

Anhang I

**Bezeichnung, Darreichungsform, Stärke des Arzneimittels,
Tierarten, Arten der Anwendung und Inhaber der
Genehmigung für das Inverkehrbringen / Antragsteller**

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)
	Name & Adresse				
Belgien	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycyclin hyclat 500 mg/g	Wasserlösliches Pulver	Pre-wiederkäuende Kälber, Schweine, nicht legenden Geflügel
Bulgarien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wasserlösliches Pulver	Kälber, Schweine, Geflügel
Dänemark	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wasserlösliches Pulver	Schweine
Griechenland	Dopharma B.V Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wasserlösliches Pulver	Hühner (Masthähnchen), Kälber, Schweine
Ungarn	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver für orale Lösung	Kälber, Schweine, Hühner
Litauen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver für orale Lösung	Kälber, Schweine, Geflügel

Niederlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Verabreichung im Trinkwasser	Nichtlegende Hühner
Polen	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxy-med 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wasserlösliches Pulver	Kälber, Hühner, Schweine
Portugal	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wasserlösliches Pulver	Rinder (Kälber), Schweine, Geflügel
Rumänien	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer NIEDERLANDE	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Wasserlösliches Pulver	Geflügel (nicht für die Anwendung bei Geflügel zugelassen, das Eier für den menschlichen Verzehr produziert), Kälber, Schweine

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Doxycyclin 50 % WSP und zugehörigen Bezeichnungen (*siehe Anhang I*)

1. Einleitung

Doxycyclin 50 % WSP (und zugehörige Bezeichnungen) ist ein Pulver zur Anwendung im Trinkwasser, das als Wirkstoff 500 mg/g Doxycyclinhyclat enthält. Doxycyclin ist ein halbsynthetisches Tetracyclin-Antibiotikum. Tetracycline haben ein breites Wirkungsspektrum; sie hemmen grampositive und gramnegative Bakterien, Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien und einige Protozoen.

Da die Mitgliedstaaten abweichende nationale Entscheidungen bezüglich der Zulassung von Doxycyclin 50 % WSP und zugehörigen Bezeichnungen getroffen hatten, wurde die Angelegenheit gemäß Artikel 34 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG an den CVMP verwiesen, um die Abweichungen zwischen den national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC) innerhalb der Europäischen Union zu klären.

Die wichtigsten inkongruenten Bereiche in den bestehenden SPC waren:

- Zielspezies
- Indikationen
- zu verabreichende Mengen
- Wartezeiten

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Geflügel

Zu minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden keine Daten vorgelegt, die sich spezifisch auf Isolate der Zielerreger bei Hühnern bezogen. In einer Studie zur Pharmakokinetik erhielten Masthähnchen Doxycyclin 50 % WSP über das Trinkwasser in einer Dosierung von 25 mg Doxycyclinhyclat pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag über 5 Tage. Es wurde gezeigt, dass unter diesen Bedingungen eine Plasmagleichgewichtskonzentration von 2 µg/ml nach 6 Stunden erreicht wird. In einer Untersuchung von Goren (1983¹) zur In-vitro-Sensibilität von Erregern, die zwischen 1978 und 1981 aus Geflügel isoliert wurden, war *P. multocida* zu >70 % sensibel, während die Empfindlichkeit von *E. coli* im Untersuchungszeitraum nur zwischen 4 % und 34 % schwankte. Eine Studie untersuchte die Sicherheit von Doxycyclin 50 % WSP bei Eingabe in Dosen von 0, 25 und 75 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag über 5 Tage. Dabei wurden keine Gesundheitsstörungen festgestellt.

In zwei Literaturarbeiten wurde berichtet, dass Doxycyclin bei Eingabe von 50 mg pro Liter im Trinkwasser über 3–5 Tage gegen Belastungsinfektionen mit *E. coli* (George, 1977²) sowie *E. coli* und *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³) wirksam war. In einer Studie von Goren (1988⁴) wurde bei Belastungsinfektion mit einem *E.-coli*-Stamm, dessen MHK bei 1 µg/ml lag, eine dosisabhängige

¹ Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

² George et al, Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

³ Migaki et al, Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

⁴ Goren et al, Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988)

therapeutische Wirkung nachgewiesen: Eine mittelgute bis gute Wirkung wurde bei den Gruppen festgestellt, die Doxycyclin in Dosierungen zwischen 96 und 196 mg/kg KG/Tag (mit Plasmaspiegeln zwischen 1,7 und 3,6 µg/ml) erhielten. Weiterhin wurde eine Feldstudie vorgelegt, in der die Wirksamkeit von Doxycyclin 50 % WSP bei natürlich auftretenden Ausbrüchen von *E. coli*-Infektionen in 5 Betrieben in den Niederlanden im Jahr 1998 gemäß den Standards der Guten Klinischen Praxis untersucht worden war. Es handelte sich um eine nicht kontrollierte Studie, und Geflügelställe, in denen die *E. coli*-Stämme *in vitro* nicht empfindlich gegen Doxycyclin waren, wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Die dreitägige Anwendung von Doxycyclinhyclat in einer Dosis von 25 mg/kg KG/Tag im Trinkwasser bewirkte auf allen Höfen bis auf einen eine Abnahme der Mortalität und Rückbildung der klinischen Krankheitszeichen bis zum Ende der Behandlung. In dieser Studie wurde die Bedeutung von Resistenztestungen vor der Behandlung mit Doxycyclin hervorgehoben.

Zu Infektionen mit *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* und *Clostridia spp.* wurden keine Daten vorgelegt.

Die Pharmakovigilanzdaten (Zusammenfassung der regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichte [PSUR]) zur Anwendung des Tierarzneimittels bei Hühnern in den vergangenen 5 Jahren waren im Rahmen des kürzlich durchgeführten Verfahrens gemäß Artikel 35 für alle Dosierungsstärken von Doxycyclinhyclat-haltigen wasserlöslichen Pulvern und oralen Lösungen, die zur Anwendung bei Geflügel angezeigt und zur Verabreichung mit dem Trinkwasser bestimmt sind (EMA/V/A/047), überprüft worden. Während dieses Zeitraums waren bei Hühnern keine unerwünschten Wirkungen, einschließlich des vermuteten Ausbleibens der erwarteten Wirkung, gemeldet worden.

Die Daten zum Rückstandsabbau bei Hühnerfleisch stützen eine Wartezeit für Fleisch von 5 Tagen, wenn den Hühnern 25 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag über 5 Tage verabreicht wurde.

Es wurden keine Daten zu anderen Geflügelarten als Hühnern vorgelegt.

Schweine

Aus der Literatur wurden MHK-Daten von Erregern vorgelegt, die aus dem Respirationstrakt klinisch kranker Schweine in den Niederlanden isoliert worden waren (Pijpers, 1990⁵). Die MHK-90-Werte lagen zwischen 0,03 µg/ml für *Mycoplasma hyopneumoniae* und 0,5 µg/ml für *P. multocida*. Eine Dosisfindungsstudie von Pijpers (1990b⁶) untersuchte die prophylaktische Wirkung von Doxycyclin im Futter bei Belastungsinfektion mit *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In dieser Studie waren Doxycyclin-Dosen entsprechend 16, 7,5 und 3,6 mg/kg KG/Tag bei 6/6, 5/6 bzw. 1/6 Schweinen präventiv wirksam. In der mit 16 mg Doxycyclin/kg KG/Tag behandelten Gruppe lagen die Plasmaspiegel mit 1,28–1,83 µg/ml über der MHK des Belastungsstammes (1 µg/ml). Eine Studie zu Pharmakokinetik und Rückständen zeigte, dass bei einer Dosierung von 10 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG/Tag innerhalb von 3 Tagen eine Doxycyclin-Gleichgewichtskonzentration von 0,4 µg/ml erreicht wird. Pijpers (1990) ermittelte die Gleichgewichtskonzentrationen von Doxycyclin nach Eingabe über das Futter in Dosierungen von zweimal täglich 7, 13 oder 26 mg/kg KG. Die Doxycyclin-Plasmaspiegel im Steady State lagen zwischen 0,37 und 0,89 µg/ml (bei 7 mg/kg KG), 0,7 und 1,14 µg/ml (bei 13 mg/kg KG) bzw. 1,62 und 3,18 µg/ml (bei 26 mg/kg KG). Das Projekt ARBAO-II⁷ lieferte Daten zu Antibiotikaresistenzen

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990)

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990)

⁷ The ARBAO-II study, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

im Zeitraum 2002 bis 2004 in der Europäischen Union bei Bakterien, die Infektionen bei Schweinen verursachen können. Diese Daten, die allerdings nicht vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt worden waren, zeigten Resistenzniveaus gegen Tetracycline zwischen 0 % und 46,0 % bei *Actinobacillus pleuropneumoniae* und zwischen 48,0 % und 92,0 % bei *Strep. suis*. Es wurde jedoch anerkannt, dass diese Werte nicht unmittelbar auf Doxycyclin extrapoliert werden können. In einer Studie wurde die Sicherheit von Doxycyclin 50 % WSP bei Verabreichung in Dosen von 0, 10, 50 und 150 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG/Tag über 10 Tage untersucht. Die Anwendung des bis zu Fünffachen der empfohlenen Behandlungsdosis wurde gut vertragen.

Es wurden keine klinischen Daten zur Stützung der Anwendung von Doxycyclin 50 % WSP zur Behandlung von atrophischer Rhinitis oder Bronchopneumonie vorgelegt.

Es wurden keine Daten aus Feldversuchen zur Stützung der Anwendung des Tierarzneimittels bei Schweinen vorgelegt.

Die Pharmakovigilanzdaten zur Anwendung des Tierarzneimittels bei Schweinen (Zusammenfassung der PSUR der vergangenen 5 Jahre) lagen vor. Während dieses Zeitraums waren bei Schweinen keine unerwünschten Wirkungen, einschließlich des vermuteten Ausbleibens der erwarteten Wirkung, gemeldet worden.

Die vorhandenen Daten zum Rückstandsabbau bei Schweinefleisch stützen eine Wartezeit für Fleisch von 8 Tagen, wenn den Schweinen 10 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG/Tag über 5 Tage verabreicht wurde.

Kälber

Es wurden keine MHK-Daten vorgelegt, die sich spezifisch auf Isolate der Zielerreger bei Kälbern bezogen. Eine Studie zu Pharmakokinetik und Rückständen zeigte, dass C_{max} bei einer Tagesdosis von 10 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG (Eingabe einmal täglich mit dem Milchaustauschfutter über 5 Tage) innerhalb von 2-3 Tagen erreicht wurde und im Mittel bei 2,2 bis 2,5 µg/ml lag. In einer Studie von Meijer (1993⁸) wurden unreifen Kälbern 5 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG zweimal täglich mit dem Milchaustauschfutter verabreicht; die resultierenden Plasmakonzentrationen lagen zwischen 1,0 und 2,3 µg/ml. Kremer (1988⁹) und Hartman (1993¹⁰, 1994¹¹) wiesen hohe Resistenzniveaus bei *Pasteurella spp* nach, die in den Niederlanden aus Mastkälbern isoliert worden waren. Eine Studie zeigte, dass Doxycyclinhydrochlorid 50 % in der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 5 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG über das Doppelte der empfohlenen Zeitdauer (10 Tage) gut vertragen wird. Die Anwendung der fünffachen und zehnfachen empfohlenen Behandlungsdosis wurde jedoch nicht vertragen: Die behandelten Tiere entwickelten Anorexie, Diarrhö und Zeichen des Nierenversagens und mussten eingeschläfert werden.

⁸ Meijer et al, Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hydrochloride after oral administration in calves, Vet. Quart. 15 (1) 1-5 (1993)

⁹ Kremer et al, Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298-1302 (1988)

¹⁰ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991, Tijdschr. Diergeneeskd., 118 (6), 193-195 (1993)

¹¹ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten voor dieren in Nederland in 1992, Tijdschr. Diergeneeskd., 119 (1), 17 (1994)

Aus einer Zusammenfassung von Daten aus Feldversuchen (Van Gool, 1986¹²) ergab sich, dass Ronaxan P.S. 5 % (Doxycyclinhyclat) zur Behandlung von Pneumonien durch *Mycoplasma* und *Past. haemolytica* bei Kälbern wirksam war, wenn es über das Milchaustauschfutter in einer Dosis von 10 mg/kg KG/Tag über 4–6 Tage verabreicht wurde. Die Behandlung wurde bei 98 % der mit Ronaxan behandelten Kälber (n=361) und bei 85 % bei Kälbern, die mit Referenzantibiotika behandelt worden waren (n=174), als erfolgreich angesehen. Eine Studie von Kuttler (1978¹³) zeigte, dass Doxycyclin zur Linderung der Anaplasrose bei splenektomierten mit *Anaplasma marginale* infizierten Kälbern wirksam ist.

Es wurden keine Daten aus klinischen oder Feldstudien vorgelegt, die die Anwendung des Tierarzneimittels zur Behandlung von Pleuropneumonien (*Histophilus somni*) oder Bronchopneumonien durch *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* oder *Arcanobacterium pyogenes* stützen.

Die vorhandenen Daten zum Rückstandsabbau bei Kalbfleisch stützen eine Wartezeit für Fleisch von 7 Tagen, wenn den Kälbern zweimal täglich 5 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag über 5 Tage verabreicht wurde.

Die Pharmakovigilanzdaten zur Anwendung des Tierarzneimittels bei Kälbern (Zusammenfassung der PSUR der vergangenen 5 Jahre) lagen vor. Während dieses Zeitraums waren bei Kälbern keine unerwünschten Wirkungen, einschließlich des vermuteten Ausbleibens der erwarteten Wirkung, gemeldet worden.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Nutzenbewertung

Hühner

Da keine Daten für andere Geflügelarten als Hühner vorgelegt worden waren, bestand Einigkeit darüber, dass die Angabe der Zielspezies in allen Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel zugelassen oder zur Zulassung angemeldet ist, auf „Hühner“ beschränkt werden sollte. Entsprechend dem kürzlich durchgeführten Verfahren gemäß Artikel 35 für alle Dosierungsstärken von Doxycyclinhyclat-haltigen wasserlöslichen Pulvern und oralen Lösungen, die für die Anwendung bei Geflügel angezeigt und zur Verabreichung mit dem Trinkwasser bestimmt sind (EMA/V/A/047), kann den folgenden Indikationen zugestimmt werden:

- Infektionen des Respirationstrakts durch *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* und *Bordetella avium*
- Enteritis durch *Clostridium perfringens* oder *Clostridium colinum*

Zu einigen Indikationen lagen keine Daten vor; es gab jedoch zum Zeitpunkt des Verfahrens gemäß Artikel 35 keine Hinweise auf ein Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit von Doxycyclin-Tierarzneimitteln bei Hühnern. In Ermangelung von Daten zur Stützung von Dosierungen für andere Infektionen als Colibazillose kann das harmonisierte Dosisschema von 25 mg Doxycyclinhyclat/kg KG über 3 bis 5 Tage für alle Indikationen akzeptiert werden, da es dem

¹² Gool et al, Caracteristiques pharmacocinetiques et bilan des essais cliniques pour le traitement ou la metaphylaxe des bronchopneumonies infectieuses des veaux par le roxanan, Proc. 14th World Congr. Dis. Cattle, 627-631 (1986)

¹³ Kuttler et al, Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

oberen Ende des Dosisbereichs entspricht, der in der Vergangenheit angewendet wurde, und kein Sicherheitsrisiko darstellt.

Die Daten zum Rückstandsabbau bei Hühnern stützen eine Wartezeit für Fleisch von 5 Tagen, wenn den Hühnern 25 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag über 5 Tage verabreicht wurde.

Schweine

Da Schweine in allen aktuellen SPC (außer für das Tierarzneimittel in den Niederlanden) als Zielspezies genannt werden, bestand Einigkeit darüber, dass die Zielspezies „Schweine“ in der harmonisierten Produktinformation akzeptiert werden kann. Es gab keine größeren Unstimmigkeiten zwischen den Mitgliedstaaten bei den folgenden Indikationen:

- atrophische Rhinitis durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*
- Bronchopneumonie durch *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* oder *Mycoplasma hyorhinis*
- Pleuropneumonie durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Nur begrenzte klinische Daten lagen zur Stützung der Anwendung des Tierarzneimittels zur Behandlung von Pleuropneumonien durch *A. pleuropneumoniae* vor; ferner wurden keine Daten aus klinischen oder Feldstudien zur Stützung der Anwendung von Doxycyclin zur Behandlung der atrophischen Rhinitis oder Bronchopneumonie bei Schweinen vorgelegt. Bezüglich der Dosierung 10 mg Doxycyclinhyclat/kg KG über 3 bis 5 Tage bestanden keine eindeutigen Unstimmigkeiten zwischen den Mitgliedstaaten. Zwar sprechen die vorgelegten Daten dafür, dass diese Dosis möglicherweise nicht optimal ist, und in der aktuellen Literatur gibt es Hinweise für eine Resistenzentwicklung gegen Tetracycline bei respiratorischen Erregern bei Schweinen, aber es sind keine eindeutigen Daten vorhanden, die als Basis für eine Änderung der Dosis und/oder der Indikationen dienen könnten. Aus der Zusammenfassung der PSUR-Daten ergaben sich keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit oder eine mutmaßliche fehlende erwartete Wirksamkeit für die genannte Indikation oder Anwendungsdauer.

Die Daten zum Rückstandsabbau bei Schweinen stützen eine Wartezeit für Fleisch von 8 Tagen, wenn den Schweinen 10 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag über 5 Tage verabreicht wurde.

Kälber

Kälber werden als Zielspezies in allen aktuellen SPC (außer für das Tierarzneimittel in den Niederlanden) aufgeführt. Es bestand Einigkeit darüber, dass die Angabe der Zielspezies in der harmonisierten Produktinformation als „Kälber in der Milchphase“ präzisiert werden sollte. Es gab keine Unstimmigkeiten zwischen den Mitgliedstaaten bei den folgenden Indikationen:

- Bronchopneumonie und Pleuropneumonie durch *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* oder *Mycoplasma spp.*

Aus Feldversuchen lagen einige Daten vor, die die Anwendung des Tierarzneimittels zur Behandlung von Pneumonien bei Kälbern durch *Mycoplasma* und *P. haemolytica* stützen, aber es gab keine Daten aus klinischen oder Feldversuchen zur Stützung der Anwendung des Tierarzneimittels zur Behandlung von Pleuropneumonien (*H. somni*) oder Bronchopneumonien durch *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* oder *A. pyogenes*. Aus der Zusammenfassung der PSUR-Daten ergaben sich keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit oder eine mutmaßliche fehlende erwartete Wirksamkeit für die genannte Indikation oder Anwendungsdauer. Unter Berücksichtigung sämtlicher Faktoren gab es keine ausreichenden Daten, die eine Änderung der Dosierung oder des Dosierungsschemas rechtfertigen würden.

Die Daten zum Rückstandsabbau bei Kälbern stützen eine Wartezeit bei Fleisch von 7 Tagen, wenn den Kälbern zweimal täglich 5 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG über 5 Tage verabreicht wurde.

Risikobewertung

Doxycyclin ist entsprechend den WHO-Kriterien von 2007 für die Anwendung beim Menschen als „sehr wichtiges Antibiotikum“ und für die veterinärmedizinische Anwendung als „unentbehrlich“ verzeichnet. In der Humanmedizin ist Doxycyclin die Therapie der Wahl bei der Behandlung von akuter Tracheobronchitis, akuter Bronchitis und akuter Bronchiolitis durch primäre bakterielle Infektionen (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) und bakterielle Superinfektionen (Pneumokokken, *Haemophilus spp.*). Die Übertragung von resistenten Mikroorganismen (Resistenzdeterminanten) durch Nahrungsmittel, direkt oder auch durch die Umwelt ist als Risiko der Anwendung des Arzneimittels anzusehen, obwohl die Quantifizierung der Übertragung von zoonotischen Substanzen und des horizontalen Transfers von Resistenzgenen zwischen tierischen und menschlichen Bakterien in vivo extrem schwierig ist (F. J. Angulo et al., 2004¹⁴). Zum Zeitpunkt des Verfahrens gemäß Artikel 35 für Doxycyclinhyclat-haltige wasserlösliche Pulver und orale Lösungen wurde festgestellt, dass die Resistenzrate gegen Tetracycline bei aus Hühnern isolierten *E. coli* hoch ist (De Jong et al., 2009¹⁵). Ein hohes Resistenzniveau gegen Tetracycline wurde auch bei respiratorischen Erregern des Schweins dokumentiert (ARBAO-II-Studie, 2008⁷). Eine sachgemäße Festlegung der Indikationen, aus denen der Anwender des Tierarzneimittels klare Informationen zur erwarteten Wirksamkeit entnehmen kann, sowie der geeigneten Dosierung für diese Indikationen ist notwendig, um die wirksame und sichere Anwendung des Tierarzneimittels unter Praxisbedingungen zu gewährleisten.

Die Daten zu Kälbern, die mit den Unterlagen zur Stützung der klinischen Daten vorgelegt wurden, betrafen entweder Milchkälber oder es gab in einigen Studien keine klaren Angaben zur Pansenreife. In Anbetracht der Unterschiede, die die wesentlichen pharmakokinetischen Parameter nach i.v. Gabe bei Milchkälbern im Vergleich zu wiederkäuenden Kälbern aufweisen, sowie aufgrund der Tatsache, dass es keinen eindeutigen Sicherheitsspielraum gibt, der eine Überprüfung der Tagesdosis bei Kälbern erlauben würde, sollten als Zielspezies eindeutig „Kälber in der Milchphase“ bezeichnet werden.

Da derzeit keine Veränderungen der Dosierungen für Hühner, Schweine oder Kälber vorgeschlagen werden, wird die Doxycyclin-Exposition der Umwelt nicht zunehmen. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die beantragte Anwendung des Tierarzneimittels ein Risiko für die Umwelt darstellt.

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Schadensminderung

Die Vorsichtsmaßnahmen zur Begrenzung der Resistenzentwicklung, die der CVMP bei dem Verfahren gemäß Artikel 35 empfohlen hatte, wurden in Abschnitt 4.5 der SPC aufgenommen. Diese Warnungen wurden erweitert, um der Resistenz gegen Tetracycline, die in Isolaten aus Schweinen und Kälbern festgestellt wurde, Rechnung zu tragen. Weitere Informationen zu den Resistenzmechanismen gegen Tetracycline im Allgemeinen wurden der SPC hinzugefügt.

Ein Warnhinweis zur potenziellen Bildung von Chelaten aus Doxycyclin und Kationen wurde in Abschnitt 4.8 der SPC eingefügt und soll zur Gewährleistung einer optimalen Bioverfügbarkeit in der Praxis beitragen.

¹⁴ F. J. Angulo et al., Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance, *J. Vet. Med.* 51: 374 – 379

¹⁵ De Jong et al.: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals. *J Antimicrob. Chemotherapy* 63, 733-744, 2009

Wenn Hühnern eine Dosis von 25 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG/Tag über 5 Tage, Schweinen eine Dosis von 10 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG/Tag über 5 Tage oder Kälbern eine Dosis von zweimal täglich 5 mg Doxycyclinhydrochlorid/kg KG über 5 Tage verabreicht wird, ist die Sicherheit des Konsumenten bei Wartezeiten für Fleisch von 5, 8 bzw. 7 Tagen gewährleistet.

Die Bezeichnung der Zielspezies wurde neu formuliert als „Kälber in der Milchphase“, um sicherzustellen, dass das Tierarzneimittel nur bei jungen Kälbern vor Beginn der Rumination angewendet wird.

Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz

Es stehen eindeutig nur sehr begrenzte wissenschaftliche Daten zur Verfügung, um viele der vorgeschlagenen Indikationen für die Anwendung des Tierarzneimittels zu stützen. Das Arzneimittel kann jedoch als eines mit „gut etablierter Anwendung“ betrachtet werden.

Außerdem ergeben sich aus der Pharmakovigilanz keine Hinweise auf schwerwiegende Risiken durch die Anwendung der derzeitigen Dosierungen für Hühner, Schweine oder Milchkälber; daher können diese beibehalten werden.

Angesichts der Schwachstellen in den bestehenden Daten wurden die Indikationen präzisiert und die Warnungen und Hinweise zu Antibiotikaresistenzen in der SPC verstärkt.

Die Nutzen-Risiko-Bilanz der Anwendung des Tierarzneimittels wird nach wie vor positiv beurteilt.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP betrachtete als Ziel des Verfahrens die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Der CVMP überprüfte die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen worden waren, und berücksichtigte alle vorgelegten Daten –

empfehlte der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Doxycyclin 50 % WSP und zugehörigen Bezeichnungen (*siehe Anhang I*). Die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind in Anhang III enthalten.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und Primärverpackung

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Auf nationaler Ebene auszufüllen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pro Gramm:

Wirkstoff:

Doxycyclin hyclat: 500 mg
(entspricht 433 mg Doxycyclin)

Sonstige Bestandteile

Siehe vollständige Liste der Bestandteile Absatz 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für orale Lösung.

Etwas gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltiere

Pre-wiederkäuende Kälber, Schweine, Hühner.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Für die Behandlung von Infektionen des Respirationstraktes und des Verdauungstraktes, die durch Doxycyclin-empfindliche Mikroorganismen verursacht werden.

Pre-wiederkäuende Kälber:

- Bronchopneumonitis und Pleuropneumonie, durch *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma spp.* verursacht

Schweine:

- Atrophische Rhinitis, durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica* verursacht;
- Bronchopneumonie, durch *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* und *Mycoplasma hyorhinis* verursacht;
- Pleuropneumonie, durch *Actinobacillus pleuropneumoniae* verursacht.

Hühner:

- Infektionen des Respirationstraktes, durch *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* und *Bordetella avium* verursacht;
- Enteritis, durch *Clostridium perfringens* und *Clostridium colinum* verursacht.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht bei Hypersensitivität gegen Tetracycline oder einen der sonstigen Bestandteile verabreichen.
Nicht an Tiere mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz verabreichen.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Aufgrund der Variabilität (zeitlich, geographisch) der Empfindlichkeit der Bakterien gegen Doxycyclin sind bakteriologische Probenahmen und Empfindlichkeitstest der Mikroorganismen erkrankter Tiere auf den Höfen sehr zu empfehlen.

Für E. coli Stämme, die aus Hühnern isoliert wurden, wurde eine hohe Resistenzrate gegen Tetracycline beschrieben. Aus diesem Grund sollte das Mittel nur dann zur Behandlung von Infektionen, die durch E. coli verursacht wurden, angewendet werden, nachdem Empfindlichkeitstests durchgeführt wurden. Tetracyclin-Resistenz wurde in einigen EU-Ländern auch für respiratorische Pathogene bei Schweinen (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) und für Kälberpathogene (*Pasteurella spp*) gemeldet.

Da die Möglichkeit besteht, dass die Eradikation der Zielpathogene nicht vollständig erzielt wird, sollte die Arzneimittelverabreichung mit guten Tierhaltungspraktiken kombiniert werden, z.B. gute Hygiene, angemessene Lüftung, nicht zu hohe Bestandsgrößen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender, der das Tierarzneimittel an die Tiere verabreicht

Bei der Handhabung dieses Produktes muss Kontakt mit der Haut und das Einatmen der Stäube vermieden werden, Sie riskieren Überempfindlichkeit und Hautekzeme. Tragen Sie zu diesem Zweck Schutzhandschuhe und eine Staubmaske.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Keine bekannt.

4.7 Anwendung während Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit und Laktation:

Aufgrund der Ablagerung von Doxycyclin in jungem Knochengewebe sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels während Trächtigkeit und Laktation eingeschränkt werden.

4.8 Wechselwirkung mit Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht in Verbindung mit bakteriziden Antibiotika, wie z.B. Penicilline und Cephalosporine anwenden. Tetracycline können Kationen chelatieren (z.B. Mg, Mn, Fe und Al), was zu verminderter biologischer Verfügbarkeit führen könnte.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Orale Verabreichung mit dem Milchersatz und/oder dem Trinkwasser.

Pre-wiederkäuende Kälber:	10 mg Doxycyclin hyclat /kg Körpergewicht / Tag, das entspricht 20 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht, an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen, verteilt über zwei
Verabreichungen. Schweine:	10 mg Doxycyclin hyclat /kg Körpergewicht / Tag, das entspricht 20 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht, an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen.
Hühner:	25 mg Doxycyclin hyclat /kg Körpergewicht / Tag,

das entspricht 50 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht,
an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Zur Verabreichung mit Trinkwasser sollte die genaue tägliche Dosierung auf Basis der empfohlenen Dosierung sowie Anzahl und Gewicht der zu behandelnden Tiere entsprechend der folgenden Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{mg Tierarzneimittel / kg Körpergewicht / Tag} \times \text{Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Durchschnittlicher täglicher Wasserverbrauch (Liter) pro Tier}} = \dots \text{ mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser}$$

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht möglichst akkurat ermittelt werden.

Die Aufnahme des mit Arzneimittel versetzten Wassers ist vom klinischen Zustand der Tiere abhängig. Gegebenenfalls muss die Konzentration im Trinkwasser angepasst werden, um die korrekte Dosierung zu erzielen.

Die Verwendung einer angemessenen kalibrierten Wiegeausrüstung ist zu empfehlen, wenn nur ein Teil der Packung angewendet wird. Die Tagesmenge muss dem Wasser so hinzugefügt werden, dass die gesamte Medikation innerhalb von 24 Stunden konsumiert wird. Mit Arzneimittel versetztes Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch präpariert werden. Es empfiehlt sich, eine konzentrierte Ausgangslösung zu präparieren – circa 100 Gramm Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser – und diese nach Bedarf zu therapeutischen Konzentrationen zu verdünnen. Oder aber die konzentrierte Lösung wird in einem proportionierten Wassermedikator verwendet.

Der mit Arzneimittel versetzte Milchersatz sollte sofort verbraucht werden.

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

Bei Kälbern kann nach Verabreichung einer einzelnen oder mehrfachen Dosis akute, in einigen Fällen fatale Myokarddegeneration auftreten. Da dies in den meisten Fällen infolge einer Überdosis vorkommt, ist es besonders wichtig, die Dosierung akkurat abzumessen.

4.11 Wartezeit(en)

Fleisch und Innereien:

Pre-wiederkäuende Kälber: 7 Tage

Schweine: 8 Tage

Hühner: 5 Tage

Nicht für die Anwendung bei Geflügel zugelassen, das Eier für den menschlichen Verzehr produziert.

Nicht für die Anwendung bei Vieh zugelassen, das Milch für den menschlichen Verzehr produziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielles Mittel zur systemischen Anwendung, Tetracyclin
ATCvet-Code: QJ01AA02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Doxycyclin ist ein Breitbandantibiotikum. Es inhibiert die bakterielle Proteinsynthese intrazellulär, indem es sich an die 30-S Ribosom-Untereinheiten bindet. Das stört die Bindung der Aminoacyl-tRNS an den Akzeptor auf dem mRNS Ribosom-Komplex und verhindert die Bindung von Aminosäuren an die elongierende Peptidkette.

Doxycyclin inhibiert Bakterien, Mycoplasmaen, Chlamydien, Rickettsien, und bestimmte Protozoen.

Aus der Literatur sind vier Resistenzmechanismen, die Mikroorganismen gegen Tetracycline im Allgemeinen entwickelt haben, bekannt: Verminderte Akkumulation von Tetracyclinen (verminderte Permeabilität der Bakterienwand und aktiver Efflux), Proteinschutz des bakteriellen Ribosoms, enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums und rRNS Mutationen (die verhindern, dass Tetracyclin sich an das Ribosom bindet). Tetracyclin Resistenz wird in den meisten Fällen durch Plasmiden oder andere mobile Elemente erzeugt (z.B. konjugative Transposone). Auch die Kreuzresistenz zwischen verschiedenen Tetracyclinen wurde beschrieben. Aufgrund der höheren Fettlöslichkeit und der besseren Befähigung, Zellmembranen zu passieren (im Vergleich zu Tetracyclin), behält Doxycyclin eine höhere Wirksamkeit gegen Mikroorganismen, die Resistenz gegen Tetracycline entwickelt haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Doxycyclin wird schnell und fast vollständig aus dem Darm resorbiert. Die Anwesenheit von Nahrungsresten im Darm hat keinen Einfluss auf die tatsächliche Resorption von Doxycyclin. Die Distribution von Doxycyclin und die Durchdringung des Mittels in den meisten Körpergeweben ist gut. Nach der Resorption wird Doxycyclin kaum metabolisiert. Im Gegensatz zu anderen Tetracyclinen wird Doxycyclin hauptsächlich über den Faeces ausgeschieden.

Kälber

Nach einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag während 5 Tagen wurde eine Eliminierungshalbwertszeit festgestellt, die zwischen 15 und 28 Stunden variierte. Der Doxycyclin Plasma-Wert erreichte einen Durchschnitt von 2.2 bis 2.5 µg/ml.

Schweine

Bei Schweinen wurde nach der Behandlung über das Trinkwasser keine Doxycyclin-Akkumulation im Plasma vorgefunden. Nach 3 Tagen Medikation mit einer durchschnittlichen Dosierung von 10 mg/kg wurden Durchschnittsplasmawerte von 0.44 ± 0.12 µg/ml gemessen.

Geflügel

Innerhalb von 6 Stunden nach dem Beginn der Medikation wurden Steady-State Plasmakonzentrationen von 2.05 ± 0.47 µg/ml gemessen, wobei die Variation bei einer Dosierung von 25 mg/kg über 5 Tage zwischen 1.28 und 2.18 µg/ml betrug.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Zitronensäure

Laktose

6.2 Inkompatibilitäten

Solange keine Kompatibilitätsstudien verfügbar sind, sollte das Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln kombiniert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels in der für den Verkauf bestimmten Verpackung: 36 Monate.

Haltbarkeit nach der ersten Öffnung des Behältnisses: 3 Monate.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution in Trinkwasser: 24 Stunden.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution in Milchersatz: unmittelbar verbrauchen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht kühlen oder einfrieren.
Gegen Frost schützen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Weißer Polypropylenbehälter von 1000 g, mit einem Polyethylendeckel von geringer Dichte.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel oder Abfallmaterialien gemäß den nationalen Vorschriften entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Auf nationaler Ebene auszufüllen

9. DATUM DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Auf nationaler Ebene auszufüllen

10. STAND DER INFORMATION

Auf nationaler Ebene auszufüllen

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

PP Container

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Auf nationaler Ebene auszufüllen

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Doxycyclin hyclat 500 mg/g
(entspricht 433 mg/g Doxycyclin)

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für orale Lösung.

4. PACKUNGSGRÖSSE

1 kg.

5. ZIELTIERART

Pre-wiederkäuende Kälber Schweine und Hühner

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Behandlung von Infektionen des Respirationstraktes und des Verdauungstraktes, die von Doxycyclin-empfindlichen Mikroorganismen verursacht wurden.

Pre-wiederkäuende Kälber:

- Bronchopneumonie und Pleuropneumonie, verursacht durch *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma spp.*

Schweine:

- Atrophische Rhinitis, verursacht durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie, verursacht durch *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* und *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie, verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Hühner:

- Infektionen des Respirationstraktes, verursacht durch *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* und *Bordetella avium*;
- Enteritis, verursacht durch *Clostridium perfringens* und *Clostridium colinum*.

7. ART DER ANWENDUNG

Orale Anwendung, nach Auflösung in Trinkwasser/Milchersatz.

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. Wartezeit

Fleisch und Innereien:

Pre-wiederkäuende Kälber: 7 Tage

Schweine: 8 Tage

Hühner: 5 Tage

Nicht für die Anwendung bei Geflügel zugelassen, das Eier für den menschlichen Verzehr produziert.

Nicht für die Anwendung bei Vieh zugelassen, das Milch für den menschlichen Verzehr produziert.

9. BESONDERE WARNHINWEISE

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verw. bis <<Verw. bis Monat/Jahr>>

Haltbarkeit nach der ersten Öffnung des Behältnisses: 3 Monate.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution in Trinkwasser: 24 Stunden.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution in Milchersatz: unmittelbar verbrauchen.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses:

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Nicht über 25°C lagern.

Nicht kühlen oder einfrieren

Gegen Frost schützen.

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel oder Abfallmaterialien gemäß den nationalen Anforderungen entsorgen.

13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ERFORDERLICH

Ausschließlich für die Behandlung von Tieren – verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS "AUSSER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
The Netherlands

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Auf nationaler Ebene auszufüllen

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. <<Nummer>>

PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
The Netherlands

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
The Netherlands

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Auf nationaler Ebene auszufüllen

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Wirkstoff:

Doxycyclin hyclat 500 mg/g
(entspricht 433 mg/g Doxycyclin)

Etwas gelbliches Pulver.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Behandlung von Infektionen des Respirationstraktes und des Verdauungstraktes, die von Doxycyclinempfindlichen Mikroorganismen verursacht wurden.

Pre-wiederkäuende Kälber:

- Bronchopneumonie und Pleuropneumonie, verursacht durch *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma spp.*

Schweine:

- Atrophische Rhinitis, verursacht durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronchopneumonie, verursacht durch *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* und *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuropneumonie, verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Hühner:

- Infektionen des Respirationstraktes, verursacht durch *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* und *Bordetella avium*;
- Enteritis, verursacht durch *Clostridium perfringens* und *Clostridium colinum*.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht bei Hypersensitivität für Tetracycline oder einen der sonstigen Bestandteile verabreichen.
Nicht an Tiere mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz verabreichen.

6. NEBENWIRKUNGEN

Keine Nebenwirkungen bekannt.

Falls Sie eine Nebenwirkung bei Ihrem Tier/Ihren Tieren feststellen, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt ist, teilen Sie diese Ihrem Tierarzt mit.

7. Zieltierarten

Pre-wiederkäuende Kälber, Schweine, Hühner

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Pre-wiederkäuende Kälber: 10 mg Doxycyclin hyclat /kg Körpergewicht / Tag,
das entspricht 20 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht,
an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen, verteilt über zwei Verabreichungen.

Schweine: 10 mg Doxycyclin hyclat /kg Körpergewicht / Tag,
das entspricht 20 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht,
an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Hühner: 25 mg Doxycyclin hyclat /kg Körpergewicht / Tag,
das entspricht 50 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht,
an 3-5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Orale Verabreichung mit dem Milchersatz und/oder dem Trinkwasser.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Zur Verabreichung mit Trinkwasser sollte die genaue tägliche Dosierung auf Basis der empfohlenen Dosierung sowie Anzahl und Gewicht der zu behandelnden Tiere entsprechend der folgenden Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{mg Tierarzneimittel / kg Körpergewicht / Tag} \times \text{Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Durchschnittlicher täglicher Wasserverbrauch (Liter) pro Tier}} = \dots \text{ mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser}$$

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht möglichst genau ermittelt werden.

Die Aufnahme des mit Arzneimittel versetzten Wassers ist vom klinischen Zustand der Tiere abhängig. Möglicherweise muss die Konzentration im Trinkwasser angepasst werden, um die korrekte Dosierung zu erzielen.

Die Verwendung einer angemessen kalibrierten Wiegeausrüstung ist zu empfehlen, wenn nur ein Teil der Verpackung angewendet wird. Die Tagesmenge muss dem Wasser so hinzugefügt werden, dass die gesamte Medikation innerhalb von 24 Stunden konsumiert wird. Mit Arzneimittel versetztes Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch präpariert werden. Es empfiehlt sich, eine konzentrierte Ausgangslösung zu präparieren – circa 100 Gramm Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser – und diese nach Bedarf zu therapeutischen Konzentrationen zu verdünnen. Oder aber die konzentrierte Lösung wird in einem proportionalen Wassermesurator verwendet.

Der mit Arzneimittel versetzte Milchersatz sollte sofort verbraucht werden.

10. WARTEZEIT(EN)

Fleisch und Innereien:

Pre-wiederkäuende Kälber: 7 Tage

Schweine: 8 Tage

Hühner: 5 Tage

Nicht für die Anwendung bei Geflügel zugelassen, das Eier für den menschlichen Verzehr produziert.

Nicht für die Anwendung bei Vieh zugelassen, das Milch für den menschlichen Verzehr produziert.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht kühlen oder einfrieren.

Gegen Frost schützen.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett unter „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Haltbarkeit nach der ersten Öffnung des Behältnisses: 3 Monate.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution in Trinkwasser: 24 Stunden.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution in Milchersatz: unmittelbar verbrauchen.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Aufgrund der Variabilität (zeitlich, geographisch) der Empfindlichkeit der Bakterien gegen Doxycyclin sind bakteriologische Probenahmen und Empfindlichkeitstest der Mikroorganismen erkrankter Tiere auf den Höfen sehr zu empfehlen.

Für E. coli Stämme, die aus Hühnern isoliert wurden, wurde eine hohe Resistenzrate gegen Tetracycline beschrieben. Aus diesem Grund sollte das Mittel nur dann zur Behandlung von Infektionen, die durch E. coli verursacht wurden, angewendet werden, nachdem Empfindlichkeitstests durchgeführt wurden. Tetracyclin-Resistenz wurde in einigen EU-Ländern auch für respiratorische Pathogene bei Schweinen (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) und für Kälberpathogene (*Pasteurella spp*) gemeldet.

Da die Möglichkeit besteht, dass die Eradikation der Zielpathogene nicht vollständig erzielt wird, sollte die Arzneimittelverabreichung mit guten Tierhaltungspraktiken kombiniert werden, z.B. gute Hygiene, angemessene Lüftung, nicht zu hohe Bestandsgrößen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Bei der Handhabung dieses Produktes muss Kontakt mit der Haut und das Einatmen der Stäube vermieden werden, Sie riskieren Überempfindlichkeit und Hautekzeme. Tragen Sie zu diesem Zweck Schutzhandschuhe und eine Staubmaske.

Anwendung während Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Aufgrund der Ablagerung von Doxycyclin in jungem Knochengewebe sollte die Anwendung dieses Tierarzneimittels während Trächtigkeit und Laktation eingeschränkt werden.

Wechselwirkung mit Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht in Verbindung mit bakteriziden Antibiotika, wie z.B. Penicilline und Cephalosporine anwenden. Tetracycline können Kationen chelatieren (z.B. Mg, Mn, Fe und Al), was zu verminderter biologischer Verfügbarkeit führen könnte.

Überdosis (Symptom, Verfahren im Notfall, Gegenmittel)

Bei Kälbern kann nach Verabreichung einer einzelnen oder mehrfachen Dosis akute, in einigen Fällen fatale Myokarddegeneration auftreten. Da dies in den meisten Fällen infolge einer Überdosis vorkommt, ist es besonders wichtig, die Dosierung akkurat zu messen.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER SONSTIGE BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN, UM GEFAHREN FÜR DIE UMWELT ZU VERMEIDEN

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel oder Abfallmaterialien gemäß den nationalen Vorschriften entsorgen.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Auf nationaler Ebene auszufüllen

15. WEITERE ANGABEN

Auf nationaler Ebene auszufüllen