

Schweine (Mastschweine): 10 mg Doxycyclin (entspricht 20 mg HydroDoxx 500 mg/g) pro kg KGW täglich, über 5 Tage.

Bei der Zubereitung des medikierten Trinkwassers müssen das Körpergewicht und die aktuelle tägliche Trinkwasseraufnahme der Tiere genau berücksichtigt werden. Die Trinkwasseraufnahme kann abhängig von Faktoren wie Alter, Gesundheitszustand, Rasse und Haltungssystem variieren.

Der exakte tägliche Bedarf an HydroDoxx sollte auf der Basis der empfohlenen Dosierung, der Anzahl und des Gewichts der zu behandelnden Tiere gemäß folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{mg HydroDoxx/} \quad \text{Durchschnittliches KGW} \quad \text{der zu behandelnden Tiere}}{\text{kg KGW / Tag} \quad * \quad \text{Durchschnittliche Trinkwasseraufnahme (l) proTier}} = \text{mg HydroDoxx pro l Trinkwasser}$$

Um eine genaue Dosierung zu gewährleisten und um eine Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht der Tiere möglichst genau ermittelt werden.

Die Aufnahme des medikierten Wassers hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um die korrekte Dosierung zu erzielen, muss die Konzentration im Trinkwasser an die Trinkmenge angepasst werden.

Das Tierarzneimittel nicht in Konzentrationen unter 0,23 g/l verwenden, wenn der pH-Wert des Trinkwassers größer oder gleich 7,5 ist, um eine Präzipitation zu vermeiden.

Um eine gleichmäßige bedarfsgerechte Wasseraufnahme zu gewährleisten, ist sicherzustellen, dass das Tränkeplatzangebot bzw. der Zugang zum Wasserversorgungssystem für alle Tiere ausreichend groß ist.

Während der Behandlung sollten keine anderen Trinkwasserquellen zur Verfügung stehen.

Wenn nur Teile von Packungen verwendet werden, empfiehlt sich die Nutzung entsprechend kalibrierter Waagen. Der tägliche Arzneimittelbedarf muss dem Trinkwasser so zugefügt werden, dass die gesamte Medikation innerhalb von 24 Stunden verbraucht wird. Medikiertes Wasser muss alle 24 Stunden frisch zubereitet werden. Es wird empfohlen, eine konzentrierte Vorlösung zuzubereiten – ungefähr 100 Gramm Produkt pro Liter Trinkwasser – und diese auf therapeutische Konzentrationen zu verdünnen. Alternativ kann die konzentrierte Lösung in einem Proportional-dosierer verwendet werden.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel), falls erforderlich:

Nach Gabe von 40 mg/kg KGW an Schweine und 80 mg/kg KGW an Hühner, d.h. jeweils das vierfache der therapeutischen Dosis, über eine Behandlungsdauer von 5 Tagen wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet.

Im Fall einer Überdosierung sollte das Tierarzneimittel abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

4.11 Wartezeit(en):

| | | |
|----------|-----------------|--------|
| Schwein: | Essbare Gewebe: | 6 Tage |
| Huhn: | Essbare Gewebe: | 6 Tage |

Nicht anwenden bei Legehennen, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Beginn des Legens anwenden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

ATC vet-Code: QJ01AA02 – Doxycyclin

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika für die systemische Anwendung – Tetracycline

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Doxycyclin ist ein bakteriostatisch wirkendes Antibiotikum, das die bakterielle Proteinbiosynthese bei empfindlichen Keimen stört.

Doxycyclin ist ein semisynthetisches Tetracyclin, abgeleitet von Oxytetracyclin.

Es erzielt seine Wirkung vorwiegend durch Hemmung der Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene, indem es reversible Bindungen mit den bakteriellen ribosomalen 30S-Untereinheiten eingeht und dabei die Anbindung der Aminoacyl-tRNA (Transfer-RNA) an den mRNA-Ribosomen-Komplex blockiert, womit eine weitere Verlängerung der Peptidkette verhindert wird.

Doxycyclin ist wirksam gegen *Mycoplasma spp.* beim Huhn und *Pasteurella multocida* beim Mastschwein.

| | Breakpoints (µg/ml) | | |
|---|---------------------|-------------|---------------|
| NCCLS 2000 | Sensibel (S) | Intermediär | Resistent (R) |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| <i>Pseudomas aeruginosa</i> und andere Nicht- <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |

Die Empfindlichkeit von *Pasteurella multocida*-Stämmen gegenüber Doxycyclin, die 2004 bei Mastschweinen isoliert wurden, wurde mit Hilfe der Agar-Verdünnungsmethode untersucht. Die gefundenen MHK₉₀-Werte sind unten zusammengefasst (Quelle der Breakpoints: NCCLS 2000).

Konzentrationsbereich getestet: 0,065 – 16 µg/ml.

| | |
|-------------------|------------------------------|
| NCCLS 2000 | <i>Pasteurella multocida</i> |
| MHK ₉₀ | 0,250 |
| Breakpoints | Sensibel ≤ 4µg/ml |

MHK₉₀ von Mikroorganismen beteiligt beim "Porcine Respiratory Complex"

Es gibt mindestens zwei Mechanismen der Resistenz gegenüber Tetracyclinen:

Ein Mechanismus zeichnet sich durch eine verminderte Affinität des Ribosoms zum Tetracyclin-Mg²⁺ Komplex als Folge chromosomaler Mutationen aus. Dies ist ein riboso-

maler Schutzmechanismus, wobei die Proteinsynthese gegenüber einer Inhibition mittels eines zytoplasmatischen Proteins resistent ist (Prescott et al., 2000).

Der wichtigste Mechanismus der erworbenen Resistenzbildung wird durch ein Plasmid vermittelt, erkennbar an einer Verringerung der zellulären Akkumulation des Wirkstoffs. Dieser Abnahme liegt eine Störung des aktiven Transportsystems der Tetracycline in die Bakterienzelle zusammen mit einem erhöhten Efflux (oder Eliminierung einer aktiven Pumpe) aus der Bakterienzelle zugrunde (Prescott et al., 2000).

Die Veränderung des Transportsystems wird durch induzierbare Proteine bewirkt, deren genetischer Code sich auf Plasmiden und Transposons befindet.

Da der zugrundeliegende Wirkmechanismus aller Tetracycline gleich ist, führt erworbene Resistenz gewöhnlich zu einer vollständigen Kreuzresistenz zwischen den verschiedenen Tetracyclinen.

Resistenz gegenüber Tetracyclinen kann nicht nur eine Folge der Therapie mit Antibiotika dieser Gruppe sein, sondern wird auch durch Therapie mit anderen Antibiotika hervorgerufen, was dann zur Auslese multi-resistenter Stämme führt, die die Tetracycline als Gruppe mit einschließt.

Obwohl minimale Hemmkonzentrationen (= MHK) in der Regel für Doxycyclin niedriger ausfallen als bei Tetracyclinen der älteren Generation, sind trotzdem einmal Tetracyclin-resistente Erreger auch generell resistent gegenüber Doxycyclin (Kreuzresistenz). Sowohl Langzeitbehandlung als auch eine ungenügende Dauer der Anwendung und/oder subtherapeutische Dosierungen können die Resistenzbildung fördern und sollten daher vermieden werden.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Nach oraler Verabreichung ist die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin bei den meisten Arten größer als 70%.

Futteraufnahme kann die orale Bioverfügbarkeit von Doxycyclin beeinflussen. Bei nüchternen Tieren wird eine 10-15% höhere Bioverfügbarkeit erreicht als bei gefütterten Tieren. Aufgrund der sehr guten Lipidlöslichkeit verteilt sich Doxycyclin gut im gesamten Organismus. Es erreicht sowohl gut durchblutete als auch periphere Gewebe und Organe. Doxycyclin akkumuliert in Leber, Nieren, Knochen und im Intestinum; ein enterophepatischer Kreislauf findet statt. In der Lunge werden stets höhere Konzentrationen an Doxycyclin erreicht als im Plasma.

Therapeutische Spiegel wurden im Kammerwasser, im Myokard, in den Fortpflanzungsorganen, im Gehirn und in der Milchdrüse festgestellt. Die Plasmaproteinbindung beträgt 90-92 %.

40% des Wirkstoffs werden verstoffwechselt und überwiegend über die Fäzes (über Galle und Gastrointestinaltrakt), meist als mikrobiologisch inaktive Konjugate, ausgeschieden.

HÜHNER:

Nach oraler Gabe wird Doxycyclin rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (C_{max}) nach ca. 1,5 h erreicht werden. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 75%. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Futter im Gastrointestinaltrakt ist die Resorption herabgesetzt, die Bioverfügbarkeit liegt dann bei ca. 60% und die Zeit zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel ist signifikant verlängert (T_{max}) auf 3,3 h.

MASTSCHWEINE:

Die Behandlung mit der empfohlenen Dosierung führte zu maximalen Plasmakonzentrationen im steady state (C_{max-ss}) von 0,83 µg/ml (sd = 0,29), minimalen Plasmakonzentrationen im steady state (C_{min-ss}) von 0,22 µg/ml (sd = 0,07), die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen waren $C_{ss} = 0,49$ µg/ml (sd = 0,14).

Nach oraler Gabe von 10 mg Doxycyclin /kg KGW lag die Bioverfügbarkeit beim Schwein bei $24,8 \pm 4,6\%$. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) lag bei 4,6 h; als Plasmaclearance wurde als 0,15 l/h.kg ermittelt, das scheinbare Verteilungsvolumen lag bei 0,89 l/kg.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 36 Monate

Haltbarkeit nach Auflösen im Trinkwasser gemäß Anweisung: 24 Stunden

Nach dem erstmaligen Öffnen des Behältnisses ist der nicht verbrauchte Rest zu werfen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit der Primärverpackung:

1 kg oder 400 g Polyethylen/Aluminium/Polyethylenterephthalat-Laminat Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle:

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. Zulassungsinhaber:

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Belgien

8. Zulassungsnummer:

401163.00.00

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:

...

10. Stand der Information

...

11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung

Nicht zutreffend.

12. **Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig.