

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

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

#### **1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS**

DOXINYL, 500 mg/g Pulver zur Anwendung im Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten (AT, CZ, DE, ES, FR PL, PT, RO, SK)

LIVIDOXX, 500 mg/g Pulver zur Anwendung im Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten (EL, HU, IT)

#### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ein Gramm enthält:

##### **Wirkstoff:**

Doxycyclin 500 mg  
(entspricht 577 mg Doxycyclinhyclat)

##### **Sonstige(r) Bestandteil(e):**

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

#### **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Anwendung im Trinkwasser.  
Gelbes Pulver.

#### **4. KLINISCHE ANGABEN**

##### **4.1 Zieltierart(en)**

Schwein (Mastschwein), Huhn (Broiler und Zuchthuhn) und Pute (Mastpute und Zuchtpute).

##### **4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)**

Schwein: Behandlung von Atemwegsinfektionen verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae* und *Pasteurella multocida*, welche gegenüber Doxycyclin empfindlich sind.

Huhn und Pute: Behandlung von Atemwegsinfektionen, an welchen Doxycyclin-empfindliche Stämme von *Mycoplasma gallisepticum* beteiligt sind.

##### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Nicht anwenden, wenn in der Herde/dem Bestand eine Tetracyclinresistenz festgestellt wurde aufgrund einer möglichen Kreuzresistenz.

Nicht bei Tieren mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen anwenden.

##### **4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart**

Die Aufnahme des Tierarzneimittels kann bei den Tieren krankheitsbedingt 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

Bei Anwendung des Tierarzneimittels sind die offiziellen, nationalen und regionalen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung des Zielerregers bzw. der Zielerreger beruhen. Ist dies nicht möglich, sollte die Therapie auf epidemiologischen Informationen und Kenntnissen zur Empfindlichkeit der Zielbakterien auf Betriebsebene oder lokaler bzw. regionaler Ebene beruhen.

Eine von den Anweisungen in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Verbreitung Doxycyclin-resistenter Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Tetracyclinen reduzieren aufgrund möglicher Kreuzresistenzen.

Aufgrund der Variabilität (zeitlich, geographisch) bei der Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber Doxycyclin werden bakteriologische Probenahmen und Empfindlichkeitsprüfungen von Mikroorganismen, die aus erkrankten Tieren isoliert wurden, dringend empfohlen.

Resistenzen gegenüber Tetracyclinen wurden auch bei Atemwegspathogenen von Schweinen (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*) in einigen EU-Ländern berichtet.

Da die Ausmerzungen der Zielerreger möglicherweise nicht erreicht wird, sollte die Anwendung des Tierarzneimittels mit einem guten Betriebsmanagement, d. h. guter Hygiene, geeigneter Belüftung, keiner erhöhten Besatzdichte, einhergehen.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

- Dieses Tierarzneimittel kann Kontaktdermatitis und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen, wenn es mit der Haut oder den Augen (Pulver und Lösung) in Kontakt kommt oder das Pulver eingeatmet wird.
- Es sind Maßnahmen zu ergreifen, um eine Staubeentwicklung beim Einbringen des Produkts in Wasser zu vermeiden. Der direkte Kontakt mit Haut und Augen beim Umgang mit dem Produkt ist zu vermeiden, um eine Sensibilisierung und Kontaktdermatitis zu vermeiden.
- Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Während der Zubereitung und Verabreichung des medikierten Trinkwassers, sollten Hautkontakt mit dem Arzneimittel und das Einatmen von Staubpartikeln vermieden werden. Bei der Anwendung des Arzneimittels sind undurchlässige Handschuhe (z. B. aus Gummi oder Latex) und eine angemessene Staubmaske (z. B. eine Atemschutz-Halbmaske für den Einmalgebrauch entsprechend der Europäischen Norm EN149 oder eine wiederverwendbare Atemschutzmaske gemäß Europäischer Norm EN140 mit einem Filter gemäß EN143) zu tragen.
- Bei Augen- oder Hautkontakt ist der betroffene Bereich mit reichlich sauberem Wasser zu spülen. Bei auftretender Reizung ist ärztlicher Rat einzuholen.
- Nach der Handhabung des Produkts sind Hände und verunreinigte Hautstellen sofort zu waschen. Sollten nach der Exposition Symptome wie Hautausschlag auftreten, muss ärztlicher Rat eingeholt und diese Warnung dem Arzt gezeigt werden. Schwellungen im Gesicht, an Lippen oder Augen sowie Atembeschwerden sind schwerwiegendere Symptome und benötigen dringend ärztlicher Hilfe.

## 4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In seltenen Fällen können Tetracycline Lichtempfindlichkeit und allergische Reaktionen hervorrufen. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen 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 DOXINYL, 500 mg/g Pulver zur Anwendung im Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten 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://vet-uaw.de>).

#### 4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Doxycyclin besitzt eine geringe Affinität für die Bildung von Komplexen mit Calcium, und Studien haben gezeigt, dass Doxycyclin kaum die Skelettbildung beeinflusst.

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit oder Laktation bei Sauen ist nicht belegt. Die Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation wird nicht empfohlen.

Nicht anwenden bei legenden Tieren und innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn.

#### 4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht gleichzeitig mit Futter verabreichen, das größere Mengen an mehrwertigen Kationen wie  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  und  $\text{Fe}^{3+}$  enthält, da Doxycyclin mit diesen Kationen Komplexe bilden kann.

Bei der Verabreichung anderer Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, wird ein Zeitintervall von 1 bis 2 Stunden zwischen den jeweiligen Einnahmen empfohlen, da diese die Resorption von Tetracyclin einschränken.

Nicht zusammen mit Antazida, Kaolin und Eisenpräparaten verabreichen. Nicht zusammen mit bakterizid wirkenden Antibiotika wie  $\beta$ -Laktamen verabreichen, da Tetracycline bakteriostatisch wirkende Antibiotika sind.

Doxycyclin verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien.

#### 4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Anwendung über das Trinkwasser.

##### Dosierung:

##### Bei Schweinen und Hühnern

20 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht täglich (entspricht 40 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht) verabreicht im Trinkwasser an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

##### Bei Puten

25 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht täglich (entspricht 50 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht) verabreicht im Trinkwasser an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

##### Verabreichung:

Anhand der empfohlenen Dosierung sowie der Anzahl und dem Körpergewicht der zu behandelnden Tiere sollte die genaue Tagesmenge des Tierarzneimittels gemäß der folgenden Formel berechnet werden:

$$\frac{\dots \text{ mg Tierarzneimittel}}{\text{pro kg Körpergewicht pro Tag}} \times \frac{\text{Mittleres Körpergewicht(kg)} \times \text{Anzahl der zu behandelnden Tiere}}{\text{Mittlere tägliche Wasseraufnahme (Liter pro Tier)}} = \dots \text{ mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser}$$

Um eine richtige Dosierung sicherzustellen, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Die Aufnahme des Tierarzneimittels über das Trinkwasser hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um eine korrekte Dosierung zu erhalten, muss gegebenenfalls die Konzentration im Trinkwasser angepasst werden. Es wird der Gebrauch einer entsprechend kalibrierten Waage empfohlen, wenn Teilmengen einer Packung verwendet werden. Die Tagesdosis ist dem Trinkwasser so beizufügen, dass das gesamte Tierarzneimittel innerhalb von 24 Stunden aufgenommen wird. Das medikierte Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch zubereitet werden. Es wird empfohlen, zunächst eine konzentrierte Vorlösung - etwa 50 g des Tierarzneimittels pro Liter Trinkwasser - herzustellen und diese bei Bedarf weiter auf therapeutische Konzentrationen zu verdünnen. Die maximale Löslichkeit des Tierarzneimittels im Wasser beträgt 50 g/l. Alternativ kann die konzentrierte Lösung über einen Proportionaldosierer zur Trinkwassermedikation verabreicht werden.

Es ist sicherzustellen, dass alle zur Behandlung vorgesehenen Tiere freien Zugang zu den Trinkwassereinrichtungen haben. Das Trinkwassersystem sollte am Ende der Behandlung in geeigneter Weise gereinigt werden, um die Aufnahme von Restmengen in subtherapeutischen Dosen zu vermeiden. Das medikierte Trinkwasser sollte während der gesamten Behandlungsdauer die einzige Trinkwasserquelle sein. Das medikierte Trinkwasser darf nicht in einem Metallbehälter zubereitet oder gelagert werden und nicht in oxidierten Trinkwassersystemen verwendet werden. Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig und es fällt aus, wenn es mit einer alkalischen Lösung gemischt wird.

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

Während der Verträglichkeitsstudie wurden bei der fünffachen therapeutischen Dosis über die doppelte empfohlene Behandlungsdauer bei keiner der Zieltierarten unerwünschte Wirkungen beobachtet.

Falls aufgrund einer starken Überdosierung der Verdacht auf toxische Reaktionen besteht, sollte die Behandlung abgebrochen und, falls erforderlich, eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

#### **4.11 Wartezeit(en)**

Schweine:	Essbare Gewebe:	4 Tage.
Hühner:	Essbare Gewebe:	5 Tage.
Puten:	Essbare Gewebe:	12 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.  
Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline.  
ATCvet-Code: QJ01AA02.

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Doxycyclin ist ein halbsynthetisches Tetracyclinderivat und ein Breitbandantibiotikum. Es wirkt durch Hemmung der Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene, vorwiegend durch reversible Bindung an die 30S-Untereinheiten der Ribosomen von Bakterien, und blockiert die Verbindung zwischen Aminoacyl-tRNA (Transfer-RNA) und dem Komplex aus mRNA und Ribosomen. Dadurch wird die Aufnahme neuer Aminosäuren an die Peptidkette verhindert und somit die Proteinsynthese gehemmt.

Es weist ein breites Wirkspektrum gegen Gram-positive und Gram-negative, aerobe und anaerobe Krankheitserreger auf, insbesondere gegen *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae*,

welche bei Atemwegsinfektionen beim Schwein isoliert wurden, sowie gegen *Mycoplasma gallisepticum*, das mit klinischen Atemwegsinfektionen bei Hühnern und Puten assoziiert ist.

Für Doxycyclin wurden die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) in europäischen Isolaten von Zielerregern bestimmt:

Tierart	Bakterieller Erreger	Jahr der Probenahme	MHK <sub>90</sub> (µg/ml)
Hühner/Puten	<i>M. gallisepticum</i>	2003-2009	0,5
Schweine	<i>P. multocida</i>	2008-2017	0,5-2
	<i>M. hyopneumoniae</i>	2015-2016	0,312

Die Resistenzrate von Isolaten von *M. hyopneumoniae*, *P. multocida* und *M. gallisepticum* gegen Doxycyclin ist niedrig (0-6 %).

Die Resistenz ist meist auf eine Störung beim aktiven Transport der Tetracycline in die Zellen und einen erhöhten Efflux aus den Zellen zurückzuführen oder auf einen ribosomalen Schutzmechanismus, durch welchen die Proteinsynthese resistent gegen eine Hemmung wird. Grundsätzlich besteht eine vollständige Kreuzresistenz innerhalb der Klasse der Tetracycline. Doxycyclin kann gegen bestimmte Stämme wirksam sein, die aufgrund von ribosomalem Schutz- oder Effluxpumpenmechanismen gegenüber herkömmlichen Tetracyclinen resistent sind.

## 5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Doxycyclin wird im Allgemeinen recht schnell und umfangreich aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, im Organismus gut verteilt, nicht signifikant metabolisiert und hauptsächlich über den Kot ausgeschieden.

Nach oraler Verabreichung an Schweine wird Doxycyclin umfangreich aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Bindungsrate an Plasmaproteine beträgt 93 %. Es wird gut im Organismus verteilt; das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (Steady State) beträgt 1,2 l/kg. Doxycyclin wird nicht in signifikantem Maße metabolisiert und hauptsächlich mit dem Kot, überwiegend in mikrobiologisch inaktiver Form, ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit bei Schweinen wurde mit 4 bis 4,2 Stunden angegeben.

Die Plasmakonzentrationen von Doxycyclin lagen im Steady State nach wiederholter oraler Verabreichung einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht über 5 Tage zwischen 1,0 und 1,5 µg/ml. Sowohl in der Lunge als auch in der Nasenschleimhaut waren die Konzentrationen im Steady State höher als der Plasmaspiegel. Es zeigte sich, dass das Verhältnis zwischen Gewebe- und Plasmakonzentration bei 1,3 für die Lunge und 3,4 für die Nasenschleimhaut liegt. Die Konzentrationen von Doxycyclin überstiegen sowohl in der Lunge als auch in der Nasenschleimhaut die MHK<sub>90</sub> des Wirkstoffes für die Zielerreger in den Atemwegen.

Die Pharmakokinetik von Doxycyclin nach einmaliger oraler Verabreichung an Hühner und Puten ist durch eine recht schnelle und umfangreiche Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt gekennzeichnet, wobei je nach Alter und Vorhandensein von Nahrung maximale Plasmakonzentrationen nach 0,4 bis 3,3 Stunden bei Hühnern und nach 1,5 bis 7,5 Stunden bei Puten erreicht werden. Der Wirkstoff wird gut im Organismus verteilt mit  $V_d$ -Werten nahe oder über 1 und weist eine kürzere Eliminationshalbwertszeit bei Hühnern (4,8 bis 9,4 Stunden) als bei Puten (7,9 bis 10,8 Stunden) auf. Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen liegt die Proteinbindungsrate im Bereich von 70-85 %. Die Bioverfügbarkeit kann in Abhängigkeit von Alter und Fütterung zwischen 41 und 73 % bei Hühnern und 25 und 64 % bei Puten variieren. Das Vorhandensein von Nahrung im Magen-Darm-Trakt bedingt eine geringere Bioverfügbarkeit im Vergleich zum nüchternen Zustand.

Nach kontinuierlicher Verabreichung über das Trinkwasser mit Dosierungen von 20 mg Doxycyclin/kg (Hühner) und 25 mg Doxycyclin/kg (Puten) über 5 Tage wurden durchschnittliche Plasmakonzentrationen über den gesamten Behandlungszeitraum von  $1,86 \pm 0,71$  µg/ml bei Hühnern und

2,24±1,02 µg/ml bei Puten gezeigt. Bei beiden Geflügelarten ergab die PK/PD-Analyse der  $fAUC/MHK_{90}$ -Daten über 24 h Werte, die den Anforderungen für Tetracycline entsprechen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure  
Hochdisperses Siliciumdioxid

### **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: 2 Jahre  
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 12 Monate  
Haltbarkeit nach Verdünnen gemäß den Anweisungen: 24 Stunden

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25°C lagern.  
Im Originalbehältnis fest verschlossen aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

Beutel mit 3 Schichten Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyethylen niedriger Dichte

#### Packungsgrößen:

Beutel mit 100 g  
Beutel mit 200 g  
Beutel mit 400 g  
Beutel mit 500 g  
Beutel mit 1 kg  
Beutel mit 5 kg.

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**

LIVISTO Int'l, S.L.  
Av. Universitat Autònoma, 29  
08290 Cerdanyola del Vallès  
(Barcelona), Spanien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

402722.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 27/11/2020

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJ}

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

Nicht zutreffend.

**12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig.