

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

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Doxylin 433 mg/g, Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner und Puten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclin:	433,3 mg
(als Doxycyclinhyclat	500,0 mg)

Sonstige Bestandteile:

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

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser.

Gelbes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

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

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Behandlung von Atemwegserkrankungen im Zusammenhang mit Doxycyclin-empfindlichen *Mycoplasma gallisepticum*.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Aufgrund des möglichen Auftretens einer Kreuzresistenz nicht anwenden, wenn in der Herde eine Resistenz gegenüber Tetracyclin festgestellt worden ist.

Nicht anwenden bei Tieren mit Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Aufgrund einer Erkrankung kann die Aufnahme des Tierarzneimittels bei den Tieren verändert sein. Bei unzureichender Trinkwasseraufnahme sollten die Tiere parenteral behandelt werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Aufgrund von Unterschieden in der Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Doxycyclin (zeitlich, geografisch) wird dringend empfohlen, von erkrankten Tieren in dem landwirtschaftlichen Betrieb bakteriologische Proben zu nehmen und die Empfindlichkeit der Mikroorganismen zu testen.

Eine von den Vorgaben in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Doxycyclin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit einer Behandlung mit Tetracyclin infolge möglicher Kreuzresistenzen verringern.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte die amtlichen und die örtlichen Vorschriften über den Einsatz von Antibiotika berücksichtigen.

Die Verabreichung in korrodierten Tränkevorrichtungen ist zu vermeiden. Da möglicherweise keine Eradikation des Zielerregers erreicht wird, sollte die Behandlung mit guten Managementpraktiken kombiniert werden, z. B. gute Hygiene, angemessene Belüftung, keine Überbelegung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Der direkte Kontakt mit Haut, Augen und Schleimhäuten, sowie die Inhalation von Staubpartikeln sind während des Mischens und der Verabreichung des Tierarzneimittels zu vermeiden.

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

Beim Herstellen oder beim Verabreichen der Lösung sind Schutzhandschuhe (z. B. aus Kunststoff oder Latex), Schutzbrille und eine geeignete Staubmaske (z. B. ein der Europäischen Norm EN149 entsprechender Halbmasken-Atemschutz zur Einmalverwendung oder ein der Europäischen Norm EN140 entsprechender Atemschutz mit einem Filter nach der EN143) zu verwenden. Betroffene Hautstellen waschen, wenn das medikierte Trinkwasser während der Handhabung mit der Haut in Berührung gekommen ist. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen gründlich mit reichlich frischem Wasser spülen. Während der Handhabung des Tierarzneimittels nicht rauchen, trinken oder essen.

Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Entzündungen des Gesichtes, der Lippen oder Augen oder Atembeschwerden sind sehr ernsthafte Symptome, die eine sofortige medizinische Behandlung erfordern.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Wie bei allen Tetracyclinen können in seltenen Fällen (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren) allergische Reaktionen und Photosensitivität auftreten. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Doxylin 433 mg/g 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

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht gleichzeitig mit Futtermitteln verabreichen, die hohe Mengen polyvalenter Kationen wie z. B. Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} und Fe^{3+} enthalten, weil es zur Komplexbildung zwischen Doxycyclin und diesen Kationen kommen kann. Nicht zusammen mit Antazida, Kaolin und Eisenpräparaten verabreichen. Da Tetracycline bakteriostatisch wirken, nicht zusammen mit bakterizid wirkenden Antibiotika wie Beta-Laktamen verabreichen. Bei der Verabreichung von Präparaten, 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 Antikoagulanzen.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Eingeben über das Trinkwasser.

Dosierung:

Hühner:

20 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht pro Tag (entspricht 46 mg Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht) zur Verabreichung über das Trinkwasser an fünf aufeinanderfolgenden Tagen.

Puten:

25 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht pro Tag (entspricht 58 mg Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht) zur Verabreichung über das Trinkwasser an fünf aufeinanderfolgenden Tagen.

Art der Anwendung:

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

$$\frac{\text{.... mg Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht pro Tag} \times \text{durchschnittliches Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{durchschnittlicher täglicher Wasserverbrauch (Liter pro Tier)}} = \text{.... mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser}$$

Zur Sicherstellung einer korrekten Dosierung und zur Vermeidung einer Unterdosierung sollte das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich ermittelt werden. Die Aufnahme von medikiertem Wasser hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um die korrekte Dosierung zu erreichen, muss die Konzentration im Trinkwasser gegebenenfalls angepasst werden. Beim Gebrauch von Teilpackungen wird die Benutzung einer entsprechend kalibrierten Waage empfohlen. Die dem Trinkwasser zuzugebende Tagesdosis ist so zu bemessen, dass das Tierarzneimittel innerhalb von 24 Stunden vollständig aufgenommen wird. Medikiertes Trinkwasser ist alle 24 Stunden frisch zuzubereiten. Es wird empfohlen, eine konzentrierte Vorlösung mit maximal 100 Gramm des Tierarzneimittels pro Liter Trinkwasser herzustellen und diese Lösung bei Bedarf weiter auf therapeutische Konzentrationen zu verdünnen. Alternativ kann die konzentrierte Lösung in einem Dosiersystem zur Trinkwassermedikation verwendet werden.

Es sollte darauf geachtet werden, dass alle zur Behandlung bestimmten Tiere freien Zugang zur Tränkeanlage haben. Nach Abschluss der Behandlung sollte die Tränkeanlage entsprechend gereinigt werden, um die Aufnahme von Restmengen in subtherapeutischen Dosen zu vermeiden. Während der Behandlungsphase sollte das medikierte Wasser die einzige Trinkwasserquelle sein. Das medikierte Trinkwasser darf nicht in einem Metallbehältnis hergestellt oder aufbewahrt werden. Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig und es fällt aus, wenn es in eine alkalische Lösung gemischt wird. Damit sichergestellt ist, dass sich das Tierarzneimittel in jeder Wasserqualität vollständig und dauerhaft auflöst, ist eine Mindestkonzentration erforderlich. Die Mindestkonzentration im Trinkwasser beträgt 200 mg Tierarzneimittel pro Liter. Tiere, die eine niedrigere Konzentration benötigen, sollten nicht mit dem Tierarzneimittel behandelt werden.

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

In Verträglichkeitsstudien an den Zieltieren wurden nach Gabe des Fünffachen der therapeutischen Dosis über die doppelte empfohlene Behandlungsdauer bei keiner Zielart unerwünschte Nebenwirkungen festgestellt.

Sollten aufgrund einer extremen Überdosierung Anzeichen einer Vergiftung auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und, falls erforderlich, eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

4.11 Wartezeit

Essbare Gewebe:

Hühner: 5 Tage.

Puten: 12 Tage.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotikum zur systemischen Anwendung, Tetracycline.

ATCvet-Code: QJ01AA02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Doxycyclin ist ein halbsynthetisches Tetracyclinderivat. Seine Wirkungsweise beruht auf der Hemmung der Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene, indem es vorwiegend

an die ribosomalen 30S-Untereinheiten von Bakterien bindet. Doxycyclin ist ein Breitbandantibiotikum. Es besitzt ein breites Wirkspektrum, das grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe Erreger, insbesondere *Mycoplasma gallisepticum*, umfasst, die bei Hühnern und Puten mit Atemwegsinfektionen einhergehen. Die MHK_{90} von Doxycyclin gegen in Frankreich, Deutschland und Ungarn isolierte *M. gallisepticum*-Stämme (2003-2009) wurde mit 0,5 µg/ml angegeben.

Die Resistenzrate von *M. gallisepticum*-Isolaten gegen Doxycyclin ist niedrig (0-6 %). Es sind vier erworbene Resistenzmechanismen gegen Tetracycline bei Mikroorganismen beschrieben worden: Verringerung der zellulären Akkumulation von Tetracyclinen (verringerte Permeabilität der Bakterienzellwand und aktiver Efflux), Proteinschutz des bakteriellen Ribosoms, enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums und rRNA-Mutationen (wodurch die Tetracyclinbindung an das Ribosom verhindert wird). Eine Tetracyclinresistenz wird in der Regel über Plasmide oder andere mobile Elemente (z. B. konjugative Transposons) erworben. Eine Kreuzresistenz zwischen den Tetracyclinen ist ebenfalls beschrieben. Weil Doxycyclin (im Vergleich zu Tetracyclin) eine größere Lipidlöslichkeit aufweist und daher besser durch die Zellmembran hindurch gelangen kann, behält es einen bestimmten Grad an Wirksamkeit gegen Mikroorganismen mit erworbener Tetracyclinresistenz bei.

Nach CLSI-Festlegungen gelten Organismen (außer Streptokokken) mit MHK -Werten ≤ 4 µg/ml als Doxycyclin-empfindlich, bei 8 µg/ml gelten sie als intermediär Doxycyclin-empfindlich, und bei MHK -Werten ≥ 16 µg/ml gelten sie als Doxycyclin-resistent.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Doxycyclin wird im Allgemeinen relativ schnell und umfassend aus dem Magendarmtrakt resorbiert, im Organismus gut verteilt, in unerheblichem Ausmaß metabolisiert und hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden.

Die Pharmakokinetik von Doxycyclin nach einmaliger oraler Verabreichung an Hühner und Puten ist durch eine relativ schnelle und weitgehende Resorption aus dem Magendarmtrakt gekennzeichnet, sodass Spitzenkonzentrationen im Plasma bei Hühnern nach 0,4 bis 3,3 Stunden und bei Puten nach 1,5 bis 7,5 Stunden erreicht werden, abhängig von Alter und Vorhandensein von Futter. Der Wirkstoff wird im Organismus gut verteilt, wobei die V_d -Werte nahe oder größer 1 liegen. Die Eliminationshalbwertszeit bei Hühnern (4,8 bis 9,4 Stunden) ist kürzer als bei Puten (7,9 bis 10,8 Stunden). Die Proteinbindung zum Zeitpunkt therapeutischer Plasmakonzentrationen liegt im Bereich von 70-85%. Die Bioverfügbarkeit liegt alters- und fütterungsabhängig bei Hühnern zwischen 41% und 73% und bei Puten zwischen 25% und 64%. Das Vorhandensein von Futter im Magendarmtrakt verringert die Bioverfügbarkeit im Vergleich zum nüchternen

Zustand.

Nach kontinuierlicher Gabe des Tierarzneimittels im Trinkwasser in Dosierungen von 20 mg Doxycyclin/kg (Hühner) und 25 mg Doxycyclin/kg (Puten) über 5 Tage wurden die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg bei Hühnern mit $1,86 \pm 0,71$ µg/ml und bei Puten mit $2,24 \pm 1,02$ µg/ml angegeben. Bei beiden Geflügelspezies ergab die PK/PD-Analyse von $fAUC/MHK_{90}$ -Daten über 24 Stunden Werte, welche die Voraussetzungen für die Anwendung von Tetracyclinen erfüllen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Citronensäure

Laktose-Monohydrat

6.2 Wesentliche 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:

- Securitainer: 3 Jahre
- Eimer: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: 3 Monate.

Haltbarkeit nach Auflösen im Trinkwasser: 24 Stunden.

6.4. Besondere Lagerungshinweise

Unter 25°C lagern.

Im fest verschlossenen Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das medikierte Trinkwasser sollte vor Licht geschützt werden.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

- Securitainer: Weißes Polypropylenbehältnis mit einem Deckel aus Polyethylen niedriger Dichte.

Der Securitainer enthält 1 kg Produkt.

- Eimer: Weißes Polypropylenbehältnis mit Polypropylendeckel.

Der Eimer enthält 1, 2,5 oder 5 kg Produkt.

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

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Niederlande
research@dopharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

402122.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 29.04.2015

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

11. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig