

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy g produktu zawiera:

Substancje czynne:

Doksycyklina (w postaci hykalanu) 0,2 g

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
--

Laktoza jednowodna

Proszek barwy jasnożółtej do żółtej.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnia, kura, indyk

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z 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*.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na tetracykliny.

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Brak.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

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

Zaobserwowano wysoki stopień oporności *E. coli* wyizolowanej od kur na tetracykliny. Dlatego nie należy stosować weterynaryjnego produktu leczniczego 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 nadmiernego zagęszczenia.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

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

Produkt ma odczyn kwaśny i może wywoływać podrażnienia. Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy używać środków ochrony osobistej, 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 weterynaryjnego produktu leczniczego do oka, należy przepłukać je dużą ilością wody i zwrócić się o pomoc lekarską.

Jeśli w wyniku kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym 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.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Świnia, kura, indyk:

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):	Fotosensybilizacja Zaburzenia funkcjonowania przewodu pokarmowego ¹
---	---

¹ Długotrwałe stosowanie produktu, niezależnie od dawki, może doprowadzić do zmian w składzie flory jelitowej, a przez to do zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesyłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do podmiotu odpowiedzialnego lub do właściwych organów krajowych za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej lub na opakowaniu bezpośrednim.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża:

U loch w drugiej połowie ciąży stosować jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Laktacja:

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

3.8 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 leków zwiotczających.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie w wodzie do picia.

Podawać po dokładnym rozpuszczeniu w wodzie do picia.

Świnie: 10 mg doksykyliny na kg masy ciała na dobę (co odpowiada 50 mg weterynaryjnego produktu leczniczego na kg masy ciała/dobę), przez 5–7 dni.

Kury, indyki: 10 mg doksykyliny na kg masy ciała na dobę (co odpowiada 50 mg weterynaryjnego produktu leczniczego 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 weterynaryjnego produktu leczniczego za pomocą następującego wzoru:

$$\frac{50 \text{ mg weterynaryjnego produktu leczniczego} \times \text{Średnia masa ciała (kg)}}{\text{/kg masy ciała/dobę} \quad \text{leczonych ptaków}} = \frac{\text{mg weterynaryjnego}}{\text{produktu leczniczego na l}} \\ \text{-----} \quad \text{Średnie dzienne spożycie wody (l) na ptaka} \quad \text{wody do picia}$$

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 zawierającej weterynaryjny produkt leczniczy 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 do picia w taki sposób, aby cała ilość weterynaryjnego produktu leczniczego została spożyta w ciągu 24 godzin. Wodę do picia zawierającą weterynaryjny produkt leczniczy 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 terapeutycznego. Stężony roztwór może być również podany za pomocą odpowiedniego urządzenia do rozprowadzania produktu 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 odmierzania.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

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

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

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Tkanki jadalne:

Świnia, kura, indyk: 7 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja lub odchowywanych z zamiarem pozyskiwania jaj przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01AA02

4.2 Dane 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.

4.3 Dane 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 kur 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 osiągnęte 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 dolnej granicy wykrywalności.

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 [µg.h/ml], $t_{1/2}$ 1,39-16,10 [h], $V_d \text{ area}$ 0,97 [l/kg], Cl 173 [ml/h.kg], MRT 7,36 [h], t_{max} 2,30 [h], C_{max} 1,52 [µg/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 kur 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 $4,47 \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$ i była osiągana 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 ($t_{1/2} = 1,23 \pm 0,21 \text{ h}$; $t_{max} = 3,34 \pm 0,21 \text{ h}$), również wartość C_{max} była niższa i wynosiła $3,07 \pm 0,23 \mu\text{g/ml}$. 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 $55,33 \pm 1,80 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ i $44,39 \pm 3,19 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym wpływa na biodostępność i farmakokinetkę doksycykliny u kurcząt.

Indyki.

Po podaniu doustnym doksycykliny 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}) doksycykliny podawanej drogą doustną zwiększała się wraz z wiekiem ptaków.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące.

Okres ważności po rozpuszczeniu zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

5.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

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

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biofaktor Sp. z o.o.

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1562/04

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/04/2004

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2026

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).