

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Ladoxyn 100 mg/g, Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 g Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclin (als Hyclat) 100,00 mg

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln
Gelbes, rieselfähiges Granulat

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Schwein (nach dem Absetzen)

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Zur metaphylaktischen und therapeutischen Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch Doxycyclin-empfindliche *Mycoplasma hyopneumoniae*- und *Pasteurella multocida*-Stämme hervorgerufen werden. Vor der Behandlung ist das Vorliegen der Erkrankung im Bestand nachzuweisen.

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.
Resistenz gegen Tetrazykline.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Die Arzneimittelaufnahme der Tiere kann infolge der Erkrankung beeinträchtigt sein. Bei unzureichender Futtermittelaufnahme sollte eine parenterale Behandlung der Tiere erfolgen.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die unsachgemäße Anwendung des Tierarzneimittels kann durch das Auftreten von Kreuzresistenz zu einem Anstieg von Tetrazyklin-resistenten Bakterien führen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte sich auf ein Antibiotogramm stützen und sowohl die amtlichen als auch die örtlichen Bestimmungen über den Einsatz von Antibiotika berücksichtigen.

Der Einsatz des Tierarzneimittels sollte auf Bestände beschränkt werden, in denen die Erkrankung diagnostiziert wurde.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Achten Sie auf besondere Sorgfalt und auf die Einhaltung aller Sicherheitshinweise im Umgang mit dem Tierarzneimittel, um jegliche Exposition während des Einmischens in das Futter oder beim Verabreichen des Fütterungsarzneimittels zu vermeiden. Das Tierarzneimittel ist unter Beachtung von geltenden Hygienemaßnahmen gleichmäßig einzumischen. Treffen Sie geeignete Maßnahmen, um eine Staubentwicklung beim Einmischen des Tierarzneimittels in das Futter zu vermeiden. Staubmaske, Handschuhe, Schutzkleidung und eine Sicherheitsbrille sind zu tragen. Vermeiden Sie den direkten Kontakt mit der Haut, den Augen und den Schleimhäuten. Bei versehentlichem Kontakt gründlich mit Wasser spülen. Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel nicht rauchen, essen oder trinken.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetrazyklinen sollten jeden Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Bei versehentlichem Verschlucken ist unverzüglich ein Arzt aufsuchen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Schwellungen im Gesicht, der Lippen oder Augen oder Probleme bei der Atmung sind ernsthafte Symptome, die einer sofortigen medizinischen Behandlung bedürfen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

Wie bei allen Tetrazyklinen kann es in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen und zu Photosensibilität kommen. Bei Auftreten verdächtiger Nebenwirkungen sollte die Behandlung abgebrochen werden.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

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

Die Verträglichkeit von Ladoxyn 100 mg/g bei trächtigen oder laktierenden Sauen wurde nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Ladoxyn 100 mg/g bei trächtigen oder laktierenden Sauen wird daher nicht empfohlen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Das Tierarzneimittel nicht in Futter einmischen, das übermäßig viele polyvalente Kationen, wie z. B. Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} und Fe^{3+} enthält, da diese eine Komplexbildung mit Doxycyclin hervorrufen können. Nicht zusammen mit Antacida, Kaolinen, Eisenpräparaten und bakterizid wirkenden Antibiotika, z.B. β -Laktam-Antibiotika, anwenden. Doxycyclin verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln.

Dosierung:

12,5 mg Doxycyclin/kg Körpergewicht pro Tag über 8 Tage.

Anwendung:

Für Mastschweine (mit einem Körpergewicht von 10 - 50 kg) wird die empfohlene Dosierung unter Einhaltung eines Einmischverhältnis von 2,5 g Ladoxyn 100 mg/g Arzneimittel-Vormischung (entspricht 250 mg Doxycyclin) pro kg Futter erreicht.

Bei Fütterung von größeren Schweinen oder Zuchttieren, oder bei Auftreten von Appetitlosigkeit, muss zur Einhaltung der empfohlenen Dosierung ggf. das Einmischverhältnis wie folgt angepasst werden:

Beispiel: Dosierung – 12,5 mg Doxycyclin/kg Körpergewicht

... mg Ladoxyn 100 mg/g Arzneimittel-Vormischung pro kg Körpergewicht und Tag	X	Durchschnittliches Körpergewicht der Schweine (kg)
Durchschnittliche tägliche Futteraufnahme (kg/Tier)		
= mg Ladoxyn 100 mg/g Arzneimittel-Vormischung pro kg Futter		

Um eine genaue Dosierung zu gewährleisten und Unterdosierungen zu vermeiden, sollte das Körpergewicht möglichst genau ermittelt werden. Die erforderliche Menge der Arzneimittel-Vormischung sollte auf einer geeigneten und ordnungsgemäß kalibrierten Waage abgewogen werden.

Um eine gute und homogene Einmischung des Tierarzneimittels zu erreichen wird empfohlen, die erforderliche Menge Ladoxyn 100 mg/g zunächst mit einem Futtermittelbestandteil mit ähnlichen physikalischen Eigenschaften im Verhältnis 1:10 gründlich zu mischen. Diese Vormischung wird anschließend im Mischer mit dem Rest des Futtermittels gründlich vermischt, um ein homogenes Fütterungsarzneimittel zu erhalten. Das Fütterungsarzneimittel kann unter Vorbehandlung mit Dampf bei nicht mehr als 75 °C pelletiert werden.

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

In einer Verträglichkeitsstudie an Schweinen wurden nach Gabe der dreifachen empfohlenen Dosis und einer Anwendung über die doppelte empfohlene Behandlungsdauer keine Nebenwirkungen beobachtet.

Treten infolge einer extremen Überdosierung Anzeichen einer Vergiftung auf, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

4.11 Wartezeit(en):

Schwein: Essbare Gewebe: 7 Tage

5. Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tetracycline, ATCvet-Code: QJ01AA02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Doxycyclin ist ein halbsynthetisches Tetrazyklin-Derivat.

Es erzielt seine Wirkung vorwiegend durch Hemmung der Proteinsynthese auf ribosomaler Ebene, indem es Bindungen mit den ribosomalen 30S-Untereinheiten von Bakterien eingeht.

Doxycyclin ist ein Breitbandantibiotikum. Es besitzt ein breitgefächertes Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative, aerobe und anaerobe Krankheitserreger und wirkt insbesondere gegen *Pasteurella multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae*, die bei Atemwegsinfektionen von Schweinen isoliert wurden. Durch seine größere Fettlöslichkeit diffundiert Doxycyclin besser durch die Bakterienmembran und ist dadurch in-vitro stärker wirksam als Tetrazykline der ersten Generation.

Die MHK_{90} -Werte für Doxycyclin gegen *Mycoplasma hyopneumoniae*-Stämme, die in Spanien im Jahr 2001 und in Belgien während der Jahre 2000-2003 isoliert wurden, betragen 0,2 bzw. 0,5 µg/ml. Die MHK_{90} -Werte für Doxycyclin gegen *Pasteurella multocida*-Stämme, die in Spanien im Jahr 2001 und in Deutschland während der Jahre 2000-2003 isoliert wurden, betragen 0,5 bzw. 2,0 µg/ml.

Die Resistenzraten von *M. hyopneumoniae*- und *P. multocida*-Isolaten gegenüber Doxycyclin sind mit 0 - 6% als gering einzuschätzen. Die Resistenz wird überwiegend durch eine Störung des aktiven Transportsystems der Tetrazykline in die Bakterienzelle, einem erhöhten Efflux aus der Bakterienzelle oder durch ribosomale Schutzmechanismen, die die Hemmung der Protein-Synthese verhindern, hervorgerufen. Häufig liegt eine Kreuzresistenz zwischen den verschiedenen Tetrazyklinen vor. Doxycyclin kann jedoch bei bestimmten Stämmen, die gegenüber konventionellen Tetrazyklinen resistent sind, durch ribosomale Schutzmechanismen oder durch Efflux-Mechanismen wirksam sein.

Nach der NCCLS-Norm werden Erreger (außer Streptokokken) mit MHK -Werten ≤ 4 µg/ml als empfindlich beziehungsweise mit MHK -Werten ≥ 16 µg/ml als resistent gegenüber Doxycyclin eingestuft.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Nach oraler Verabreichung an Schweine wird Doxycyclin hauptsächlich über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Maximale Serumkonzentrationen werden nach 1,5 - 3 Stunden erreicht. Nach Verabreichung eines doxycyclinhaltigen Fütterungsarzneimittels lag die Bioverfügbarkeit im Bereich von 40 - 60 %. Die Plasma-Protein-Bindung beträgt 93 %. Doxycyclin verteilt sich im gesamten Organismus und erreicht im Fließgleichgewicht ein Verteilungsvolumen (V_{ss}) von 1,2 l/kg. Eine signifikante Metabolisierung von Doxycyclin im Organismus ist nicht nachzuweisen. Es wird überwiegend über die Fäzes meist als mikrobiologisch inaktiver Stoff ausgeschieden. Bei Schweinen liegt die Eliminationshalbwertszeit zwischen 4 und 4,2 Stunden. Nach wiederholter oraler Verabreichung von Ladoxyn 100 mg/g Arzneimittel-Vormischung in einer Dosierung von 250 mg/kg Futter lagen die Plasmakonzentrationen von Doxycyclin im Fließgleichgewicht zwischen 1,29 bis 2,00 µg/ml; im Mittel bei

1,61 ± 0,50 µg/ml. Im Fließgleichgewicht waren die Konzentrationen von Doxycyclin sowohl in der Lunge als auch in der Nasenschleimhaut höher als die im Plasma. Das Verhältnis der Gewebekonzentration zur Plasmakonzentration beträgt für die Lunge 1,2 und für die Nasenschleimhaut 2,5. Die Doxycyclin-Konzentrationen im Plasma, der Lunge und der Nasenschleimhaut lagen deutlich über den MHK₉₀-Werten der Zielerreger bei Atemwegserkrankungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Maisstärke
Povidon
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten:

Aufgrund fehlender Verträglichkeitsstudien darf das Präparat nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeitsdauer der Arzneimittel-Vormischung im unversehrten Behältnis:
2 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 3 Monate
Haltbarkeitsdauer der hergestellten Fütterungsarzneimittel (Mehl und Pellets): 3 Monate

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Nicht über 25°C lagern.
Im Originalbehältnis aufbewahren. Trocken lagern.
Kunststoffbehälter dicht geschlossen halten bzw. Papierbeutel möglichst dicht wieder verschließen.

6.5 Art und Beschaffenheit der Primärverpackung:

1,25 kg Polypropylen-Behältnis mit LDPE-Innenbeutel.
6,25 kg Polypropylen-Behältnis mit LDPE-Innenbeutel.
12,5 kg Polypropylen-Behältnis mit LDPE-Innenbeutel.
12,5 kg mehrlagiger Papierbeutel mit Innenverkleidung aus Polyethylen
25 kg mehrlagiger Papierbeutel mit Innenverkleidung aus Polyethylen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle:

Abgelaufene oder nicht vollständig entleerte Packungen sind als gefährlicher Abfall zu behandeln und gemäß den geltenden Vorschriften einer unschädlichen Beseitigung zuzuführen. Leere Packungen sind mit dem Hausmüll zu entsorgen.
Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. Zulassungsinhaber:

LAVET Pharmaceuticals Ltd.
Ottó u. 14
1161 Budapest
Ungarn

8. Zulassungsnummer:

8-70059

...

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

...

10. Stand der Information

September 2014

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

Die Vorschriften über das Einmischen von Arzneimittel-Vormischungen in Futtermittel sind zu befolgen.

12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Rezept - und apothekenpflichtig, NR.