

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Doxycyclinum 200 Biofaktor, 0,2 g/g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indyków

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g produktu zawiera:

Substancja czynna:

Doksycyklina (w postaci hyklanu) 0,2 g

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego
Proszek barwy jasnożółtej do żółtej

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnia, kura, indyk

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Wskazaniem do stosowania jest leczenie zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na substancję czynną produktu, w szczególności:

- u świń:
 - różycy wywołanej przez *Erysipelothrix rhusiopathiae*,
 - pleuropneumonii wywołanej przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*,
 - enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae*,
 - zakaźnego zanikowego zapalenia nosa (ZZZN) wywołanego przez *Pasteurella multocida* oraz *Bordetella bronchiseptica*,
- u kur i indyków:
 - przewlekłych chorób układu oddechowego wywołanych przez *Mycoplasma gallicepticum*,
 - zapalenia worków powietrznych wywołanego przez *Mycoplasma* spp.,
 - ornitozy wywołanej przez *Chlamydophila psittaci*.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować u zwierząt ze stwierdzoną nadwrażliwością na tetracykliny.

Nie stosować u zwierząt w stanach odwodnienia organizmu, ze względu na możliwość działania nefrotoksycznego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Z uwagi na zróżnicowaną wrażliwość bakterii na doksycyklinę zaleca się pobieranie próbek bakteriologicznych od chorych ptaków na farmach i wykonywanie badań wrażliwości drobnoustrojów.

Zaobserwowano wysoki stopień oporności *E. coli* wyizolowanej od kurcząt na tetracykliny. Dlatego nie należy stosować produktu w leczeniu zakażeń wywołanych przez *E. coli*.

Ponieważ nie zawsze uzyskuje się eradykację patogenów docelowych, leczenie powinno być skojarzone z dobrą praktyką postępowania polegającą na zachowaniu odpowiedniej higieny, właściwej wentylacji, unikaniu przegęszczenia.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na doksycyklinę powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym.

Produkt ma odczyn kwaśny i może wywoływać podrażnienia. Podczas stosowania produktu leczniczego, należy używać odzieży i sprzętu ochronnego, na które składają się: (rękawice, fartuch, okulary ochronne) aby uniknąć kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi.

Po przypadkowym połknięciu, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

W razie dostania się produktu do oka, należy przepłukać je dużą ilością wody i zwrócić się o pomoc lekarską

Jeśli w wyniku kontaktu z produktem pojawią się objawy, takie jak wysypka, należy zwrócić się o pomoc lekarską i pokazać ulotkę lub opakowanie. Obrzęk twarzy, warg lub oczu, a także trudności w oddychaniu wymagają natychmiastowej pomocy medycznej.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W trakcie stosowania leku u świń możliwe jest wystąpienie fotosensybilizacji.

Długotrwałe stosowanie leku, niezależnie od dawki, może doprowadzić do zmian w składzie flory jelitowej a przez to do zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża:

U loch w drugiej połowie ciąży stosować tylko wówczas gdy korzyści przewyższają ryzyko stosowania.

Laktacja:

Nie stosować u loch karmiących ze względu na możliwość przenikania doksycykliny do mleka.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stosować równocześnie z antybiotykami o działaniu bakteriobójczym (penicyliny, cefalosporyny, aminoglikozydy) ze względu na antagonizm działania. Nie podawać łącznie z substancjami o działaniu nefrotoksycznym. Tetracykliny w wyniku chelatowania jonów wapnia potęgują działanie środków zwięzających.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podawać po dokładnym rozpuszczeniu w wodzie do picia.

Świnie: 10 mg doksycykliny na kg masy ciała na dobę (co odpowiada 50 mg Doxycyclinum 200 Biofaktor na kg masy ciała/dobę), przez 5–7 dni.

Kurczęta, indyki: 10 mg doksycykliny na kg masy ciała na dobę (co odpowiada 50 mg Doxycyclinum 200 Biofaktor na kg masy ciała/dobę), przez 3–5 kolejnych dni.

Na podstawie zalecanej dawki oraz całkowitej masy ciała leczonych zwierząt, należy obliczyć dokładną ilość dobową Doxycyclinum 200 Biofaktor za pomocą następującego wzoru:

$$\begin{array}{rcl}
 50 \text{ mg Doxycyclinum 200 Biofaktor} & \times & \text{Średnia masa ciała (kg)} \\
 / \text{kg masy ciała/dobę} & & \text{leczonych ptaków} \\
 \hline
 & & \text{mg Doxycyclinum} \\
 & = & \text{200 Biofaktor na l} \\
 & & \text{wody do picia} \\
 \text{Średnie dzienne spożycie wody (l) na ptaka} & &
 \end{array}$$

Obliczoną wartość należy rozpuścić w wodzie wypijanej przez leczone zwierzęta w ciągu doby. Tak przygotowany roztwór powinien stanowić jedyne źródło wody do picia.

Spożycie wody z lekiem zależy od stanu klinicznego zwierzęcia. Aby zapewnić właściwe dawkowanie, należy jak najdokładniej ocenić masę ciała leczonych zwierząt oraz ilość wypijanej wody.

Obliczoną dawkę dobową należy dodać do wody pitnej w taki sposób, aby cała ilość leku została spożyta w ciągu 24 godzin. Wodę do picia z lekiem należy przygotowywać na świeżo, co 24 godziny. Zaleca się przygotowanie stężonego roztworu (około 100 gramów produktu na 1 litr wody do picia), a następnie rozcieńczanie do stężenia leczniczego. Stężony roztwór może być również podany za pomocą odpowiedniego urządzenia do rozprowadzania leku w wodzie.

W przypadku zastosowania części zawartości opakowania, zaleca się wykorzystanie odpowiednio skalibrowanych przyrządów mierniczych. W 5 ml zaznaczonych na załączonej miarce (płaska łyżeczka) mieści się 3,5 g proszku.

Nie należy ubijać proszku w miarce podczas jego odmierzenia.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Przekraczanie zalecanej dawki preparatu u świń z niewydolnością nerek oraz loch w zaawansowanej ciąży może doprowadzić do upośledzenia czynności wątroby.

U indyków, które otrzymywały doksycyklinę w dawce 750 mg/l z wodą do picia, co stanowi 1,5–3-krotność dawki terapeutycznej, zaobserwowano statystycznie istotny spadek masy ciała.

4.11 Okresy (-y) karencji

Tkanki jadalne:

Świnie, kurczęta, indyki – 7 dni

Produkt nie dopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, tetracykliny, doksycyklina.

Kod ATC vet: QJ01AA02

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Doksycyklina jest antybiotykiem o działaniu bakteriostatycznym. Wykazuje działanie wobec bakterii tlenowych, beztlenowych, mykoplazm, chlamydii i riketsji. Drobnoustroje uważa się za wrażliwe na doksycyklinę (z wyłączeniem *Streptococcus*), jeżeli wartość MIC wynosi poniżej 4 µg/ml, a umiarkowanie wrażliwe przy MIC do 8 µg/ml. Oporne są organizmy dla których MIC wynosi ponad 16 µg/ml. Wartości MIC dla doksycykliny u bakterii chorobotwórczych gatunków docelowych wymienionych we wskazaniach przedstawiają się następująco: dla występujących u świń *E. rhusiopathiae* MIC wynosi 0,2 µg/ml, dla *A. pleuropneumoniae* wynosi 0,25–0,5 µg/ml, *M. hyopneumoniae* 0,03 µg/ml, *P. multocida* 0,25–0,5 µg/ml, *Bordetella bronchiseptica* 0,25–1,0 µg/ml. MIC dla bakterii chorobotwórczych dla kur i indyków wynosi: dla *Mycoplasma* spp., w tym *M. gallisepticum* – 0,20 µg/ml, dla *Chlamydophila psittaci* 0,05–0,20 do 0,497 µg/ml.

Mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych. Po przyłączeniu do podjednostki 30S rybosomu doksycyklina uniemożliwia łączenie się tRNA z kompleksem mRNA-

rybosom, co w konsekwencji hamuje przyłączanie aminokwasów do łańcucha peptydowego. Aby zahamować syntezę białek bakteryjnych, doksycyklina musi dostać się do wnętrza komórek bakteryjnych. Dzieje się to na zasadzie transportu aktywnego, dużą rolę odgrywa tu także dobra rozpuszczalność w tłuszczach, jaka charakteryzuje ten antybiotyk.

Mechanizm wytwarzania przez mikroorganizmy oporności na doksycyklinę polega na zahamowaniu transportu antybiotyku do wnętrza komórki lub na zwiększeniu jego transportu z wnętrza komórki. Zarówno wśród bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych najszybciej rozwija się oporność plazmidowa, może jednak pojawić się także oporność chromosomalna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Doksycyklina podawana doustnie dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Niewielki wpływ na jej wchłanianie ma obecność pokarmu oraz mleka. Biodostępność doksycykliny po podaniu doustnym u kurcząt wynosi 60–70%, u indyków 25–63%. U świń biodostępność po podaniu doustnym jest niższa i wynosi ok. 20–30%. Doksycyklina wiąże się z białkami krwi w 80–90% (np. 93% u świń).

Ze względu na wysoką lipofilność doksycyklina w dużym stopniu przechodzi do tkanek organizmu, a stężenia tam osiągnięte przekraczają wartość stężenia w surowicy krwi.

Doksycyklina ulega dystrybucji do większości tkanek organizmu. Szczególnie wysokie stężenia doksycykliny są stwierdzane w wątrobie, żółci, nerkach, płucach, śledzionie, kościach i płynie mózgowo-rdzeniowym. Doksycyklina jest też wydzielana do mleka.

U kur po podaniu wielokrotnej dawki doustnej stężenie doksycykliny we wszystkich tkankach, oprócz mięśni, było wyższe niż w osoczu w tym samym czasie. Od 7. dnia po ostatnim podaniu stężenie we wszystkich tkankach było poniżej limitu detekcji.

Doksycyklina metabolizowana jest w wątrobie. Wydalana jest głównie z żółcią i kałem, a jedynie w 30–40% z moczem. Po dostaniu się do światła jelit ulega chelatowaniu, prawdopodobnie przez jony Ca^{++} i Mg^{++} , a powstały w ten kompleks nie może być absorbowany. Doksycyklina, która nie połączyła się z jonami metali jest reabsorbowana. Zakwaszenie moczu zwiększa dyfuzję doksycykliny w tkance śródmiąższowej nerek, wzrost pH moczu zwiększa natomiast klirens nerkowy.

Parametry farmakokinetyczne:

Świnie.

Parametry farmakokinetyczne u świń o wadze od 20 do 23 kg, ze stałym dostępem do wody i paszy. Doksycyklinę podano drogą doustną w dawce 10,5 mg/kg m.c. Uzyskano następujące wyniki: AUC 13,79 [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$], $t_{1/2}$ 1,39–16,10 [h], V_d area 0,97 [l/kg], Cl 173 [ml/h.kg], MRT 7,36 [h], t_{max} 2,30 [h], C_{max} 1,52 [$\mu\text{g}/\text{mL}$]. Dostępność doksycykliny po podaniu doustnym jest o wiele niższa niż u ludzi, u których sięga 90%. W badaniach wykazano znaczące różnice w wielkości poszczególnych parametrów farmakokinetycznych u poszczególnych zwierząt w zależności od stopnia wypełnienia przewodu pokarmowego oraz osobniczymi różnicami w tempie metabolizmu. Farmakokinetyka doksycykliny u świń różni się od farmakokinetyki tego antybiotyku u pozostałych gatunków zwierząt. Czas eliminacji ($t_{1/2\beta}$) wynosił średnio 4,2 h po podaniu dożylnym i 3,1 h po podaniu doustnym. Doksycyklina wiązała się z białkami osocza krwi w 93%.

Kury.

Parametry farmakokinetyczne u kur zdrowych i chorych po podaniu doustnym pojedynczej dawki doksycykliny w ilości 20 mg/kg m.c. były różne. Stężenie doksycykliny w osoczu krwi było wyższe u kurcząt zdrowych niż u chorych. Wyższe wartości u zdrowych kur osiągnęły także takie parametry jak MRT, $t_{1/2}$, Cl_{tot} , C_{max} .

Po podaniu wielokrotnej dawki doustnej, stężenie doksycykliny we wszystkich tkankach, z wyjątkiem mięśni, było wyższe niż stężenie w osoczu w tym samym czasie. Stężenie doksycykliny było najwyższe w nerkach, następnie w wątrobie, płucach i mięśniach.

Doksycyklinę w ilości 10 mg/kg m.c. podano drogą doustną 7-tygodniowym kurczętom. Antybiotyk podawano ptakom mającym dostęp do paszy i ptakom, które nie otrzymywały pokarmu. U kurcząt głodzonych zachodziło szybkie wchłanianie doksycykliny z przewodu pokarmowego. Wartość C_{max} kształtowała się na poziomie $4,47 \pm 0,16 \mu\text{g}/\text{ml}$ i była osiągnięta po czasie (t_{max}) $1,73 \pm 0,06 \text{ h}$.

Biodostępność doksycykliny (F_{abs}) wynosiła $73,38 \pm 2,47\%$. Wchłanianie doksycykliny z przewodu pokarmowego u ptaków mających dostęp do paszy zachodziło wolniej ($t_{1/2} = 1,23 \pm 0,21 \text{ h}$; $t_{\text{max}} = 3,34 \pm 0,21 \text{ h}$), również wartość C_{max} była niższa i wynosiła $3,07 \pm 0,23 \mu\text{g}/\text{ml}$. Biodostępność (F_{abs}) wynosiła $61,07 \pm 4,39\%$. Wartości AUC u kurcząt głodzonych i mających dostęp do paszy były znacząco różne i wynosiły odpowiednio $55,33 \pm 1,80 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i $44,39 \pm 3,19 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Obecność

pokarmu w przewodzie pokarmowym wpływa na biodostępność i farmakokinetykę doksyicykliny u kurcząt.

Indyki.

Po podaniu doustnym doksyicykliny w dawce 25 mg/kg m.c. indykom na czczo C_{max} wyniosło: 3,8, 5,6, 7,4 i 5,7 $\mu\text{g/ml}$, odpowiednio dla indyków w wieku 3 dni, 3, 6, i 12 tygodni, i wystąpiło w czasie t_{max} 4,7, 1,5, 2,8 i 5,4 h. Natomiast u indyków nakarmionych wyniki przedstawiały się następująco: C_{max} wynosiło 2,5, 6,1, 4,8 i 3,0 $\mu\text{g/ml}$, odpowiednio dla indyków w wieku 3 dni, 3, 6 i 12 tygodni i wystąpiło w czasie t_{max} 4,2, 5,3, 4,5 i 7,5 h. Bezwzględna biodostępność u indyków na czczo oscylowała pomiędzy 25 a 63% (najwyższa u indyków 3-tygodniowych, a najniższa u 12-tygodniowych). Wartości C_{max} i AUC były znacząco niższe u ptaków otrzymujących pokarm w porównaniu do ptaków głodzonych w tym samym wieku.

Znaczący wpływ na wartości C_{max} , t_{max} i AUC miał wiek ptaków. Całkowita biodostępność (F_{abs}) doksyicykliny podawanej drogą doustną zwiększała się wraz z wiekiem ptaków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie podawać łącznie ze związkami wapnia i magnezu, mlekiem i preparatami mlekozastępczymi ze względu na możliwość tworzenia niewchłanialnych chelatów.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące

Okres ważności po rozpuszczeniu zgodnie z instrukcją: 24 godziny

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelki z HDPE z zamknięciem z LDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym zawierające 50, 100 i 1000 g proszku. Do każdego opakowania dołączona jest miarka. Opakowanie 1000 g oznakowane jest etykieto-ulołką.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezwytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

„Biofaktor” Sp. z o. o.

ul. Podmiejska 15 C

66-400 Gorzów Wielkopolski

Tel.: + 48 95 7325359

e-mail: sekretariat@biofaktor.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1562/04

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30.04.2004 / 10.06.2016

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

grudzień/2024

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy.