

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärken des Tierarzneimittels, Zieltierart(en), Art der Anwendung und Zulassungsinhaber in den Mitgliedstaaten

Mitgliedsstaat/EEA	Zulassungsinhaber	Darreichungsform	Stärke	Darreichungs form	Tierart
Österreich	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Österreich	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Belgien	Eurovet N.V. Poorthoevestraat 4, 3 550 Heusen-Zolder Belgium	Soludox 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine Hühner
Tschechische Republic	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Dänemark	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Estland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber sigadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine

Mitgliedsstaat/EEA	Zulassungsinhaber	Darreichungsform	Stärke	Darreichungsform	Tierart
Estland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber kanadele	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Finnland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Finnland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi kanoille	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Frankreich	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour poulets	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Frankreich	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcs.	Doxycycline (as hyclate) 433 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Deutschland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner

Mitgliedsstaat/EEA	Zulassungsinhaber	Darreichungsform	Stärke	Darreichungs form	Tierart
Deutschland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Griechenland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό για όρνιθες	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Ungarn	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50% pulvis A.U.V.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Italien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per suini	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Italien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua di bevanda per polli.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Lettland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Lettland	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vistām	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner

Mitgliedsstaat/EEA	Zulassungsinhaber	Darreichungsform	Stärke	Darreichungs form	Tierart
Litauen	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 500 mg/g, geriamieji milteliai,	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine Hühner
Niederlande	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXY ORT 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine Hühner.
Niederlande	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXYFAR 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine Hühner.
Niederlande	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 50%, poeder voor toediening via het drinkwater aan varkens en kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine Hühner.
Niederlande	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg per gram voor gebruik in drinkwater voor kippen	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Polen	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50%; 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla swiń i kur	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine Hühner

Mitgliedsstaat/EEA	Zulassungsinhaber	Darreichungsform	Stärke	Darreichungs form	Tierart
Slovakei	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášok pre užívanie s pitnou vodou pre ošípané	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Spanien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Spanien	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para pollos.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Vereinigtes Königreich	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, Water Soluble Powder for Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine
Vereinigtes Königreich	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for Hühner	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Hühner
Vereinigtes Königreich	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for Schweine	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Pulver zur Applikation über das Trinkwasser	Schweine

Anhang II

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

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

1. Einleitung

Doxyfar 50 % (und zugehörige Bezeichnungen) ist ein Pulver zur Anwendung im Trinkwasser, das als Wirkstoff 500 mg/g Doxycyclinhydrochlorid enthält. Doxycyclin ist ein halbsynthetisches Tetracyclin-Antibiotikum. Tetracycline haben ein breites Wirkungsspektrum; sie hemmen grampositive und gramnegative Bakterien, Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien und einige Protozoen. Doxycyclin ist bakteriostatisch und wirkt durch intrazelluläre Hemmung der Proteinsynthese, indem es an die 30S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms bindet.

Da die Mitgliedstaaten national unterschiedliche Entscheidungen bezüglich der Zulassung von Doxyfar 50 % 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 Arzneimittels (SPC) innerhalb der Europäischen Union zu klären.

Die wichtigsten inkongruenten Bereiche in den bestehenden SPC waren:

- Zielspezies
- Indikationen
- zu verabreichende Mengen
- Wartezeiten

Bezüglich der Zielspezies (Hühner und Schweine) wurde festgestellt, dass keine „wirklich“ unterschiedlichen Entscheidungen durch die Mitgliedstaaten getroffen worden waren, da der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen seine Entscheidungen über die Einbeziehung/den Ausschluss von Hühnern und/oder Schweinen als Zielspezies nach kommerziellen Gesichtspunkten getroffen hatte und die Daten zur Stützung der Anträge immer die gleichen waren.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Hühner

Daten waren bereits im Rahmen des vor Kurzem durchgeführten Verfahrens gemäß Artikel 35 zu allen Dosierungsstärken von Doxycyclinhydrochlorid-haltigen wasserlöslichen Pulvern und oralen Lösungen, die zur Anwendung bei Geflügel angezeigt und zur Verabreichung mit dem Trinkwasser bestimmt sind (EMA/V/A/047), eingereicht worden. Zur Behandlung von *P. multocida* wurde eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) über 4 oder 5 Tage festgelegt. Für *O. rhinotracheale* konnte keine therapeutische Dosis angegeben werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte daneben Daten aus regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSUR) vor, aus denen hervorging, dass in den letzten 5 Jahren in der Europäischen Union keine unerwünschten Ereignisse (einschließlich eines vermuteten Ausbleibens der erwarteten Wirkung) bei Hühnern gemeldet worden waren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte überzeugend, dass eine Unterscheidung zwischen Pasteurellose und *O. rhinotracheale*-Infektion in der Praxis bei Geflügel leicht möglich ist. Aufgrund der etablierten Anwendungsgepflogenheiten und da keine Daten vorliegen, die eine mangelnde Wirksamkeit vermuten lassen, wurde für *P. multocida*-Infektionen eine Dosierung von 10 mg Doxycyclinhydrochlorid pro kg KG für

3 bis 4 aufeinanderfolgende Tage und für *O.-rhinotracheale*-Infektionen eine Dosierung von 20 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG für 3 bis 4 aufeinanderfolgende Tage als akzeptabel erachtet.

Daten zum Rückstandsabbau in Hühnerfleisch für beide Dosierungsschemata (10 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag für 4 Tage und 20 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag für 4 Tage) lagen vor. Für Hühnerfleisch wurde eine Wartezeit von 3 Tagen nach einer Dosis von 10 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag für 4 Tage als akzeptabel erachtet. Auch eine Wartezeit von 12 Tagen für Hühnerfleisch nach einer Dosis von 20 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag für 4 Tage wurde als akzeptabel erachtet.

Schweine

Bezüglich der Dosisschemata zur Anwendung des Arzneimittels bei Schweinen gab es keine eindeutigen Abweichungen zwischen den Mitgliedstaaten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten vor, die zeigen, dass sich aufgrund der Pharmakokinetik von Doxycyclin bei oraler Gabe an Schweine in einer Dosierung von 12,5 mg/kg KG Plasmaspiegel von 0,71–1,14 µg/ml ergeben (Pijpers *et al* (1991)¹. Weiterhin legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten (Bousquet *et al.* 1998)² vor, die zeigen, dass Doxycyclin sich im Nasensekret anreichert und dass bei Fütterung in Dosierungen zwischen 11,8 und 13,3 mg/kg KG während einer Stunde pro Tag Konzentrationen zwischen 0,7 und 1 µg/ml in der Lunge und 1,7 +/- 0,4 µg/ml in der Nase erzielt werden. Wenn dasselbe Futter *ad libitum* über den ganzen Tag angeboten wird, steigt die Konzentration in der Lunge auf 2,9 +/- 0,6 µg/ml. Die Daten von Bousquet *et al.* 1997³ zeigen, dass die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Doxycyclin für *P. multocida* bei 0,13–2,0 µg/ml (55 Stämme), für *A. pleuropneumoniae* bei 0,25–2,0 µg/ml (59 Stämme) und für *M. hyopneumoniae* bei 0,016–2 µg/ml (26 Stämme) liegen. Von Bedeutung ist, dass keine Kreuzresistenzen zwischen Oxytetracyclin und Doxycyclin beobachtet wurden. Auf der Grundlage dieser Daten ist zu erwarten, dass die Doxycyclin-Konzentrationen die MHK in den Zielgeweben für die meisten der genannten Erreger bei Schweinen übersteigen wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde um Daten zur Stützung der Zielspezies „Schwein“ und der Indikationen bei Schweinen gebeten und legte daraufhin die PSUR-Daten der vergangenen 5 Jahre vor. Während dieser vergangenen 5 Jahre wurden keine unerwünschten Ereignisse (einschließlich eines vermuteten Ausbleibens der erwarteten Wirkung) bei Schweinen gemeldet.

Die Daten zum Rückstandsabbau in Schweinefleisch lagen vor und stützten eine Wartezeit von 4 Tagen, wenn den Schweinen 12,5 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag für bis zu 8 Tage verabreicht wurde.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Nutzen-Bewertung

Hühner

Für Hühner wurden keine Daten vorgelegt; der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hatte jedoch zur Stützung des kürzlich durchgeführten Verfahrens gemäß Artikel 35 für alle Dosierungsstärken von Doxycyclinhyclat-haltigen wasserlöslichen Pulvern und oralen Lösungen, die zur

¹ Pijpers, A. et al. (1991), Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline, and monocyline in pigs after oral administration in feed. J. Amer. Sci. 69, 4512-4522

² Bousquet et al. 1998, Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed Vet.Res. 29, 475-485

³ Bousquet E., Morvan H., Aitken I., Morgan J.H.(1997), Comparative in vitro activity of doxycycline and oxytetracycline against porcine respiratory pathogens, Veterinary Record, July 12, 141(2), p. 37-40

Anwendung bei Geflügel angezeigt und zur Verabreichung im Trinkwasser bestimmt sind (EMA/V/A/047), Daten vorgelegt.

Es wurde vereinbart, dass die Zielspezies in allen Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel zugelassen oder zur Zulassung angemeldet ist, harmonisiert werden sollen. Entsprechend der kürzlich erfolgten Harmonisierung im Rahmen des Verfahrens gemäß Artikel 35 wurden die Vereinheitlichung zu „Hühner (Masthähnchen, Junghennen, Bruthennen)“ sowie die folgenden Indikationen für Doxyfar 50 % und zugehörige Bezeichnungen vereinbart:

- Hühner (Masthähnchen, Junghühner, Bruthennen): Bei klinischen Krankheitszeichen im Bestand zur Verringerung von Mortalität, Morbidität, klinischen Symptomen und Läsionen durch *Pasteurella multocida* und zur Verringerung von Morbidität und Läsionen bei Atemwegsinfektionen durch *O. rhinotracheale*.

Zum Zeitpunkt des Verfahrens gemäß Artikel 35 lagen keine dokumentierten Hinweise auf vermutete Wirksamkeitsmängel von Doxycyclin-Produkten bei Hühnern vor. Es wurden Daten zur Stützung der Indikation für *P. multocida* mit einer Dosierung von 10 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag vorgelegt. Hinsichtlich der Indikation für *O. rhinotracheale* waren die Daten nicht schlüssig; es wurde aber entschieden, dass die derzeitige Dosierung als sicher und wirksam angesehen werden kann, da die Anwendung gut etabliert ist und bisher keine unerwünschten Ereignisse, einschließlich eines vermuteten Ausbleibens der erwarteten Wirkung, gemeldet wurden.

Die folgende empfohlene Dosierung für Doxyfar 50 % und zugehörige Bezeichnungen wurde festgelegt:

- Hühner (Masthähnchen, Junghühner, Bruthennen): 10 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag über 3–4 Tage zur Behandlung von Infektionen durch *P. multocida* und 20 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag über 3–4 Tage zur Behandlung von Infektionen durch *O. rhinotracheale*.

Die Daten zum Rückstandsabbau bei Hühnern stützen eine Wartezeit für Fleisch von 3 Tagen, wenn den Hühnern 10 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag über 4 Tage verabreicht wurde.

Die Daten zum Rückstandsabbau bei Hühnern stützen eine Wartezeit für Fleisch von 12 Tagen, wenn den Hühnern 20 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag über 4 Tage verabreicht wurde.

Schweine

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Literaturarbeiten vor, die die Annahme stützen, dass die Doxycyclin-Konzentration bei Anwendung in der vorgeschlagenen Dosierung die MHK in den relevanten Geweben für die meisten Zielerreger übersteigen wird. Weitere Daten aus klinischen Studien oder Feldversuchen wurden hierzu nicht vorgelegt.

Es wurden überdies veröffentlichte Daten zum Ausmaß der bei den Zielerregern vorhandenen Resistenzen gegen Doxycyclin vorgelegt. Der größte Teil der zitierten Daten bezog sich allgemein auf Tetracyclin-Resistenzen und es wurde festgestellt, dass Resistenzen spezifisch gegen Doxycyclin offenbar weniger häufig dokumentiert worden waren. Es gibt keine Daten, die auf zunehmende Resistenzen hinweisen. Die Bedeutung von Kreuzresistenzen zwischen Doxycyclin und älteren Tetracyclinen wurde ebenfalls diskutiert, die Datenlage war jedoch auch hier nicht ausreichend, um verbindliche Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Die PSUR-Daten aus den vergangenen 5 Jahren enthielten keine Meldungen über unerwünschte Ereignisse, einschließlich eines Ausbleibens der erwarteten Wirkung, bei Schweinen. Doxycyclinhyclat kann als Tierarzneimittel mit „gut etablierter Anwendung“ angesehen werden.

Die folgenden Indikationen für Doxyfar 50 % und zugehörige Bezeichnungen wurden vereinbart:

- Schweine: Zur Behandlung der klinischen Symptome bei Atemwegserkrankung des Schweins durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae*, die empfindlich gegen Doxycyclin sind.

Folgende empfohlene Dosierung für Doxyfar 50 % und zugehörige Bezeichnungen wurde vereinbart:

- Schweine: 12,5 mg Doxycyclinhyclat (25 mg des Tierarzneimittels) pro kg KG pro Tag über 4 aufeinanderfolgende Tage. Sollte während dieser Zeit kein Rückgang der klinischen Symptome feststellbar sein, ist die Diagnose zu überdenken und die Behandlung zu ändern. Bei schwerwiegenden Infektionen kann die Dauer der Medikation je nach Festlegung des behandelnden Tierarztes auf maximal 8 aufeinanderfolgende Tage verlängert werden.

Die Daten zum Rückstandsabbau bei Schweinen stützen eine Wartezeit für Fleisch von 4 Tagen, wenn den Schweinen 12,5 mg Doxycyclinhyclat pro kg KG pro Tag über bis zu 8 Tage verabreicht wurde.

Risikobewertung

Doxycyclin ist für die Anwendung beim Menschen als „sehr wichtiges Antibiotikum“ und für die veterinärmedizinische Anwendung als „unentbehrlich“ entsprechend den WHO-Kriterien von 2007 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 Produkts 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., 2004)⁴. 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, 2009)⁵. Ein hohes Resistenzniveau gegen Tetracycline wurde bei respiratorischen Erregern des Schweins dokumentiert (ARBAO-II-Studie, 2008)⁶. Zwar ist die Resistenz bei den letztgenannten Erregern für die öffentliche Gesundheit von geringerer Tragweite, doch ist die Bestimmung eines geeigneten Dosisschemas zur Begrenzung der Resistenzbildung notwendig, um die Tiergesundheit zu schützen.

In seinen Ausführungen zum Dosisschema hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik nicht im Hinblick auf Parameter diskutiert, die der Resistenzentwicklung entgegenwirken können. Es wird jedoch anerkannt, dass die in der Literatur angegebenen Resistenzniveaus gegen Tetracycline nicht direkt auf Doxycyclin extrapoliert werden können. Möglicherweise kann die stärkere Fettlöslichkeit von Doxycyclin erklären, warum die Empfindlichkeit der Erreger *in vitro* trotz der zunehmenden Resistenz gegen Tetracyclin erhalten blieb. Das Fehlen eines epidemiologisch basierten Überwachungsprogramms und standardisierter Testmethoden zur Empfindlichkeit erschwert die Interpretation der Berichte. Außerdem wird eine Änderung der Dosismenge und des Dosisschemas nicht als gerechtfertigt angesehen, da keine nachteiligen Pharmakovigilanzdaten vorliegen, die auf einen mutmaßlichen Mangel an der erwarteten Wirksamkeit hindeuten würden.

⁴ 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

⁵ 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

⁶ 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)

Da derzeit keine Veränderungen der Dosisschemata für Hühner oder für Schweine vorgeschlagen werden, wird die Doxycyclin-Exposition der Umwelt nicht zunehmen.

Risikomanagement und Maßnahmen zur Schadensminderung

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

Die vorgelegten Daten zum Rückstandsabbau bei Hühnern ermöglichten die Festlegung von Wartezeiten für Hühnerfleisch. Eine Wartezeit bei Hühnerfleisch von 3 Tagen, wenn die Hühner mit 10 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag über 4 Tage behandelt wurden, und eine Wartezeit von 12 Tagen, wenn die Hühner mit 20 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag über 4 Tage behandelt wurden, ist akzeptabel.

Wenn Schweinen 12,5 mg Doxycyclinhyclat/kg KG/Tag über 8 Tage verabreicht wird, ist die Sicherheit des Konsumenten bei einer Wartezeit von 4 Tagen für Fleisch gewährleistet.

Beurteilung 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 oder Schweine; daher können diese beibehalten werden.

Die allgemeinen Warnungen und Hinweise im Hinblick auf Antibiotikaresistenzen wurden verstärkt.

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

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

In Erwägung nachstehender Gründe:

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

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

Anhang III

**Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels,
Etikettentext und Packungsbeilage**

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner
Soludox 433 mg/g Pulver zur Applikation über das Trinkwasser für Schweine und Hühner (nur für FR)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Pulver enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclinhydrochlorid 500 mg, entspricht 433 mg Doxycyclin
FR: Doxycyclin 433 mg, entspricht 500 mg Doxycyclinhydrochlorid

Hilfsstoffe:

Eine 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)

Schweine und Hühner (Broiler, Junghennen, Elterntiere).

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Schweine: Zur Behandlung von klinischen Symptomen einer Atemwegserkrankung beim Schwein, welche durch Doxycyclin-empfindliche Erreger wie *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae* hervorgerufen wird.

Hühner:

Hühner: Bei Vorliegen der klinischen Erkrankung in der Herde, zur Senkung der Mortalität und Morbidität und der klinischen Symptome sowie zur Reduzierung von Läsionen infolge einer durch *Pasteurella multocida* hervorgerufenen Pasteurellose oder zur Reduzierung der Morbidität und Läsionen bei Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den Hilfsstoffen.
Nicht anwenden bei Tieren mit einer Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Aufgrund der Unterschiede (zeitlich, geografisch) hinsichtlich der Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Doxycyclin kann insbesondere die Empfindlichkeit von *A. pleuropneumoniae* und *O.*

rhinotracheale von Land zu Land und sogar von Hof zu Hof variieren. Daher wird eine bakteriologische Probenahme sowie die Erstellung eines Antibiogramms empfohlen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf dem Ergebnis der Sensitivitätsprüfung von Erregern basieren, die von erkrankten Tieren isoliert wurden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Anwendung auf regionalen (örtlich, auf Bestandsebene) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der ursächlichen Erreger beruhen.

Da eine Ausmerzung der verursachenden Erreger möglicherweise nicht erreicht wird, sollte die Medikation mit gutem Betriebsmanagement, d.h. sorgfältiger Hygiene, guter Belüftung und ausreichender Stallfläche für die Tiere verbunden sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin-Antibiotika sollten das Tierarzneimittel bzw. die medikierte Lösung vorsichtig handhaben.

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

Im Falle eines Kontaktes mit Augen oder Haut die betroffene Stelle sofort gründlich mit reichlich Wasser spülen. Falls eine Reizung auftritt, einen Arzt aufsuchen. Hände und kontaminierte Haut sofort nach Umgang mit dem Tierarzneimittel waschen.

Falls Symptome wie Hautausschlag nach der Handhabung des Produktes auftreten sollten, suchen Sie bitte ärztlichen Rat und zeigen dem Arzt diesen Warnhinweis. Schwellungen im Gesichtsbereich, der Lippen oder der Augen sowie Atembeschwerden sind schwerwiegendere Symptome, die einer sofortigen medizinischen Behandlung bedürfen.

Während der Handhabung des Tierarzneimittels nicht rauchen, essen oder trinken.

Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um Staubbildung beim Einrühren des Pulvers zu vermeiden. Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel sind direkter Kontakt mit Haut und Augen zu vermeiden, um so Überempfindlichkeitsreaktionen und Kontaktdermatitis vorzubeugen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Tetracycline können – in seltenen Fällen - Fotosensibilität und allergische Reaktionen verursachen. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen sollte die Behandlung abgebrochen werden. Informieren Sie Ihren Tierarzt falls Sie Nebenwirkungen beobachten, die nicht in dieser Gebrauchsinformation erwähnt werden.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Doxycyclin hat eine geringe Affinität, mit Calcium Komplexe zu bilden. Studien haben gezeigt, dass Doxycyclin die Skelettbildung kaum beeinflusst. Bei Geflügel wurden nach Verabreichung von Doxycyclin in therapeutischen Dosen keine negativen Wirkungen beobachtet.

Aufgrund fehlender spezifischer Studien wird der Gebrauch des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation nicht empfohlen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht zusammen mit bakterizid wirkenden Antibiotika wie Penicillinen oder Cephalosporinen anwenden. Die Resorption von Doxycyclin kann bei Anwesenheit größerer Mengen an Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium im Futter herabgesetzt sein. Nicht gleichzeitig mit Antazida, Kaolin und Eisenpräparaten anwenden.

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

Doxycyclin verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien.

Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig. Bei Einmischung in eine alkalische Lösung kommt es zu einer Ausfällung des Wirkstoffes.

Das Trinkwasser darf nicht in Metallbehältern gelagert werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur oralen Verabreichung über das Trinkwasser.

Empfohlene Dosis für Schweine:

12,5 mg Doxycyclinhyclat (25 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 4 aufeinander folgenden Tagen. Falls während dieses Zeitraums keine Verbesserung der klinischen Symptome wahrgenommen werden kann, sollte die Diagnose überprüft und ein Therapiewechsel vorgenommen werden. Im Falle schwerer Infektionen darf die Medikationsdauer auf Anweisung des behandelnden Tierarztes auf maximal 8 Tage verlängert werden.

Empfohlene Dosis für Hühner:

10 mg Doxycyclinhyclat (20 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 3-4 aufeinander folgenden Tagen im Falle einer durch *P. multocida* hervorgerufenen Infektion und

20 mg Doxycyclinhyclat (40 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 3-4 aufeinander folgenden Tagen im Falle einer durch *O. rhinotracheale* hervorgerufenen Infektion.

Anhand der empfohlenen Dosierung sowie der Anzahl und des Körpergewichtes (KGW) der zu behandelnden Tiere lässt sich die benötigte Tagesmenge des Tierarzneimittels präzise ermitteln. Nachfolgende Formel ist zur Berechnung der Produktkonzentration im Trinkwasser zu verwenden:

$$\frac{\text{..... mg Produkt / kg KGW/Tag} \quad \text{durchschnittliches KGW (kg)}}{\text{durchschnittliche Trinkwasseraufnahme (l) pro Tier}} \times \text{der zu behandelnden Tiere} = \text{... mg Produkt pro Liter Trinkwasser}$$

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten sollte das Körpergewicht der Tiere möglichst genau ermittelt werden. Die Aufnahme des medikierten Wassers hängt vom klinischen Zustand der Schweine/Hühner ab. Um eine korrekte Dosierung zu erzielen, muss die Doxycyclin-Konzentration im Trinkwasser entsprechend angepasst werden. Bei Gebrauch von Teilmengen des Beutelinhaltes empfiehlt es sich eine geeignete geeichte Waage zu verwenden. Die Tagesdosis ist dem Trinkwasser so beizufügen, dass die Tiere die gesamte Medikation innerhalb von 24 Stunden aufnehmen. Das medikierte Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch angesetzt werden. Es empfiehlt sich, eine konzentrierte Stammlösung (ca. 100 g Produkt pro Liter Trinkwasser) zuzubereiten und diese dann nach Bedarf auf die therapeutische Konzentration weiter zu verdünnen. Alternativ kann die konzentrierte Vormischung auch über einen mechanischen Dosierer verabreicht werden. Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig. Bei Einmischung in hartes alkalisches Trinkwasser kann der Wirkstoff ausfallen. In Gebieten mit hartem alkalischem Trinkwasser (Wasserhärte > 10,2 °d und pH-Wert > 8,1) ist mindestens eine Konzentration von 200 mg Pulver je Liter Trinkwasser zu verwenden. Während des Behandlungszeitraums sollten die Tiere keinen Zugang zu anderen Wasserquellen als zum medikierten Wasser haben.

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

Überdosierungen bis zum 1,6-Fachen der auf dem Etikett angegebenen Empfehlungsdosis verursachten keine darauf zurückzuführenden klinischen Symptome. Doppelte Doxycyclindosierungen (40 mg/kg Körpergewicht) werden beim Geflügel ohne Auftreten klinischer Symptome vertragen.

4.11 Wartezeit(en)

Schweine:

-Essbare Gewebe: 4 Tage

Hühner:

-Essbare Gewebe: 3 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg KGW über 4 Tage.

- Essbare Gewebe: 12 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 20 mg/kg KGW über 4 Tage.
- Eier: Nicht bei Legehennen anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.
Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika –Tetracycline

ATCvet-Code: QJ 01 AA 02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Doxycyclin gehört zur Gruppe der Tetracyclin-Antibiotika. Diese Antibiotika haben eine antimikrobielle Breitspektrumwirkung und weisen dieselbe basische Struktur auf wie polyzyklisches Naphthacencarboxamid.

Doxycyclin ist in erster Linie ein bakteriostatisches Arzneimittel. Es erzielt seine Wirkung durch Hemmung der Proteinsynthese in der Bakterienzelle. Die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese verursacht die Störung aller für die Bakterien lebenswichtigen Funktionen. Insbesondere die Zellteilung und Zellwandbildung werden gestört.

Doxycyclin ist ein Breitspektrumantibiotikum, das gegen eine Vielzahl von grampositiven und gramnegativen, aeroben und anaeroben Mikroorganismen, Mycoplasmen, Chlamydien und Rickettsien aktiv ist.

Bei *Omithobacterium rhinotracheale* schwankt die Empfindlichkeit erheblich zwischen sehr gut bis gering, je nach geographischer Herkunft der gewonnenen Isolate.

Bei Schweinepathogenen kann die Doxycyclin-Resistenz ebenfalls variieren, insbesondere die Empfindlichkeit von *A. pleuropneumoniae* kann von Land zu Land und sogar von Hof zu Hof unterschiedlich sein.

Derzeit sind vier durch Erreger erworbene Resistenzmechanismen gegenüber Tetracyclinen bekannt: verminderte Tetracyclin-Akkumulation (verminderte Durchlässigkeit der bakteriellen Zellwand und aktiver Efflux), ribosomale Schutzproteine, enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums und rRNS-Mutationen (wodurch eine Bindung von Tetracyclin an das Ribosom verhindert wird). In den meisten Fällen wird eine Tetracyclin-Resistenz mit Hilfe von Plasmiden oder anderen mobilen Elementen (z.B. konjugativen Transposons) erworben.

Außerdem besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Doxycyclin mit anderen Tetracyclinen.

Da Doxycyclin im Vergleich zu Tetracyclin lipophiler ist und die Zellmembranen leichter durchdringen kann, behält es eine gewisse Wirksamkeit gegenüber Erregern, die eine Resistenz gegenüber Tetracyclin erworben haben.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Die Resorption von Doxycyclin erfolgt schnell und findet hauptsächlich im Magen und im ersten Teil des Zwölffingerdarms statt. Verglichen mit den älteren Tetracyclinen wird die Resorption von Doxycyclin weniger durch die Anwesenheit bivalenter Kationen in der Nahrung beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit bei normal gefütterten Schweinen beträgt etwa 21%.

Nach oraler Gabe von 12,8 mg Doxycyclin/kg KGW variieren die Steady-state-Plasmakonzentrationen bei Schweinen zwischen C_{\min} 0,40 µg/ml am frühen Morgen und C_{\max} 0,87 µg/ml am frühen Abend.

Nach Verabreichung einer Dosis von 21 mg Doxycyclinhyclat/kg KGW wurden bei Hühnern innerhalb von 6 Stunden mittlere Plasmakonzentrationen über 1 µg/ml erreicht, welche über 6 Stunden nach Ende der Verabreichung anhielten. Im Zeitraum von 24 bis 96 Stunden nach Behandlungsbeginn betragen die Plasmakonzentrationen über 2 µg/ml. Nach Verabreichung einer Dosis von 10 mg Doxycyclinhyclat/kg KGW lagen die Steady-state-Plasmakonzentrationen 12 bis 96 Stunden nach Therapiebeginn zwischen 0,75 und 0,93 µg/ml.

Da Doxycyclin eine sehr gute Lipidlöslichkeit aufweist, verteilt es sich gut über das Gewebe. Im Gewebe des Respirationstrakts wurden für Doxycyclin folgende Plasmawerte gemessen: 1,3 (gesunde Lunge), 1,9 (pneumonische Lunge) und 2,3 (Nasenschleimhaut). Die Proteinbindung im Plasma ist hoch (über 90%). Doxycyclin wird kaum metabolisiert und hauptsächlich über den Kot ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Weinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Die Löslichkeit von Doxycyclin ist pH-abhängig. In einer alkalischen Lösung fällt es aus. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Produkt nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligen Öffnen /Anbruch des Behältnisses: 9 Monate

Haltbarkeit nach Auflösung oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: Falls 24 Stunden nach der Rekonstitution mit Wasser noch Restmengen des medikierten Wassers übrig sein sollten, sind diese zu entsorgen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Beutel nach Anbruch fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Beutel mit 100, 250, 500 und 1000 g sowie 10 x 100 g in einem Umkarton.

Die Beutel sind hergestellt aus einem Polyester/Polyethylen/Aluminium/Polyethylen-Laminat bzw. einem Polyester/ Polyethylen/Aluminium/Ionomer-Laminat.

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 verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER:

National zu ergänzen.

8. ZULASSUNGSNUMMER:

National zu ergänzen.

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

National zu ergänzen.

10. STAND DER INFORMATION

National zu ergänzen

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

National zu ergänzen.

ETIKETTENTEXT
EINZELBEUTEL

1x 100g/250g/500g/1kg

**Der vollständige Text wird auf den Einzelbeutel gedruckt.
Das verwendete Format ist eigens für diese Art von Kennzeichnung bestimmt.**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
=
BEHÄLTNIS
=
GEBRAUCHSINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner
Doxycyclinhyclat

*FR: Soludox 433 mg/g Pulver zur Applikation über das Trinkwasser für Schweine und Hühner
Doxycyclin*

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 g Pulver enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclinhyclat 500 mg, entspricht 433 mg Doxycyclin

FR: Doxycyclin 433 mg, entspricht 500 mg Doxycyclinhyclat

Hilfsstoffe:

Weinsäure 500 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Gelbes Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser.

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

100 g, 250 g, 500 g, 1 kg

5. ZIELTIERART

Schweine und Hühner (Broiler, Junghennen, Elterntiere)

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine: Zur Behandlung von klinischen Symptomen einer Atemwegserkrankung beim Schwein, welche durch Doxycyclin-empfindliche Erreger wie *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae* hervorgerufen wird.

Hühner:

Hühner: Bei Vorliegen der klinischen Erkrankung in der Herde, zur Senkung der Mortalität und Morbidität und der klinischen Symptome sowie zur Reduzierung von Läsionen infolge einer durch *Pasteurella multocida* hervorgerufenen Pasteurellose oder zur Reduzierung der Morbidität und Läsionen bei Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den Hilfsstoffen.
Nicht anwenden bei Tieren mit einer Leberfunktionsstörung.

8. NEBENWIRKUNGEN

Tetracycline können – in seltenen Fällen - Fotosensibilität und allergische Reaktionen verursachen. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Informieren Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker falls Sie Nebenwirkungen beobachten, die nicht in dieser Gebrauchsinformation erwähnt werden.

9. DOSIERUNG JE ZIELTIERART UND ART DER ANWENDUNG

Zur oralen Verabreichung über das Trinkwasser.

Empfohlene Dosis für Schweine:

12,5 mg Doxycyclinhyclat (25 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 4 aufeinander folgenden Tagen. Falls während dieses Zeitraums keine Verbesserung der klinischen Symptome wahrgenommen werden kann, sollte die Diagnose überprüft und ein Therapiewechsel vorgenommen werden. Im Falle schwerer Infektionen darf die Medikationsdauer auf Anweisung des behandelnden Tierarztes auf maximal 8 Tage verlängert werden.

Empfohlene Dosis für Hühner:

10 mg Doxycyclinhyclat (20 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 3-4 aufeinander folgenden Tagen im Falle einer durch *P. multocida* hervorgerufenen Infektion und

20 mg Doxycyclinhyclat (40 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 3-4 aufeinander folgenden Tagen im Falle einer durch *O. rhinotracheale* hervorgerufenen Infektion.

Anhand der empfohlenen Dosierung sowie der Anzahl und des Körpergewichtes (KGW) der zu behandelnden Tiere lässt sich die benötigte Tagesmenge des Tierarzneimittels präzise ermitteln. Nachfolgende Formel ist zur Berechnung der Produktkonzentration im Trinkwasser zu verwenden:

$$\frac{\text{..... mg Produkt / kg KGW/Tag} \quad \text{durchschnittliches KGW (kg)}}{\text{durchschnittliche Trinkwasseraufnahme (l) pro Tier}} \times \text{der zu behandelnden Tiere} = \text{.... mg Produkt pro Liter Trinkwasser}$$

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten sollte das Körpergewicht der Tiere möglichst genau ermittelt werden. Die Aufnahme des medikierten Wassers hängt vom klinischen Zustand der Schweine/Hühner ab. Um eine korrekte Dosierung zu erzielen, muss die Doxycyclin-Konzentration im Trinkwasser entsprechend angepasst werden. Bei Gebrauch von Teilmengen des Beutelinhaltes empfiehlt es sich eine geeignete geeichte Waage zu verwenden. Die Tagesdosis ist dem Trinkwasser so beizufügen, dass die Tiere die gesamte Medikation innerhalb von 24 Stunden aufnehmen. Das medikierte Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch angesetzt werden. Es empfiehlt sich, eine konzentrierte Stammlösung (ca. 100 g Produkt pro Liter Trinkwasser) zuzubereiten und diese dann nach Bedarf auf die therapeutische Konzentration weiter zu verdünnen. Alternativ kann die konzentrierte Vormischung auch über einen mechanischen Dosierer verabreicht werden. Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig. Bei Einmischung in hartes alkalisches Trinkwasser kann der Wirkstoff ausfallen. In Gebieten mit hartem alkalischem Trinkwasser (Wasserhärte > 10,2 °d und pH-Wert > 8,1) ist mindestens eine Konzentration von 200 mg Pulver je Liter Trinkwasser zu verwenden. Während des Behandlungszeitraums sollten die Tiere keinen Zugang zu anderen Wasserquellen als zum medikierten Wasser haben.

10. WARTEZEIT

Schweine:

-Essbare Gewebe: 4 Tage

Hühner:

-Essbare Gewebe: 3 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg KGW über 4 Tage.

-Essbare Gewebe: 12 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 20 mg/kg KGW über 4 Tage.

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

11. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Unterschiede (zeitlich, geografisch) hinsichtlich der Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Doxycyclin kann insbesondere die Empfindlichkeit von *A. pleuropneumoniae* und *O. rhinotracheale* von Land zu Land und sogar von Hof zu Hof variieren. Daher wird eine bakteriologische Probenahme sowie die Erstellung eines Antibiogramms empfohlen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf dem Ergebnis der Sensitivitätsprüfung von Erregern basieren, die von erkrankten Tieren isoliert wurden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Anwendung auf regionalen (örtlich, auf Bestandsebene) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der ursächlichen Erreger beruhen.

Da eine Ausmerzung der verursachenden Erreger möglicherweise nicht erreicht wird, sollte die Medikation mit gutem Betriebsmanagement, d.h. sorgfältiger Hygiene, guter Belüftung und ausreichender Stallfläche für die Tiere verbunden sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin-Antibiotika sollten das Tierarzneimittel bzw. die medikierte Lösung vorsichtig handhaben.

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

Im Falle eines Kontaktes mit Augen oder Haut die betroffene Stelle sofort gründlich mit reichlich Wasser spülen. Falls eine Reizung auftritt, einen Arzt aufsuchen. Hände und kontaminierte Haut sofort nach Umgang mit dem Tierarzneimittel waschen.

Falls Symptome wie Hautausschlag nach der Handhabung des Produktes auftreten sollten, suchen Sie bitte ärztlichen Rat und zeigen dem Arzt diesen Warnhinweis. Schwellungen im Gesichtsbereich, der Lippen oder der Augen sowie Atembeschwerden sind schwerwiegendere Symptome, die einer sofortigen medizinischen Behandlung bedürfen.

Während der Handhabung des Tierarzneimittels nicht rauchen, essen oder trinken.

Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um Staubbildung beim Einrühren des Pulvers zu vermeiden. Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel sind direkter Kontakt mit Haut und Augen zu vermeiden, um so Überempfindlichkeitsreaktionen und Kontaktdermatitis vorzubeugen.

Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Doxycyclin hat eine geringe Affinität, mit Calcium Komplexe zu bilden. Studien haben gezeigt, dass Doxycyclin die Skelettbildung kaum beeinflusst. Bei Geflügel wurden nach Verabreichung von Doxycyclin in therapeutischen Dosen keine negativen Wirkungen beobachtet.

Aufgrund fehlender spezifischer Studien wird der Gebrauch des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht zusammen mit bakterizid wirkenden Antibiotika wie Penicillinen oder Cephalosporinen anwenden. Die Resorption von Doxycyclin kann bei Anwesenheit größerer Mengen an Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium im Futter herabgesetzt sein. Nicht gleichzeitig mit Antazida, Kaolin und Eisenpräparaten anwenden.

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

Doxycyclin verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien.

Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig. Bei Einmischung in eine alkalische Lösung kommt es zu einer Ausfällung des Wirkstoffes.

Das Trinkwasser darf nicht in Metallbehältern gelagert werden.

Es liegen keine Kompatibilitätsstudien vor; dieses Tierarzneimittel darf daher nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

12. VERFALLDATUM

EXP {Monat/Jahr}

Nicht mehr nach dem nach EXP angegebenen Verfalldatum gebrauchen.

13. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Den Beutel nach erstmaligem Öffnen fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Haltbarkeit nach erstmaligen Öffnen / Anbruch des Behältnisses: 9 Monate

Haltbarkeit nach Auflösung oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: Falls 24 Stunden nach der Rekonstitution mit Wasser noch Restmengen des medikierten Wassers übrig sein sollten, sind diese zu entsorgen.

14. BESONDERE VORSICHTSMASSAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

15. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere.

Verschreibungspflichtig. - National zu ergänzen.

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

Arzneimittel außer Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahren.

17. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

National zu ergänzen.

18. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National zu ergänzen.

19. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

20. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Noch anzugeben.

21. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen: 100 g, 10x100 g, 250 g, 500 g und 1 kg
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

KENNZEICHNUNG
10 x 100 g

**Umkarton für die 10 Aluminiumfolienbeutel à 100 g
mit Etikett für 100-g-Beutel
und Packungsbeilage**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

nur für UMKARTON 10 x 100 g

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner
Doxycyclinhyclat
FR: Soludox 433 mg/g Pulver zur Applikation über das Trinkwasser für Schweine und Hühner
Doxycyclin

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 g Pulver enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclinhyclat 500 mg, entspricht 433 mg Doxycyclin
FR: Doxycyclin 433 mg, entspricht 500 mg Doxycyclinhyclat

Hilfsstoffe:

Weinsäure 500 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Gelbes Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser.

4. PACKUNGSGRÖSSE

10 x 100 Gramm

5. ZIELTIERART(EN)

Schweine und Hühner (Broiler, Junghennen, Elterntiere)

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine: Zur Behandlung von klinischen Symptomen einer Atemwegserkrankung beim Schwein, welche durch Doxycyclin-empfindliche Erreger wie *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae* hervorgerufen wird.

Hühner:

Hühner: Bei Vorliegen der klinischen Erkrankung in der Herde, zur Senkung der Mortalität und Morbidität und der klinischen Symptome sowie zur Reduzierung von Läsionen infolge einer durch *Pasteurella multocida* hervorgerufenen Pasteurellose oder zur Reduzierung der Morbidität und Läsionen bei Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. ART DER ANWENDUNG

Orale Verabreichung über das Trinkwasser.

8. WARTEZEIT

Schweine:

-Essbare Gewebe: 4 Tage

Hühner:

-Essbare Gewebe: 3 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg KGW über 4 Tage.

-Essbare Gewebe: 12 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 20 mg/kg KGW über 4 Tage.

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

Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

EXP {Monat/Jahr}

Nicht mehr nach dem nach EXP angegebenen Verfalldatum gebrauchen.

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

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

Für Tiere.

Verschreibungspflichtig. – (oder ähnliche Formulierung, nationale Fassung)

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

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National zu ergänzen.

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National zu ergänzen.

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Aluminiumfolienbeutel à 100 g (verpackt per 10 Stück)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner
Doxycyclinhyclat

FR: *Soludox 433 mg/g Pulver zur Applikation über das Trinkwasser für Schweine und Hühner*
Doxycyclin

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 g Pulver enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclinhyclat 500 mg, entspricht 433 mg Doxycyclin

FR: *Doxycyclin* 433 mg, entspricht 500 mg Doxycyclinhyclat

Hilfsstoffe:

Weinsäure 500 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Gelbes kristallines Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser.

4. PACKUNGSGRÖSSE

100 Gramm

5. ZIELTIERART(EN)

Schweine und Hühner (Broiler, Junghennen, Elterntiere)

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine: Zur Behandlung von klinischen Symptomen einer Atemwegserkrankung beim Schwein, welche durch Doxycyclin-empfindliche Erreger wie *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae* hervorgerufen wird.

Hühner:

Hühner: Bei Vorliegen der klinischen Erkrankung in der Herde, zur Senkung der Mortalität und Morbidität und der klinischen Symptome sowie zur Reduzierung von Läsionen infolge einer durch *Pasteurella multocida* hervorgerufenen Pasteurellose oder zur Reduzierung der Morbidität und Läsionen bei Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. ART DER ANWENDUNG

Orale Verabreichung über das Trinkwasser.

8. WARTEZEIT

Schweine:

-Essbare Gewebe: 4 Tage

Hühner:

-Essbare Gewebe: 3 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg KGW über 4 Tage.

-Essbare Gewebe: 12 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 20 mg/kg KGW über 4 Tage.

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

Nicht innerhalb von 4 Wochen vor Legebeginn anwenden.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

EXP {Monat/Jahr}

Nicht mehr nach dem nach EXP angegebenen Verfalldatum gebrauchen.

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

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

Für Tiere.

Verschreibungspflichtig (oder ähnliche Formulierung, nationale Fassung).

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

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National zu ergänzen.

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National zu ergänzen.

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

PACKUNGSBEILAGE

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

National zu ergänzen.

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner
Doxycyclinhyclat

FR: Soludox 433 mg/g Pulver zur Applikation über das Trinkwasser für Schweine und Hühner
Doxycyclin

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

1 g Pulver enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclinhyclat 500 mg, entspricht 433 mg Doxycyclin

FR: Doxycyclin 433 mg, entspricht 500 mg Doxycyclinhyclat

Hilfsstoffe:

Weinsäure 500 mg

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine: Zur Behandlung von klinischen Symptomen einer Atemwegserkrankung beim Schwein, welche durch Doxycyclin-empfindliche Erreger wie *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae* hervorgerufen wird.

Hühner:

Hühner: Bei Vorliegen der klinischen Erkrankung in der Herde, zur Senkung der Mortalität und Morbidität und der klinischen Symptome sowie zur Reduzierung von Läsionen infolge einer durch *Pasteurella multocida* hervorgerufenen Pasteurellose oder zur Reduzierung der Morbidität und Läsionen bei Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den Hilfsstoffen.
Nicht anwenden bei Tieren mit einer Leberfunktionsstörung.

6. NEBENWIRKUNGEN

Tetracycline können – in seltenen Fällen – Fotosensibilität und allergische Reaktionen verursachen. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Informieren Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker falls Sie Nebenwirkungen beobachten, die nicht in dieser Gebrauchsinformation erwähnt werden.

7. ZIELTIERART(EN)

Schweine und Hühner (Broiler, Junghennen, Elterntiere)

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

Zur oralen Verabreichung über das Trinkwasser.

Empfohlene Dosis für Schweine:

12,5 mg Doxycyclinhyclat (25 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 4 aufeinander folgenden Tagen. Falls während dieses Zeitraums keine Verbesserung der klinischen Symptome wahrgenommen werden kann, sollte die Diagnose überprüft und ein Therapiewechsel vorgenommen werden. Im Falle schwerer Infektionen darf die Medikationsdauer auf Anweisung des behandelnden Tierarztes auf maximal 8 Tage verlängert werden.

Empfohlene Dosis für Hühner:

10 mg Doxycyclinhyclat (20 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 3-4 aufeinander folgenden Tagen im Falle einer durch *P. multocida* hervorgerufenen Infektion und
20 mg Doxycyclinhyclat (40 mg Produkt) pro kg Körpergewicht pro Tag an 3-4 aufeinander folgenden Tagen im Falle einer durch *O. rhinotracheale* hervorgerufenen Infektion.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Anhand der empfohlenen Dosierung sowie der Anzahl und des Körpergewichtes (KGW) der zu behandelnden Tiere lässt sich die benötigte Tagesmenge des Tierarzneimittels präzise ermitteln. Nachfolgende Formel ist zur Berechnung der Produktkonzentration im Trinkwasser zu verwenden:

$$\frac{\text{..... mg Produkt / kg KGW/Tag} \quad \text{durchschnittliches KGW (kg)}}{\text{durchschnittliche Trinkwasseraufnahme (l) pro Tier}} \times \text{der zu behandelnden Tiere} = \text{.... mg Produkt pro Liter Trinkwasser}$$

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten sollte das Körpergewicht der Tiere möglichst genau ermittelt werden. Die Aufnahme des medikierten Wassers hängt vom klinischen Zustand der Schweine/Hühner ab. Um eine korrekte Dosierung zu erzielen, muss die Doxycyclin-Konzentration im Trinkwasser entsprechend angepasst werden. Bei Gebrauch von Teilmengen des Beutelinhaltes empfiehlt es sich eine geeignete geeichte Waage zu verwenden. Die Tagesdosis ist dem Trinkwasser so beizufügen, dass die Tiere die gesamte Medikation innerhalb von 24 Stunden aufnehmen. Das medikierte Trinkwasser sollte alle 24 Stunden frisch angesetzt werden. Es empfiehlt sich, eine konzentrierte Stammlösung (ca. 100 g Produkt pro Liter Trinkwasser) zuzubereiten und diese dann nach Bedarf auf die therapeutische Konzentration weiter zu verdünnen. Alternativ kann die konzentrierte Vormischung auch über einen mechanischen Dosierer verabreicht werden. Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig. Bei Einmischung in hartes, alkalisches Trinkwasser kann der Wirkstoff ausfallen. In Gebieten mit hartem alkalischem Trinkwasser (Wasserhärte > 10,2 °d und pH-Wert > 8,1) ist mindestens eine Konzentration von 200 mg Pulver je Liter Trinkwasser zu verwenden. Während des Behandlungszeitraums sollten die Tiere keinen Zugang zu anderen Wasserquellen als zum medikierten Wasser haben.

10. WARTEZEIT

Schweine:

-Essbare Gewebe: 4 Tage

Hühner:

-Essbare Gewebe: 3 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg KGW über 4 Tage.

-Essbare Gewebe: 12 Tage, nach Verabreichung einer Dosis von 20 mg/kg KGW über 4 Tage.

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

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Den Beutel nach erstmaligem Öffnen fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Haltbarkeit nach erstmaligen Öffnen / Anbruch des Behältnisses: 9 Monate
Haltbarkeit nach Auflösung oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: Falls 24 Stunden nach der Rekonstitution mit Wasser noch Restmengen des medikierten Wassers übrig sein sollten, sind diese zu entsorgen.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

(i) Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Unterschiede (zeitlich, geografisch) hinsichtlich der Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Doxycyclin kann insbesondere die Empfindlichkeit von *A. pleuropneumoniae* und *O. rhinotracheale* von Land zu Land und sogar von Hof zu Hof variieren. Daher wird eine bakteriologische Probenahme sowie die Erstellung eines Antibiogramms empfohlen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf dem Ergebnis der Sensitivitätsprüfung von Erregern basieren, die von erkrankten Tieren isoliert wurden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Anwendung auf regionalen (örtlich, auf Bestandesebene) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der ursächlichen Erreger beruhen.

Da eine Ausmerzung der verursachenden Erreger möglicherweise nicht erreicht wird, sollte die Medikation mit gutem Betriebsmanagement, d.h. sorgfältiger Hygiene, guter Belüftung und ausreichender Stallfläche für die Tiere verbunden sein.

Ein unsachgemäßer Gebrauch des Tierarzneimittels (z.B. zu niedrige Dosierung) kann die Prävalenz von Doxycyclin-resistenten Bakterien erhöhen und die Effektivität einer Behandlung mit anderen Tetracyclinen infolge einer möglichen Kreuzresistenz beeinträchtigen.

Bei erkrankten Tieren kann die Futtermittelaufnahme reduziert und die Trinkwasseraufnahme verändert sein. Im Fall von veränderter Trinkwasseraufnahme sollte die Konzentration im Trinkwasser so angepasst werden, dass die empfohlene Dosis aufgenommen wird.

(ii) Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin-Antibiotika sollten das Tierarzneimittel bzw. die medikierte Lösung vorsichtig handhaben.

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

Im Falle eines Kontaktes mit Augen oder Haut die betroffene Stelle sofort gründlich mit reichlich Wasser spülen. Falls eine Reizung auftritt, einen Arzt aufsuchen. Hände und kontaminierte Haut sofort nach Umgang mit dem Tierarzneimittel waschen.

Falls Symptome wie Hautausschlag nach der Handhabung des Produktes auftreten sollten, suchen Sie bitte ärztlichen Rat und zeigen dem Arzt diesen Warnhinweis. Schwellungen im Gesichtsbereich, der Lippen oder der Augen sowie Atembeschwerden sind schwerwiegendere Symptome, die einer sofortigen medizinischen Behandlung bedürfen.

Während der Handhabung des Tierarzneimittels nicht rauchen, essen oder trinken.

Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um Staubbildung beim Einrühren des Pulvers zu vermeiden. Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel sind direkter Kontakt mit Haut und Augen zu vermeiden, um so Überempfindlichkeitsreaktionen und Kontaktdermatitis vorzubeugen.

Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Doxycyclin hat eine geringe Affinität, mit Calcium Komplexe zu bilden. Studien haben gezeigt, dass Doxycyclin die Skelettbildung kaum beeinflusst. Bei Geflügel wurden nach Verabreichung von Doxycyclin in therapeutischen Dosen keine negativen Wirkungen beobachtet.

Aufgrund fehlender spezifischer Studien wird der Gebrauch des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht zusammen mit bakterizid wirkenden Antibiotika wie Penicillinen oder Cephalosporinen anwenden. Die Resorption von Doxycyclin kann bei Anwesenheit größerer Mengen an Calcium, Eisen, Magnesium oder Aluminium im Futter herabgesetzt sein. Nicht gleichzeitig mit Antazida, Kaolin und Eisenpräparaten anwenden.

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

Doxycyclin verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien.

Die Löslichkeit des Tierarzneimittels ist pH-abhängig. Bei Einmischung in eine alkalische Lösung kommt es zu einer Ausfällung des Wirkstoffes.

Das Trinkwasser darf nicht in Metallbehältern gelagert werden.

Es liegen keine Kompatibilitätsstudien vor; dieses Tierarzneimittel darf daher nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

National zu ergänzen.

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen: 100 g, 10x100 g, 250 g, 500 g und 1 kg

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.