

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Bioxymutin 25 mg/g + 80 mg/g proszek do podania w wodzie do picia dla świń

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy g zawiera:

Substancje czynne:

Tiamuliny wodorofumaran	25 mg
Oksytetracykliny chlorowodorek	80 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Kwas winowy
Glukoza bezwodna

Jasnożółty proszek.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnia.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Weterynaryjny produkt leczniczy przeznaczony jest dla świń do leczenia schorzeń układu oddechowego oraz pokarmowego wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na kombinację tiamuliny i oksytetracykliny.

Produkt stosuje się do zwalczania enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae* i wikłanego przez *Pasteurella multocida*, odopłucnowego zapalenia płuc (pleuropneumonia) wywołanego przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, choroby Glässera wywołanej przez *Haemophilus parasuis*, zakaźnego zanikowego zapalenia nosa wywołanego przez patogenne szczepy *Pasteurella multocida* i wikłanego przez *Bordetella bronchiseptica*, zapalenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli*, martwicowego zapalenia jelit wywołanego przez *Salmonella choleraesuis*, dyzenterii wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*.

3.3 Przeciwwskazania

Nie podawać równocześnie z preparatami zawierającymi antybiotyki jonoforowe: salinomycynę, monenzynę i narazyne. Przerwa między podaniem tych preparatów, a podaniem weterynaryjnym produktem leczniczym musi wynosić co najmniej 7 dni. Nieprzestrzeganie tej zasady może powodować poważne upośledzenie wzrostu leczonych zwierząt, a nawet ich śmierć.

Oksytetracykliny nie należy stosować u zwierząt ze stwierdzoną niewydolnością nerek i wątroby. Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na tiamulinę lub tetracykliny.

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

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Spożycie roztworu leczniczego może być zmienione w wyniku choroby. Jeśli spożycie jest niewystarczające, należy zastosować leczenie pozajelitowe.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie produktu powinno być oparte na wynikach badania lekowrażliwości. Niewłaściwe użycie produktu może sprzyjać selekcji drobnoustrojów opornych na oksytetracyklinę i prowadzić do obniżenia skuteczności leczenia innymi tetracyklinami ze względu na możliwą oporność krzyżową.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Osoby o znanej nadwrażliwości na tiamulinę i tetracykliny powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

Podczas rozpuszczania produktu w wodzie należy unikać bezpośredniego kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi, gdyż może to wywołać podrażnienie. W przypadku przedostania się roztworu preparatu do oka lub na skórę niezwłocznie przemyć dużą ilością wody. Po przypadkowym połknięciu, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Jeśli w wyniku kontaktu z produktem wystąpią 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:

Rzadko (1 do 10 zwierząt/10 000 leczonych zwierząt):	Świąd* Rumień*
---	-------------------

* Najczęściej u świń trzymanyh w złych warunkach zoohigienicznych może wystąpić świąd i rumień w okolicach głowy, brzucha i krocza. Należy wówczas przerwać podawanie produktu, zmyć skórę zwierząt wodą, oczyścić kojce i zmienić ściółkę.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać 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.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Może być stosowany podczas ciąży i laktacji. Ze względu na zawartość oksytetracykliny, stosowanie w okresie późnej ciąży może prowadzić do zmiany zabarwienia zębów u płodów.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie podawać równocześnie z następującymi antybiotykami jonoforowymi: salinomycyna, monenzyna i narazyna. Przerwa między podaniem tych preparatów, a podaniem produktu musi wynosić co najmniej 7 dni. Tiamulina hamuje metabolizm antybiotyków jonoforowych, co prowadzi do kumulacji tych substancji w tkankach i ostatecznie do wystąpienia objawów zatrucia, takich jak: utrata apetytu, drżenie mięśni, niezborność kończyn, a nawet śmierć. Inne jonofory, takie jak lazalocid, maduramycyna i semduramycyna, mogą być podawane równocześnie z tiamuliną. Dwu- i trójwartościowe jony, takie jak magnez, wapń, glin czy żelazo, mogą zmniejszać absorpcję oksytetracykliny z przewodu pokarmowego ze względu na tworzenie chelatów.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Weterynaryjny produkt leczniczy powinien być podawany doustnie po rozpuszczeniu w wodzie do picia w dawce 19,2 mg chlorowodoru oksytetracykliny i 6 mg wodorofumaranu tiamuliny na kg m.c., co odpowiada 240 mg weterynaryjnego produktu leczniczego na kg m.c.

Przed podaniem weterynaryjnego produktu leczniczego należy oszacować objętość wody wypijanej przez chore zwierzęta w ciągu doby. W tej objętości należy rozpuścić ilość produktu obliczoną zgodnie z poniższym wzorem:

$$\text{Ilość produktu [g]} = 0,24 \times \text{Masa ciała leczonych zwierząt [kg]}$$

Weterynaryjny produkt leczniczy stosować przez 7–10 kolejnych dni. Woda z produktem powinna być jedynym źródłem wody pitnej.

Codziennie należy przygotować świeży roztwór produktu.

Spożycie wody może być zróżnicowane i zależy od wieku, stanu zdrowia, warunków chowu itp.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia. W celu zmniejszenia ryzyka powstawania lekooporności wskutek narażenia drobnoustrojów na subterapeutyczne dawki substancji czynnych system pojenia powinien zostać starannie wypłukany po zakończeniu leczenia.

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

Objawy przedawkowania produktu mogą przypominać objawy przedawkowania tiamuliny.

