

Anlage A

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

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Beladox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 g Pulver enthält:

Wirkstoff(e):

Doxycyclin 500,0 mg
(entsprechend Doxycyclinhyclat 580,0 mg)

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser.

Gelbliches Pulver.

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Schwein (Mastschweine), Huhn (Broiler, Broiler-Elterntiere) und Pute (Masttiere, Elterntiere).

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Schweine (Mastschweine): Behandlung von klinischen Atemwegsinfektionen, die durch Doxycyclin-empfindliche *Mycoplasma hyopneumoniae* und *Pasteurella multocida*-Stämme hervorgerufen werden.

Hühner (Broiler, Broiler-Elterntiere) und Puten (Masttiere, Elterntiere): Behandlung von klinischen Atemwegsinfektionen in Verbindung mit Doxycyclin-empfindlichen *Mycoplasma gallisepticum*.

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht bei Überempfindlichkeit gegenüber Doxycyclin oder einem der sonstigen Bestandteile anwenden.

Nicht bei Tieren mit Leberfunktionsstörungen anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Die Aufnahme des Medikaments kann aufgrund der Erkrankung unzureichend sein. Bei nicht ausreichender Aufnahme von mediziertem Trinkwasser sollten die Tiere parenteral behandelt werden.

Unterdosierung und/oder ungenügende Behandlungsdauer gelten als Resistenz fördernd und sollten vermieden werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Eine unsachgemäße Anwendung des Tierarzneimittels kann wegen des Potenzials zur Kreuzresistenz die Prävalenz Tetracyclin-resistenter Bakterien erhöhen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf Basis einer Empfindlichkeitsprüfung von Erregern, die von erkrankten Tieren isoliert wurden, erfolgen.

Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie durch lokale (regionale, innerbetriebliche) epidemiologische Erkenntnisse zur Empfindlichkeit der Zielbakterien gestützt sein.

Bei Saugferkeln wurde die Sicherheit des Tierarzneimittels nicht untersucht.

Die Anwendung in oxidierten Trinkwasseranlagen ist zu vermeiden.

Wegen des Potentials zur Kreuzresistenz nicht anwenden, wenn Resistenzen gegenüber Tetracyclinen in der Herde nachgewiesen wurden.

Aufgrund der Variabilität (zeitlich, regional) der Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Doxycyclin wird eine bakteriologische Probennahme sowie die Erstellung eines Antibiogramms empfohlen.

Bei *E. coli*-Isolaten von Hühnern wurde eine hohe Resistenzrate gegenüber Tetracyclinen festgestellt. Daher sollte das Tierarzneimittel zur Behandlung von *E.coli*-Infektionen erst nach Überprüfung der Erregerempfindlichkeit eingesetzt werden.

Da die Eradikation des Erregers möglicherweise nicht gelingt, sollte die Medikation mit einem guten Betriebsmanagement verbunden sein, dazu gehören gute Hygiene, sorgfältige Belüftung und Vermeidung von Überbelegung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Während der Herstellung und Verabreichung des medikierten Trinkwassers ist der direkte Kontakt von Haut, Augen und Schleimhäuten mit dem Tierarzneimittel, sowie die Inhalation von Staubpartikeln zu vermeiden.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Tragen Sie bei der Herstellung oder Verabreichung des medikierten Trinkwassers eine persönliche Schutzausrüstung bestehend aus Schutzhandschuhen (z. B. aus Gummi oder Latex), Schutzbrille und geeigneter Staubmaske (entweder eine Einweg-Atemhalbmaste entsprechend europäischer Norm EN 149 oder eine Mehrweg-Atemmaske der europäischen Norm EN 140 mit einem Filter EN 143). Nach Hautkontakt die betroffenen Bereiche sofort gründlich mit Wasser reinigen. Im Falle eines versehentlichen Kontakts mit den Augen spülen Sie diese mit reichlich Wasser aus. Während der Handhabung des Tierarzneimittels nicht rauchen, essen oder trinken.

Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Schwellungen im Gesichtsbereich, der Lippen, der Augen oder Atembeschwerden sind schwerwiegende Symptome, die das unmittelbare Aufsuchen eines Arztes erfordern.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

Es können in seltenen Fällen allergische Reaktionen und Photosensibilität auftreten. Bei Verdacht auf eine Nebenwirkung sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Beladox sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 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 Internetseite <http://www.vet-uaw.de>).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

In Laborversuchen mit Ratten und Kaninchen konnten keine teratogenen, foetotoxischen oder maternotoxischen Wirkungen nachgewiesen werden.

Die Sicherheit des Tierarzneimittels wurde nicht bei trächtigen oder laktierenden Sauen nachgewiesen. Von der Anwendung während der Trächtigkeit oder Laktation wird abgeraten.

Nicht anwenden bei Legetieren und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Legeperiode.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Nicht gleichzeitig mit Futter verabreichen, das hohe Zusätze von polyvalenten Kationen wie Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} und Fe^{3+} enthält, da eine Komplexbildung von Doxycyclin mit diesen Kationen möglich ist.

Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, sollten im Abstand von 1-2 Stunden verabreicht werden, da sie die Resorption von Tetracyclinen hemmen.

Nicht zusammen mit Antazida, Kaolin oder Eisenzubereitungen verabreichen.

Da Tetracycline bakteriostatische Antibiotika sind, nicht zusammen mit bakterizid wirkenden Antibiotika wie Beta-Laktamen verabreichen.

Doxycyclin verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Zum Eingeben über das Trinkwasser.

Bei *Schweinen* und *Hühnern* 23,1 mg Doxycyclinhyclat pro kg Körpergewicht täglich (entsprechend 40,0 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht), verabreicht im Trinkwasser an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Bei *Puten* 28,8 mg Doxycyclinhyclat pro kg Körpergewicht täglich (entsprechend 50,0 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht), verabreicht im Trinkwasser an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Basierend auf der empfohlenen Dosierung, der Anzahl und dem Gewicht der zu behandelnden Tiere sollte die genaue tägliche Menge des Tierarzneimittels nach folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{mg Beladox/ kg KGW / Tag} \times \text{Mittleres KGW (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Mittlere tägliche Trinkwasseraufnahme (l) / Tier}} = \text{mg Beladox pro l Trinkwasser}$$

Um die korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich ermittelt werden. Die Aufnahme des medikierten Trinkwassers hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um die korrekte Dosierung zu erreichen, muss die Konzentration von Doxycyclin im Trinkwasser entsprechend angepasst werden.

Bei Verwendung von Teilmengen einer Verpackung wird die Verwendung einer geeigneten geeichten Waage empfohlen. Die Tagesdosis ist dem Trinkwasser so beizufügen, dass die gesamte Menge des Tierarzneimittels innerhalb von 24 Stunden verbraucht wird. Es wird empfohlen, eine konzentrierte Vorlösung herzustellen, die anschließend auf die therapeutische Konzentration verdünnt wird. Alternativ kann die konzentrierte Lösung in einem Proportionaldosierer zur Trinkwassermedikation verwendet werden.

Mediziertes Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch hergestellt werden. Das medizierte Trinkwasser sollte während der Behandlungsperiode die einzige dem Tier zur Verfügung stehende Trinkwasserquelle sein. Das medizierte Trinkwasser sollte nicht in einem Behälter aus Metall hergestellt oder gelagert werden. Die maximale Löslichkeit des Produktes in Wasser beträgt 72 g/l. Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig. Es fällt in alkalischer Lösung aus.

- 4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel), falls erforderlich:
 Während der Verträglichkeitsstudien wurden selbst bei fünffacher Überdosierung und Verdoppelung der empfohlenen Anwendungsdauer bei keiner Zieltierart Nebenwirkungen beobachtet. Bei Verdacht auf Vergiftungserscheinungen infolge extremer Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen und, falls notwendig, eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

4.11 Wartezeit(en):

<i>Schweine:</i>	Essbare Gewebe	4 Tage
<i>Hühner:</i>	Essbare Gewebe	5 Tage
<i>Puten:</i>	Essbare Gewebe	12 Tage

Nicht bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr bestimmt sind.

5. Pharmakologische Eigenschaften:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Tetracycline.

ATCvet Code: QJ01AA02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Doxycyclin ist ein semisynthetisches Tetracyclin-Derivat. Es wirkt durch Hemmung der Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene, in erster Linie durch Bindung an die bakteriellen ribosomalen 30S-Untereinheiten. Doxycyclin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum. Es besitzt ein breites Wirkungsspektrum, das grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe Erreger, insbesondere *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae* aus Atemwegsinfektionen bei Schweinen und *Mycoplasma gallisepticum* aus klinischen Atemwegsinfektionen bei Hühnern und Puten umfasst.

Resistenzen beruhen meist auf der Beeinflussung des aktiven Transports von Tetracyclinen in die Bakterienzelle und einem gesteigerten Ausstrom aus der Zelle oder auf ribosomalen Schutzmechanismen, die die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese verhindern. Grundsätzlich besteht eine komplette Kreuzresistenz in der Wirkstoffklasse der Tetracycline. Doxycyclin kann gegenüber bestimmten Stämmen, die aufgrund von ribosomalen Schutzmechanismen oder Effluxpumpsystemen gegen konventionelle Tetracycline resistent sind, wirksam sein.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Bei *Schweinen* wird Doxycyclin nach oraler Verabreichung in hohem Maße aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Es wird zu 93% an Plasmaproteine gebunden.

Doxycyclin verteilt sich gut im Organismus; im Fließgleichgewicht beträgt das Verteilungsvolumen (VSS) 1,2 l/kg. Doxycyclin wird kaum metabolisiert und hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden.

Als Halbwertszeit wurden 4 - 4,2 Stunden angegeben. Die Plasmakonzentration liegt im Fließgleichgewicht bei 1,0 bis 1,5 µg/ml.

Die Konzentrationen in der Lunge und der nasalen Schleimhaut sind im Fließgleichgewicht höher als im Plasma. Das Verhältnis zwischen Gewebe- und Plasmakonzentration wurde mit 1,3 für die Lunge und 3,4 für die nasalen Schleimhäute ermittelt. Die Doxycyclinkonzentrationen in der Lunge und in den nasalen Schleimhäuten überschritten den MIC₉₀ von Doxycyclin gegenüber den Zielerregern von Atemwegsinfektionen.

Bei *Hühnern* ist die Pharmakokinetik von Doxycyclin nach einmaliger oraler Verabreichung durch eine rasche und weitgehende Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt gekennzeichnet. Plasmaspitzenkonzentrationen werden in Abhängigkeit vom Alter der Tiere und ihrer Futterraufnahme innerhalb von 0,4 bis 3,3 Stunden erreicht.

Das Arzneimittel wird mit Verteilungsvolumina von annähernd 1 l/kg oder höher gut im Organismus verteilt. Es hat eine Eliminationshalbwertszeit von 4,8 bis 9,4 Stunden. Die Proteinbindung liegt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen zwischen 70 und 85%. Abhängig von Alter und Fütterung kann die Bioverfügbarkeit bei Hühnern zwischen 41 und 73 % variieren. Futter im Gastrointestinaltrakt verringert die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin im Vergleich zur Verabreichung an nüchterne Tiere. Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen über den gesamten Behandlungszeitraum wurden mit $1,86 \pm 0,71$ µg/ml angegeben.

Bei *Puten* ist die Pharmakokinetik von Doxycyclin nach einmaliger oraler Verabreichung durch eine rasche und weitgehende Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt gekennzeichnet, wobei in Abhängigkeit vom Alter und der Futterraufnahme Plasmaspitzenkonzentrationen innerhalb von 1,5 bis 7,5 Stunden erreicht werden. Das Arzneimittel wird mit Verteilungsvolumina von annähernd 1 l/kg oder höher gut im Organismus verteilt und hat eine Eliminationshalbwertszeit von 7,9 bis 10,8 Stunden. Die Proteinbindung liegt bei therapeutischen Plasmakonzentrationen zwischen 70 und 85%. Abhängig von Alter und Fütterung kann die Bioverfügbarkeit zwischen 25 und 64% variieren. Futter im Verdauungstrakt verringert die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin im Vergleich zur Verabreichung an nüchterne Tiere. Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen über den gesamten Behandlungszeitraum wurden mit $2,24 \pm 1,02$ µg/ml angegeben.

Für Huhn und Pute ergaben die PK/PD-Analysen $fAUC/MIC_{90}$ Werte von über 24 Stunden, so dass die Anforderungen an Tetracycline erfüllt waren.

6. Pharmazeutische Angaben:

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Citronensäure, wasserfrei

Lactose-Monohydrat

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten:

Doxycyclin kann unlösliche Komplexe mit bivalenten Ionen bilden, insbesondere mit Eisen, Kalzium, Zink oder Magnesium.

Nicht mit anderen Tierarzneimitteln mischen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 18 Monate

Haltbarkeit nach erstmaligen Öffnen des Behältnisses: 3 Monate

Haltbarkeit nach Verdünnen gemäß den Anweisungen: 24 Stunden

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Die verschweißten Beutel sind aus Polyester, Aluminium und einem Polyethylenkomplex hergestellt.

Packungsgrößen:

200 g

1 kg

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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:

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.

Polígono Industrial La Borda,
Mas Pujades, 11-12
08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)
SPANIEN

8. **Zulassungsnummer:**

401567.00.00

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

Datum der Erstzulassung: 22.11.2012

Datum der letzten Verlängerung: 04.10.2017

10. **Stand der Information:**

.....

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

Nicht zutreffend.

12. **Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht:**

Verschreibungspflichtig.