

ANHANG I

**BEZEICHNUNG, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES ARZNEIMITTELS,
TIERARTEN, ARTEN DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierart	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Griechenland, Spanien, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Portugal und Slowakei	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Ll obregat (Barcelona, Spanien)	DOXYPREX	Arzneimittel-Vormischung	100 mg/g	Schweine (nach dem Absetzen)	Zum Eingeben über das Futter	10 mg/kg KG

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einleitung und Hintergrund

Doxyplex 100 mg Arzneimittel-Vormischung ist in thermoversiegelten Säcken zu 5 kg, 20 kg und 25 kg mit 100 mg/g Doxycyclin-Base als Hyclat erhältlich. In Spanien wurde das Arzneimittel für das Anwendungsgebiet der Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Schweinen, verursacht durch *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* und *Mycoplasma hyopneumoniae*, zugelassen.

Dieses Anwendungsgebiet wird auch zu Beginn des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) beantragt. Nach Erörterung in der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren – Tierarzneimittel (CMD(v)) wurde das vorgeschlagene Anwendungsgebiet im Laufe des MRP geändert in: “Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Schweinen, verursacht durch Doxycyclin-empfindliche *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* und *Mycoplasma hyopneumoniae*.”

Deutschland teilte der EMEA am 30. Mai 2006 mit, dass die CMD(v) keine Einigung über das Arzneimittel erzielt habe. Gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung wurde der CVMP mit der Angelegenheit befasst.

Der Grund dafür war, dass nach Ansicht der zuständigen nationalen Behörde von Deutschland dieses Tierarzneimittel ein potenzielles ernstzunehmendes Risiko für die Tiergesundheit darstellen könnte, weil die Wirksamkeit im Dossier nicht ausreichend nachgewiesen wurde.

Der CVMP leitete auf seiner Sitzung vom 21.-22. Juni 2006 ein Verfahren gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung für Doxyplex 100 mg Arzneimittel-Vormischung ein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) wurde aufgefordert, das Anwendungsgebiet und die Dosierung, wie kürzlich im MRP erörtert, zu begründen. Die Antworten wurden der EMEA am 19. Dezember 2006 vorgelegt.

2. Diskussion

In der Einleitung zu den Antworten begründete der Antragsteller die Einreichung dieses Antrags auf der Grundlage der “allgemeinen tiermedizinischen Verwendung” (well-established use). Seinen Angaben zufolge sind Arzneimittel-Vormischungen auf der Basis von Doxycyclin für Schweine in empfohlenen Dosisraten von 10 mg/kg einmal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen in der EU seit 1985 zugelassen. Ähnliche Arzneimittel mit 8- oder 10-tägiger Behandlungsdauer sind in der EU ebenfalls erhältlich.

In Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG, geändert durch die Richtlinie 2004/28/EG, wird dargelegt, dass die Post-Marketing-Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die dieselben Bestandteile enthalten, von besonderer Bedeutung ist und Antragsteller besonderen Nachdruck auf diesen Aspekt legen sollten. Deshalb war der CVMP der Ansicht, dass die oben genannten Berichte zugunsten der Sicherheit und Wirksamkeit von Doxycyclin im Allgemeinen, aber auch der in Spanien in Verkehr befindlichen besonderen Endformulierung sprechen.

1. Ausschlaggebende („pivotal“) klinische Studie mit Doxycyclin 10% Arzneimittel-Vormischung

Die Auswahl von positiven Kontrollarzneimitteln und das verwendete Dosierungsschema wurden erörtert:

Der Antragsteller erläuterte, dass die Positivkontrollen in der ausschlaggebenden Feldstudie nicht ausgewählt wurden, um sein Arzneimittel mit einem Arzneimittel zu vergleichen, das seit mindestens 10 Jahren mit derselben Dosierung wie der vorgeschlagenen in der Gemeinschaft verwendet worden war. Die beiden positiven Kontrollen wurden vielmehr ausgewählt, weil es zu jener Zeit keine Referenzvormischungen auf der Basis von Doxycyclin in Spanien gab. Die positiven Kontrollarzneimittel wurden aufgrund der Tatsache ausgewählt, dass es sich bei diesen ebenfalls um Arzneimittel-Vormischungen handelte, die zur Anwendung bei Schweinen angezeigt waren, einen

einzelnen arzneilich wirksamen Bestandteil enthielten und ein Wirkungsspektrum hatten, das die Krankheitserreger einschließt, welche die vorgeschlagenen Indikationen verursachen. Der Antragsteller erläuterte die Wahl der Dosis.

Obwohl die Verwendung von Positivkontrollen bei einer Bewertung gemäß den aktuellen Standards nicht akzeptabel wäre, gelangte der CVMP zu dem Schluss, der Antragsteller habe ausreichend begründet, dass es zum damaligen Zeitpunkt keine zugelassene Arzneimittel-Vormischung auf der Basis von Doxycyclin für die vorgeschlagenen Anwendungsgebiete gab. Der Antragsteller gab eine vertretbare Erklärung für die Wahl der als Positivkontrollen verwendeten Arzneimittel. Zusätzlich wurde eine Negativkontrolle verwendet. In Anbetracht der angemessenen statistischen Analyse lässt dieses Studiendesign die Schlussfolgerung zu, dass sich die tatsächliche Endformulierung im Vergleich zu einer negativen Kontrollgruppe als in der Praxis wirksam erwiesen und mindestens genauso gute Ergebnisse wie das Vergleichsmedikament TM550 (Oxytetracyclin) geliefert hat.

Es wurden offenbar keine Dosisbestätigungsstudien für die oben genannte Studie vorgelegt, weshalb es wichtig ist, dass die angegebenen Literaturnachweise überzeugende Belege für die Feldwirksamkeit des Arzneimittels enthalten.

In der Antwort auf die Frage des CVMP erörterte oder begründete der Antragsteller nicht die beiden Dosen (200 ppm und 300 ppm) von Doxyprex, die in der klinischen Studie angewendet wurden. Während des MRP erklärte der Antragsteller jedoch, dass die in der klinischen Studie verwendeten Zusatzmengen von Doxycyclin im Futter die Variabilität berücksichtigen sollten, die in der Praxis bezüglich Körpergewicht und Futteraufnahme der Schweine zu erwarten ist. Es sollte vor allem versucht werden, die Aufnahme der vorgeschlagenen Dosis von 10 mg/kg KG sicherzustellen. Es ist festzustellen, dass in den ersten Tagen der Behandlung der Futterzusatz von 300 ppm der empfohlenen Dosis am nächsten kam, doch mit zunehmender Futteraufnahme wurde diese mit 200 ppm erreicht. Die Begründung wurde als akzeptabel betrachtet, doch der Dosierungsabschnitt der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SPC) sollte geändert werden, um die vom Antragsteller vorgeschlagene und dokumentierte Anwendung besser wiederzugeben. Es sollte weniger Nachdruck auf den Standardzusatz von 250 ppm bei "normaler" Futteraufnahme gelegt werden. Außerdem sollte der Hinweis aufgenommen werden, dass die Zusatzmenge auf der durchschnittlichen Futteraufnahme zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns basieren sollte.

In der Leitlinie CVMP/627/01 und in der GCP-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass das Ansprechen auf die Therapie nach Möglichkeit auf der Grundlage von klinischen und mikrobiologischen Kriterien beurteilt werden muss. Der fehlende Nachweis einer bakteriologischen Heilung sollte begründet werden und könnte den Wortlaut der Indikation beeinflussen.

Der Antragsteller legte einen wissenschaftlichen Bericht zum Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC – Komplex respiratorischer Erkrankungen bei Schweinen) vor und wies außerdem darauf hin, dass die oben genannten Leitlinien zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie bzw. der erstmaligen Einreichung des Zulassungsantrags bei der spanischen Behörde noch nicht in Kraft waren. In der ausschlaggebenden klinischen Studie wurde das Vorhandensein von *P. multocida* und *B. bronchiseptica* in den erkrankten Schweinen eindeutig nachgewiesen, es wurden jedoch nach der Behandlung keine Proben entnommen, um die bakteriologische Heilung nachzuweisen. Der Antragsteller rechtfertigt die Tatsache, dass das Vorhandensein von *M. hyopneumoniae* nicht mit bakteriologischen Methoden bestimmt wurde, damit, dass der Keim zu jener Zeit schwer zu isolieren war. Das Vorhandensein des Keims wurde angenommen. Der Antragsteller legte Nachweise der Wirksamkeit des arzneilich wirksamen Bestandteils Doxycyclin gegen *M. hyopneumoniae* bei Schweinen aus der wissenschaftlichen Literatur und aus MHK-Studien vor. All diese Literaturnachweise wurden mit dem ursprünglichen Zulassungsantrag eingereicht.

Landwirtschaftliche Betriebe wurden ausgewählt, wenn mindestens 20 % der Schweine klinische Zeichen einer Atemwegserkrankung zeigten. In den tatsächlich untersuchten Gruppen von Schweinen zeigten sämtliche Tiere klinische Krankheitszeichen. Die klinischen Endpunkte waren die „Zeit bis zur klinischen Heilung“ und die „allgemeine klinische Heilung“. Rückfälle wurden bewertet. In der Praxis wird die Arzneimittel-Vormischung normalerweise Schweinen, die klinische Zeichen aufweisen,

sowie Kontaktschweinen verfüttert, weshalb dieser Wirkstoff zur Eindämmung der klinischen Zeichen der Erkrankung bestimmt ist. Die Wirksamkeit gegen *M. hyopneumoniae* wurde überdies in der Feldstudie nicht ermittelt, weil das Vorhandensein dieses Erregers nicht nachgewiesen wurde. Nach Ansicht des CVMP kann aufgrund der Tatsache, dass nach der Behandlung keine bakteriologischen Proben entnommen wurden, eine bakteriologische Heilung nicht angenommen bzw. behauptet werden.

Aus diesen Gründen wird die angemessene Indikation wie folgt vorgeschlagen:

“Zur Behandlung und Prävention von Atemwegserkrankungen bei Schweinen, verursacht durch Doxycyclin-empfindliche *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*, wenn die Erkrankung im Bestand diagnostiziert wurde.“

Der Ausschuss war sich einig, dass alle Empfehlungen zur vorsichtigen Anwendung in den Abschnitt 4.5 eingefügt werden sollten. Aufgrund der Variabilität in der Empfindlichkeit von Bakterien für Doxycyclin sollte die Anwendung des Arzneimittels auf der Grundlage von bakteriologischen Proben und Empfindlichkeitstests oder der jüngsten Erfahrungen im betreffenden landwirtschaftlichen Betrieb erfolgen.

Außerdem sollten Änderungen in den Abschnitt über die Pharmakokinetik der Zusammenfassung Produkteigenschaften aufgenommen und die Herkunft der MHK-Werte in diesen Abschnitt eingefügt werden.

Der Antragsteller ging ausführlich auf die statistischen Analysen ein, die für die ausschlaggebende Studie durchgeführt wurden. Während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung wurde diese statistische Auswertung in Frage gestellt und erwies sich als ungeeignet. Daher führte der Antragsteller eine weitere statistische Auswertung mit der ursprünglichen Datenbasis durch. Der Antragsteller war der Ansicht, dass diese Analyse der Leitlinie EMEA/CVMP/816/00 besser entsprach und klinisch relevanter war. Als neuer primärer Endpunkt wurde die **Zeit bis zur klinischen Heilung**, d. h. die Zeit, bis keine klinischen Zeichen mehr vorhanden sind, definiert.

Als neue sekundäre Endpunkte wurden der **prozentuale Anteil der klinischen Heilungen bis zum 7. Tag, Rückfälle und Mortalitätsraten** definiert. **Globalbeurteilungen wurden gerechtfertigt, weil sie in den statistischen Leitlinien enthalten sind.**

Was die **Zeit bis zur klinischen Heilung** betrifft, so waren die Gruppen unter Doxyplex 200 ppm und 300 ppm nach 3,2 bzw. 3,33 Tagen geheilt, verglichen mit 8,2 Tagen in der TM550-Gruppe, 11,75 Tagen in der Stabox-Gruppe und 13,67 Tagen in der Kontrollgruppe. In 2x2-Analysen zeigten beide Doxyplex-Gruppen eine signifikant schnellere Heilung als die negative Kontrolle und die positiven Kontrollgruppen. Die **Zeit bis zur klinischen Heilung** galt als primärer Endpunkt.

Der CVMP kam zu dem Ergebnis, dass das Design dieser ausschlaggebenden Studie gemäß den “aktuellen” GCP-Anforderungen zahlreiche Mängel aufweist. Diesbezüglich stimmt der Ausschuss mit der zuständigen nationalen Behörde von Deutschland (BVL) und dem Sachverständigengutachten überein. Die Studie wurde jedoch vor Inkrafttreten dieser Anforderungen durchgeführt und ausgewertet, und der Antragsteller nahm zahlreiche weitere Analysen mit den Originaldaten vor und rechtfertigte die verschiedenen Unzulänglichkeiten. Obwohl die Anzahl der untersuchten Schweine in den einzelnen Gruppen auf den ersten Blick gering erscheint, argumentierte der Antragsteller, dass aufgrund des großen Unterschieds in den Ergebnissen zwischen den Doxyplex- und den Kontrollgruppen die geringe Anzahl der Tiere dennoch eine Power von 80 % ermöglicht und daher akzeptabel sein sollte. Sämtliche Ergebnisse zeigen eine deutliche Besserung bei den mit Doxyplex behandelten Schweinen ohne Rückfälle und ohne Todesfälle im Vergleich zur negativen Kontrolle. Zusammenfassend ist also festzustellen, dass der Antragsteller tatsächlich eine Reihe von Analysen auf der Basis der ursprünglichen Daten durchgeführt hat, die offenbar in angemessener Weise durchgeführt wurden.

Die Unzulänglichkeiten in der ausschlaggebenden klinischen Studie zum Nachweis der Wirksamkeit des Arzneimittels bei der Behandlung von *P. multocida* und *B. bronchiseptica* wurden durch eine Erörterung der Felddaten in der vorgelegten wissenschaftlichen Literatur wettgemacht. Der Antragsteller belegte mit dieser Literatur, dass das Arzneimittel die Kriterien für einen Zulassungsantrag auf der Basis der allgemeinen tiermedizinischen Verwendung erfüllt.

Abschließend ist somit festzustellen, dass der Antragsteller seinen Antrag auf allgemeine tiermedizinische Verwendung des Wirkstoffs Doxycyclin gerechtfertigt hat. Die vorgelegte Literatur belegt die Pharmakodynamik einschließlich der MHK-Daten (mehr als 5 Jahre alt) und die Pharmakokinetik des Wirkstoffs Doxycyclin. Außerdem wurden die pharmakokinetische Studie mit der eigenen Endformulierung sowie aktuellere MHK-Daten (aus dem Jahr 2001) für Erreger von Atemwegserkrankungen, die aus Schweinen in Spanien isoliert wurden, vorgelegt. Der Antragsteller legte eine Verträglichkeitsstudie bei der Zieltierart sowie Post-Marketing-Pharmakovigilanzdaten als Nachweis für die Sicherheit des Arzneimittels vor. Die Frage der Resistenzen wird in der Literatur angemessen behandelt. Der Antragsteller führte eine ausschlaggebende (“pivotale”) kontrollierte, randomisierte duozentrische Feldstudie mit seiner eigenen Endformulierung durch, um die Wirksamkeit bei Atemwegserkrankungen, die durch *P. multocida* und *B. bronchiseptica* verursacht werden, zu belegen. Die vorgelegten Post-Marketing-Daten umfassen:

- (1) Pharmakovigilanz – keine Meldungen von Verdachtsfällen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder mangelnde Wirksamkeit; und
- (2) Fünf Sachverständigengutachten von Tierärzten, die eng mit großen Schweinemastbetrieben in Spanien zusammenarbeiten und jeweils ihre positiven Erfahrungen mit der Anwendung des Arzneimittels beschreiben. Auf der Grundlage all dieser Daten ist kein wesentliches potenzielles ernstzunehmendes Risiko für die Sicherheit oder Wirksamkeit von Doxyplex zur Behandlung oder Eindämmung der klinischen Zeichen von Atemwegserkrankungen bei Schweinen, die durch *P. multocida* und *B. bronchiseptica* verursacht werden, erkennbar.

2. Zur zweiten klinischen Studie “Wirksamkeit von Doxycyclin im Futter zur Bekämpfung von Pneumonien, die durch *P. multocida* und *Mycoplasma hyopneumoniae*“ verursacht werden

Es wurden offenbar keine Dosisbestätigungsstudien für diese Studie vorgelegt, weshalb es wichtig war, dass die angegebenen Literaturnachweise überzeugende Belege für die Feldwirksamkeit des Arzneimittels enthalten.

Pulmodox ist für die Prävention von klinischen Atemwegserkrankungen und nicht für die Behandlung angezeigt.

Um zu belegen, dass Doxyplex ähnlich bioverfügbar ist wie das Arzneimittel Pulmodox 5% Vormischung, verwies der Antragsteller auf Angaben in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften und auf der Website hebra.org. Es wurde darauf hingewiesen, dass trotz geringer Unterschiede in der Dosierung die mittleren und die maximalen Steady-State-Plasmakonzentrationen vergleichbar sind.

Es bestehen jedoch Unterschiede sowohl in der Dosierungsempfehlung (12,5 mg/kg/Tag versus 10 mg/kg/Tag) als auch in der Behandlungsdauer (8 versus 7 Tage).

Auf der Grundlage dieser Informationen war sich der CVMP einig, dass die vorgelegten Literaturnachweise nicht als **ausschlaggebender (“pivotaler”)** Nachweis der klinischen Wirksamkeit des Arzneimittels Doxyplex für das vorgeschlagene Anwendungsgebiet und Dosierungsschema für *M. hyopneumoniae* geeignet sind.

3. Schlussfolgerung und Empfehlung

Der CVMP empfiehlt, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Doxyprex 100 mg/g Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine für das folgende vorgeschlagene Anwendungsgebiet zu erteilen, weil eine positive Nutzen-Risiko-Analyse nachgewiesen und kein potenzielles ernstzunehmendes Risiko festgestellt wurde.

“Zur Behandlung und Prävention von Atemwegserkrankungen bei Schweinen, verursacht durch Doxycyclin-empfindliche *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*, wenn die Erkrankung im Bestand diagnostiziert wurde.”

Für die Indikation *M. hyopneumoniae* konnte aufgrund fehlender ausschlaggebender Belege für die klinische Wirksamkeit keine Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. Deshalb wird empfohlen, diesen Krankheitserreger aus den Indikationen herauszunehmen.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN, KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Doxyprex 100 mg/g Vormischung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm enthält:

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

100 mg Doxycyclin als Hyclat

Hilfsstoff(e):

Griß q.s.

Eine vollständige Liste der Inhaltsstoffe finden Sie in Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Vormischung zur Futterherstellung von arzneimittelhaltigem Futter.
Doxyprex liegt in gelben Körnchen vor.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Zieltierart(en)

Schweine (nach Entwöhnung)

4.2. Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung und Vorsorge bei Atemwegsbeschwerden bei Schweinen, verursacht durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*, die Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin zeigen, wenn das Vorhandensein der Krankheit in der Herde diagnostiziert wurde.

4.3. Gegenanzeigen

Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetrazyklinen nicht verabreichen.
Tieren mit Leberschäden nicht verabreichen.

4.4. Besondere Warnhinweise

Die Aufnahme von Medikamenten im Futter durch die Tiere kann sich infolge von Krankheit verändern. Bei unzureichender Futteraufnahme sind die Tiere parenteral zu behandeln.

4.5. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Da die Empfindlichkeit von Bakterien auf Doxycyclin Schwankungen unterliegen kann, sollte sich die Anwendung des Produkts auf bakteriologische Probeentnahmen sowie Empfindlichkeitstests oder neueste, im Viehbetrieb gewonnene Erfahrungswerte stützen. Ebenfalls ist die offizielle und lokale Antimikrobenpolitik zu beachten.

Die Person, die den Tieren das veterinärmedizinische Produkt verabreicht, hat besondere Vorsichtsmaßnahmen zu treffen

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tetrazykline sollten den Umgang mit dem Tierarzneimittel meiden.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel sorgfältig vorgehen, um den Kontakt mit demselben beim Einmischen in das Trockenfutter und bei der Verabreichung des arzneimittelhaltigen Futters an die Tiere zu vermeiden.

Beim Einmischen des Arzneimittels in das Trockenfutter die geeigneten Maßnahmen zur Unterbindung von Staubentwicklung treffen.

Staubschutzmaske (gemäß Norm EN140FFP1), Handschuhe, Arbeitsoverall und zertifizierte Schutzbrille tragen.

Direkte Berührung mit Haut und Augen vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt mit reichlich sauberem Wasser ab- bzw. auswaschen.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel nicht rauchen, essen oder trinken.

Treten nach der Handhabung Symptome wie Hautausschlag auf, ist ein Arzt zu Rate zu ziehen und diese Warnhinweise sind vorzuzeigen. Bei schwerwiegenderen Anzeichen wie Schwellungen im Gesicht, an den Lippen oder den Augen oder bei Atembeschwerden ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen.

4.6. Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Wie bei allen Tetracyklinen können allergische Reaktionen und Lichtempfindlichkeitssymptome auftreten.

Bei Langzeitbehandlungen können Verdauungsstörungen infolge Darmdysbiose auftreten.

4.7. Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Anwendung während der Trächtigkeit sowie der Laktationszeit ist nicht zu empfehlen.

4.8. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Bei Fütterung mit hohem Gehalt an Ca, Fe, Mg oder Al kann eine Verringerung der Aufnahmefähigkeit von Doxycyclin auftreten. Nicht zusammen mit Antaziden, Kaolin und Eisenpräparaten verabreichen.

Nicht in Verbindung mit bakteriziden Antibiotika wie Beta-Lactamen verabreichen.

4.9. Dosierung und Art der Anwendung

Verabreichung im Trockenfutter.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Doxycyclin pro kg Lebendgewicht und Tag (das entspricht 1 g Doxyprex pro 10 kg Lebendgewicht), gefüttert über 7 aufeinander folgende Tage. Für Schweine mit einem täglichen Verzehr von 40 g Trockenfutter pro kg Lebendgewicht und Tag entspricht diese Dosis 250 mg Doxycyclin pro kg Trockenfutter. Daraus ergibt sich eine Inkorporationsrate von 2,5 kg/t. Die Nahrungsaufnahme ist vom klinischen Zustand des jeweiligen Tiers abhängig. Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, ist die Konzentration des Antibiotikums unter Berücksichtigung des täglichen Verzehrs an Trockenfutter bei Beginn der Behandlung festzulegen.

Die folgende Gleichung dient als Berechnungsgrundlage für die korrekte Dosierung:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg Trockenfutter} = 10 \text{ mg Doxycyclin/kg Lebendgewicht} \times 10 \times \text{Körpergewicht (kg)/täglicher Trockenfuttermittelverzehr (kg)}$

Mischungsanleitung:

Die Vormischung ist nur für die Einmischung in gekörnte medizinische Futtermittel vorgesehen.

Die folgenden Vollfuttermittel für Schweine können zur Herstellung von medizinischen Futtermitteln verwendet werden:

Piglet starter feed I (Startfutter I) (Vollfutter bis ca. 20 kg Körpergewicht)
Piglet starter feed II (Startfutter II) (Vollfutter bis ca. 35 kg Körpergewicht)
Vollfutter zum Mästen von Schweinen bis ca. 50 kg Körpergewicht
Vollfutter zum Mästen von Schweinen von ca. 50 kg Körpergewicht
Vollfutter zum Mästen von Schweinen von ca. 35 kg Körpergewicht

Zum Einmischen des Produkts in das Futtermittel ist ein horizontaler Ribbonmischer zu verwenden. Es wird empfohlen, zunächst nur einen Teil des Produkts ins Futtermittel einzumischen und den Rest unter guter Durchmischung hinzuzufügen. Hiernach kann man das medikamenthaltige Futter kornen. Als Vorbedingung zur Herstellung von Pellets (Kügelchen) sind die Inhaltsstoffe mit Dampf bei 55-65 °C und einer Feuchte von 10 % vorzubehandeln. Die Mehltemperatur darf vor der Granulierung nicht über 55 °C betragen.

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

Im Rahmen der durchgeführten Studien verabreichte man Tieren mit einem Gewicht von 20-30 kg über einen Zeitraum, der doppelt so lang war wie die empfohlene Anwendungsdauer, arzneimittelhaltiges Trockenfutter mit 600 ppm (das 2,4-Fache der empfohlenen Dosis). Es wurden keine Unverträglichkeitssymptome gegenüber dem Präparat beobachtet.

4.11. Wartezeit(en)

Fleisch und Innereien: 7 Tage.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielles Mittel für die systemische Anwendung. Tetracycline, ATCvet Code: QJ01AA02.

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Doxycyclin ist ein Breitband-Antibiotikum mit bakteriostatischen Eigenschaften, das seine Wirkung durch eine Hemmung der Proteinsynthese der empfindlichen Bakterienspezies entfaltet.

Doxycyclin ist ein halbsynthetisches Tetracyclin, das aus Oxytetracyclin gewonnen wird und auf die Untereinheit 30 S des Bakterienribosoms einwirkt, indem es sich mit diesem auf reversible Weise verbindet und infolgedessen die Verbindung der Aminoacyl-tRNS (Transfer-RNS) mit dem mRNS/Ribosomen-Komplex unterbindet, wodurch verhindert wird, dass die wachsende Peptidkette sich um neue Aminosäuren erweitert, und somit findet eine Hemmung der Proteinsynthese statt.

Die Substanz ist gegen folgende Keime wirksam:

Pasteurella multocida und *Bordetella bronchiseptica*

„Im Rahmen von In-Vitro-Tests haben 2001 in Spanien bei Schweinen vorkommende *Pasteurella multocida*- und *Bordetella bronchiseptica*-Stämme Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin gezeigt, wobei die erhaltenen MHK₉₀-Werte 0,795 µg/ml beziehungsweise 0,053 µg/ml betragen.“

Nach der CLSI-Norm (Clinical and Laboratory Standard Institute) werden von Streptokokken verschiedene Organismen mit MHK-Werten von ≤ 4 µg/ml als empfindlich, mit MHK-Werten von 8 µg/ml als mittelresistent und mit MHK-Werten ≥ 16 als resistent gegenüber Doxycyclin eingestuft.

Es gibt zumindest zwei Resistenzmechanismen gegenüber Tetracyclinen. Der bedeutendste Mechanismus ist auf eine Verringerung der Zellakkumulation des Arzneimittels zurückzuführen. Dies wird entweder durch Ausscheidung des Antibiotikums mittels einer Pumpbewegung oder durch eine Störung des Transportsystems verursacht, welche die Tetracyclin-Aufnahme in Abhängigkeit von der zur Verfügung stehenden Energie auf den Außenbereich der Zelle begrenzt. Die Störung des Transportsystems wird von induktiven Proteinen bewirkt, die durch Plasmide und Transposone codiert

werden. Der andere Mechanismus macht sich durch eine Herabsetzung der Affinität des Ribosoms in Hinsicht auf den Tetrazyklin-Mg²⁺-Komplex bemerkbar, welchem Chromosommutationen zu Grunde liegen. Häufig liegt eine Kreuzresistenz zwischen den verschiedenen Tetrazyklinen vor.

5.2. Angaben zur Pharmakokinetik

Nach oraler und intramuskulärer Verabreichung zeigte die Absorption eine hohe Bioverfügbarkeit. Bei oraler Verabreichung wurden bei einem Großteil der Gattungen Werte über 70% erzielt.

Durch Nahrungsaufnahme können geringfügige Modifikationen der oralen Bioverfügbarkeit von Doxycyclin auftreten.

Dank seiner physikochemischen Eigenschaften, zu welchen eine hohe Fettlöslichkeit zählt, verteilt sich Doxycyclin problemlos im gesamten Organismus. Die Substanz gelangt sowohl in gut als auch in weniger gut durchblutetes Gewebe. Doxycyclin konzentriert sich in Leber, Nieren, Knochen und Darm; beim zuletzt genannten aufgrund des enterohepatischen Zyklus. Die Konzentrationen in der Lunge sind stets höher als im Plasma. In Humor aquosus, Myokard, Reproduktionsgewebe, Gehirn und Milchdrüse konnten therapeutische Konzentrationen der Substanz festgestellt werden. Die Verbindung mit Plasmaproteinen liegt bei 90-92%. Circa 40 % des Arzneimittels werden metabolisiert und in großem Umfang mit den Fäzes ausgeschieden (über Galle und Darm), zum überwiegenden Teil in Form von mikrobiologisch inaktiven Konjugaten.

Schweine (nach Entwöhnung)

Die orale Bioverfügbarkeit von Doxycyclin schwankt zwischen 50 und 60 %. Nach der Absorption bindet sich das Arzneimittel zu einem sehr hohen Prozentsatz (93 %) an die Plasmaproteine.

Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften verteilt sich Doxycyclin problemlos im Tiergewebe, wobei sich das Distributionsvolumen auf 0,53 l/kg beläuft. Die Lebermetabolisierung ist gering, wobei vereinzelt renale Metabolitenspuren auftreten. Die Ausscheidung erfolgt über die Darmschleimhaut sowie in geringerem Maße über die Galle, wobei sich Plasma-Clearance-werte von 1,7 ml/min/kg ergeben.

Bei der Verabreichung von Einzeldosen während einer Maximalzeit T_{max} von sechs Stunden betrug die Maximalkonzentration C_{max} 1,70 g/ml. Durch die Verabreichung des Präparats gemäß der empfohlenen Dosierungsanleitung wird im Gleichgewichtszustand eine maximale Plasmakonzentration von $2,0 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ erzielt. Nach dem Absetzen des Medikaments betrug die Halbwertszeit im Finalstadium 6 Stunden. Die Substanz wird hauptsächlich über den Dünndarm ausgeschieden. Im Falle eingeschränkter Nierentätigkeit sammelt sich diese demzufolge nicht im Organismus an, da es sich hierbei nicht um den wichtigsten Ausscheidungsweg derselben handelt, wodurch sich in diesem Sinne ein Vorteil gegenüber den übrigen Tetrazyklinen ergibt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

flüssiges Sorbitol (nicht kristallisierbar)

flüssiges Paraffin

Griß (auf dem Etikett als Träger angegeben)

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zusammen mit Oxidationsmitteln verabreichen.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels laut Verkaufsverpackung: 3 Jahre.

Haltbarkeit angebrochener Primärverpackungen: 3 Monate.

Haltbarkeit des Futters als Pellets: 3 Monate.

Nach dem ersten Öffnen die Packung gut verschlossen aufbewahren. An einem trockenen Ort lagern.

6.4. Besondere Lagerungshinweise

Unter 30 °C lagern.

6.5. Art und Beschaffenheit der Primärverpackung

Behältnisse à 1 kg, 5 kg, 20 kg und 25 kg.

Heißversiegelte Säcke mit komplexer Filmbeschichtung, bestehend aus einer Außenschicht aus Polyester, einer Aluminiumschicht sowie einer Innenschicht aus Polyethylen, welche in direktem Kontakt mit dem Produkt ist.

Das Verpackungsmaterial der Behältnisgrößen 5 kg, 20 kg und 25 kg ist mit einer zusätzlichen Mittelschicht aus Nylon ausgestattet.

Die luftdichte Versiegelung aller Behältnisse erfolgt per Heißklebeverfahren.

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 örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spanien

Tel.: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

E-Mail: invesa@invesagroup.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N) / NUMMER FÜR DAS VERFAHREN DER GEGENSEITIGEN ANERKENNUNG

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04/02/2004

10. STAND DER INFORMATION

{<TT/MM/JJJJ>}

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

Doxyprex 100 mg/g Vormischung

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

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spanien

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Doxyprex 100 mg/g Vormischung

3. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Doxyprex liegt in Form von gelben Körnchen vor, die 100 mg Doxycyclin als Hyclat pro Gramm des Produkts enthalten. Als Trägersubstanz wird Grieß verwendet.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung und Vorsorge bei Atemwegsbeschwerden bei Schweinen, verursacht durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*, die Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin zeigen, wenn das Vorhandensein der Krankheit in der Herde diagnostiziert wurde.

5. GEGENANZEIGEN

Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetrazyklinen nicht verabreichen.
Tieren mit Leberschäden nicht verabreichen.

6. NEBENWIRKUNGEN

Wie bei allen Tetrazyklinen können allergische Reaktionen und Lichtempfindlichkeitssymptome auftreten.

Bei Langzeitbehandlungen können Verdauungsstörungen infolge Darmdysbiose auftreten.

Falls Sie eine ernsthafte Nebenwirkung feststellen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt ist, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt mit.

7. ZIELTIERART(EN)

Schweine (nach Entwöhnung)

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

Verabreichung im Trockenfutter

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Doxycyclin pro kg Lebendgewicht und Tag (das entspricht 1 g Doxyprex pro 10 kg Lebendgewicht), gefüttert über 7 aufeinander folgende Tage. Für Schweine mit

einem täglichen Verzehr von 40 g Trockenfutter pro kg Lebendgewicht und Tag entspricht diese Dosis 250 mg Doxycyclin pro kg Trockenfutter. Daraus ergibt sich eine Inkorporationsrate von 2,5 kg/t.

Die Nahrungsaufnahme ist vom klinischen Zustand des jeweiligen Tiers abhängig. Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, ist die Konzentration des Antibiotikums unter Berücksichtigung des täglichen Verzehrs an Trockenfutter bei Beginn der Behandlung festzulegen.

Die folgende Gleichung dient als Berechnungsgrundlage für die korrekte Dosierung:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg Trockenfutter} = 10 \text{ mg Doxycyclin/kg Lebendgewicht} \times 10 \times \text{Körpergewicht (kg)/tägliches Trockenfutterverzehr (kg)}$

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Mischungsanleitung:

Die Vormischung ist nur für die Einmischung in gekörnte medizinische Futtermittel vorgesehen. Die folgenden Vollfuttermittel für Schweine können zur Herstellung von medizinischen Futtermitteln verwendet werden:

Piglet starter feed I (Startfutter I) (Vollfutter bis ca. 20 kg Körpergewicht)

Piglet starter feed II (Startfutter II) (Vollfutter bis ca. 35 kg Körpergewicht)

Vollfutter zum Mästen von Schweinen bis ca. 50 kg Körpergewicht

Vollfutter zum Mästen von Schweinen von ca. 50 kg Körpergewicht

Vollfutter zum Mästen von Schweinen von ca. 35 kg Körpergewicht

Zum Einmischen des Produkts in das Futtermittel ist ein horizontaler Ribbonmischer zu verwenden. Es wird empfohlen, zunächst nur einen Teil des Produkts ins Futtermittel einzumischen und den Rest unter guter Durchmischung hinzuzufügen. Hiernach kann man das medikamenthaltige Futter kornen. Als Vorbedingung zur Herstellung von Pellets (Kügelchen) sind die Inhaltsstoffe mit Dampf bei 55-65 °C und einer Feuchte von 10 % vorzubehandeln. Die Mehltemperatur darf vor der Granulierung nicht über 55 °C betragen.

10. WARTEZEIT

Fleisch und Innereien: 7 Tage.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Außer Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahren.

Unter 30 °C lagern.

Nach dem ersten Öffnen die Packung gut verschlossen aufbewahren. An einem trockenen Ort lagern.

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

Nicht nach dem Verfalldatum verwenden.

Haltbarkeit angebrochener Primärverpackungen: 3 Monate.

Haltbarkeit des Futters als Pellets: 3 Monate.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Da die Empfindlichkeit von Bakterien auf Doxycyclin Schwankungen unterliegen kann, sollte sich die Anwendung des Produkts auf bakteriologische Probeentnahmen sowie Empfindlichkeitstests oder neueste, im Betrieb gewonnene Erfahrungswerte stützen. Ebenfalls ist die offizielle und lokale Antimikrobenpolitik zu beachten.

Bei Fütterung mit hohem Gehalt an Ca, Fe, Mg oder Al kann eine Verringerung der Aufnahmefähigkeit von Doxycyclin auftreten. Nicht zusammen mit Antaziden, Kaolin und Eisenpräparaten verabreichen.

Nicht in Verbindung mit bakteriziden Antibiotika wie Beta-Lactamen verabreichen.

Nicht zusammen mit Oxidationsmitteln verabreichen.

Die Aufnahme von Medikamenten im Futter durch die Tiere kann sich infolge von Krankheit verändern. Bei unzureichender Futteraufnahme sind die Tiere parenteral zu behandeln.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tetracykline sollten den Umgang mit dem Tierarzneimittel meiden.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel sorgfältig vorgehen, um den Kontakt mit demselben beim Einmischen in das Trockenfutter und bei der Verabreichung des arzneimittelhaltigen Futters an die Tiere zu vermeiden.

Direkte Berührung mit Haut und Augen vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt mit reichlich sauberem Wasser ab- bzw. auswaschen.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel nicht rauchen, essen oder trinken.

Beim Einmischen des Arzneimittels in das Trockenfutter die geeigneten Maßnahmen zur Unterbindung von Staubentwicklung treffen.

Staubschutzmaske (gemäß Norm EN140FFP1), Handschuhe, Arbeitsoverall und zertifizierte Schutzbrille tragen.

Treten nach der Handhabung Symptome wie Hautausschlag auf, ist ein Arzt zu Rate zu ziehen und diese Warnhinweise sind vorzuzeigen. Bei schwerwiegenderen Anzeichen wie Schwellungen im Gesicht, an den Lippen oder den Augen oder bei Atembeschwerden ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen.

Die Anwendung wird in Zeiten der Trächtigkeit und Laktation nicht empfohlen.

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 örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

{<TT/MM/JJJJ>}

15. WEITERE ANGABEN

Nur nach tierärztlicher Verordnung verabreichen.

PACKUNGSGRÖßE

1 kg

5 kg

20 kg

25 kg

**ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG**

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Doxyprex 100 mg/g Vormischung

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Doxyprex liegt in Form von gelben Körnchen vor, die 100 mg Doxycyclin als Hyclat pro Gramm des Produkts enthalten. Als Trägersubstanz wird Griefß verwendet.

3. DARREICHUNGSFORM

Vormischung zur Futterherstellung von arzneimittelhaltigem Futter.

4. PACKUNGSGRÖßE(N)

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. ZIELTIERART(EN)

Schweine (nach Entwöhnung)

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung und Vorsorge bei Atemwegsbeschwerden bei Schweinen, verursacht durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica*, die Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin zeigen, wenn das Vorhandensein der Krankheit in der Herde diagnostiziert wurde.

7. ART DER ANWENDUNG

Verabreichung im Trockenfutter

8. WARTEZEIT

Fleisch und Innereien: 7 Tage.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Da die Empfindlichkeit von Bakterien auf Doxycyclin Schwankungen unterliegen kann, sollte sich die Anwendung des Produkts auf bakteriologische Probeentnahmen sowie Empfindlichkeitstests oder neueste, im Betrieb gewonnene Erfahrungswerte stützen. Ebenfalls ist die offizielle und lokale Antimikrobenpolitik zu beachten.

Bei Fütterung mit hohem Gehalt an Ca, Fe, Mg oder Al kann eine Verringerung der Aufnahmefähigkeit von Doxycyclin auftreten. Nicht zusammen mit Antaziden, Kaolin und Eisenpräparaten verabreichen.

Nicht in Verbindung mit bakteriziden Antibiotika wie Beta-Lactamen verabreichen.

Nicht zusammen mit Oxidationsmitteln verabreichen.

Die Aufnahme von Medikamenten im Futter durch die Tiere kann sich infolge von Krankheit verändern. Bei unzureichender Futteraufnahme sind die Tiere parenteral zu behandeln.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tetrazykline sollten den Umgang mit dem Tierarzneimittel meiden.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel sorgfältig vorgehen, um den Kontakt mit demselben beim Einmischen in das Trockenfutter und bei der Verabreichung des arzneimittelhaltigen Futters an die Tiere zu vermeiden.

Direkte Berührung mit Haut und Augen vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt mit reichlich sauberem Wasser ab- bzw. auswaschen.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel nicht rauchen, essen oder trinken.

Beim Einmischen des Arzneimittels in das Trockenfutter die geeigneten Maßnahmen zur Unterbindung von Staubentwicklung treffen.

Staubschutzmaske (gemäß Norm EN140FFP1), Handschuhe, Arbeitsoverall und zertifizierte Schutzbrille tragen.

Treten nach der Handhabung Symptome wie Hautausschlag auf, ist ein Arzt zu Rate zu ziehen und diese Warnhinweise sind vorzuzeigen. Bei schwerwiegenderen Anzeichen wie Schwellungen im Gesicht, an den Lippen oder den Augen oder bei Atembeschwerden ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen.

Die Anwendung wird in Zeiten der Trächtigkeit und Laktation nicht empfohlen.

10. VERFALLDATUM

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Außer Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahren.

Unter 30 °C lagern.

Nach dem ersten Öffnen die Packung gut verschlossen aufbewahren. An einem trockenen Ort lagern.

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

Nicht nach dem Verfalldatum verwenden.

Haltbarkeit angebrochener Primärverpackungen: 3 Monate.

Haltbarkeit des Futters als Pellets: 3 Monate.

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 örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

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

14. KINDERWARNHINWEIS „AUßER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN“

Außer Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spanien

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}