Podawanie pojedynczych dawek 100 mg tiamuliny /kg m.c. wywołało u świń przyspieszenie oddechu i objawy bólowe ze strony jamy brzusznej. Przy dawce 150 mg/kg nie zanotowano objawów ze strony OUN z wyjątkiem otępienia. Przy podawaniu przez 14 dni dawki 55 mg/kg pojawiło się przejściowe ślinienie i lekkie podrażnienie żołądka. Uważa się, iż w przypadku świń, tiamulina ma odpowiedni indeks terapeutyczny i nie zdołano ustalić minimalnej dawki letalnej.

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: 21 dni.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QJ01RA90

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tiamulina jest półsyntetycznym antybiotykiem, pochodną pleuromutiliny, o działaniu bakteriostatycznym. Przeciwbakteryjna aktywność tiamuliny polega na hamowaniu syntezy białek u wrażliwych drobnoustrojów, głównie poprzez blokadę podjednostki 50S rybosomów bakteryjnych oraz prawdopodobnie także połączonych podjednostek 50S i 30S.

Tiamulina cechuje się znaczną skutecznością przeciw bakteriom Gram-dodatnim i niektórym Gram-ujemnym. Wykazuje szczególną skuteczność przeciwko mykoplazmom. W badaniach *in vitro* tiamulina wykazuje wysoką aktywność w stosunku do następujących mikroorganizmów:

Actinobacillus spp., *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter*, *Brachyspira hyodysenteriae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Wrażliwość bakterii na tiamulinę.

Gatunki	MIC zakres (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>B. hyodysenteriae</i>	0,01–5,0	0,3	0,6
<i>A. pleuropneumoniae</i>	0,8–12,0	3,0	6,0
<i>P. multocida</i>	1,56–25	3,1	13,0
<i>M. hyopneumoniae</i>	<0,03–0,06	<0,03	0,06

Oksytetracyklina jest antybiotykiem bakteriostatycznym, o szerokim spektrum działania należącym do grupy tetracyklin naturalnych. Jej działanie przeciwbakteryjne polega na zahamowaniu procesu syntezy białek w organizmie drobnoustrojów poprzez blokowanie miejsc wiążących aminoacylo-t-RNA na podjednostce 30S rybosomów bakteryjnych. Oksytetracyklina ma bardzo szerokie spektrum działania obejmującą drobnoustroje Gram-dodatnie i Gram-ujemne takie jak: *E. coli*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella* spp. Jest również skuteczna w zwalczaniu mykoplazm.

Połączenie tiamuliny i oksytetracykliny wykazuje działanie synergistyczne wobec wielu drobnoustrojów.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Tiamulina

Tiamulina po podaniu doustnym w wodzie do picia bardzo dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Biodostępność tiamuliny u świń wynosi około 90%. Po pojedynczym podaniu doustnym dawek 10 i 25 mg tiamuliny /kg m.c. C_{max} w surowicy wyniosło odpowiednio 1,03 µg/ml i 1,82 µg/ml, a T_{max} wyniosło w obu przypadkach 2 godziny. Stopień wiązania tiamuliny z białkami osocza ocenia się na 45%. Objętość dystrybucji przekracza 1 l/kg m.c. Wysokie stężenie antybiotyku stwierdzono w płucach, wątrobie, nerkach, ścianie okrężnicy. Biologiczny okres półtrwania wynosi u świń około 2 godz. U świń lek jest intensywnie metabolizowany w wątrobie do około 25 metabolitów. Główne drogi przemian tiamuliny u świni to N-deetylacja, hydroksylacja, utlenianie i sulfoksydacja. Żaden z metabolitów nie jest dominujący pod względem osiąganego w organizmie stężenia. Metabolity są nieaktywne mikrobiologicznie lub wykazują bardzo niewielką aktywność przeciwdrobnoustrojową, nieistotną dla działania tiamuliny. Około 2/3 podanej dawki wydalana jest z żółcią, pozostała ilość z moczem. Tiamulina, która nie została wchłonięta i zmetabolizowana dostaje się do okrężnicy, gdzie osiąga wysoką koncentrację.

Zawartość w wodzie	Zakładana dawka dzienna tiamuliny w mg/kg m.c.	Aktywność tiamuliny µg /ml		
		Płuca	Migdałki	Treść okrężnicy
60 ppm	6,2	1,11	a	2,16
120 ppm	13,2	4,26	a	5,59
180 ppm	20,9	8,5	2,5	18,58

a=< limit czułości próby

Oksytetracyklina

Po podaniu doustnym u świń, oksytetracyklina niecałkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. W zależności od spożywanego pokarmu biodostępność wynosi do 60 do 80%, przy czym obecność w pokarmie jonów metali (wapnia, magnezu) ogranicza biodostępność antybiotyku. Około 25–30%

wchłoniętej oksytetracykliny wiąże się z białkami osocza, pozostałe 70–75% przenika bezpośrednio do tkanek. Maksymalne stężenie (C_{max}) uzyskiwane jest po około 2–6 godzinach. Antybiotyk swobodnie penetruje przez błony biologiczne, osiągając pożądane stężenie terapeutyczne we wszystkich organach. Przenika przez barierę łożyskową i do płynu mózgowo-rdzeniowego. Największe stężenie stwierdzono w wątrobie, nerkach, płucach, kościach i zębach. Oksytetracyklina u świń jest metabolizowana w wątrobie. Oksytetracyklina wydalana jest głównie z moczem (50–80%), a pozostała część z kałem. Oksytetracyklina gromadzi się w tkankach twardych (kościach, zębach).

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Woda zawierająca więcej niż 10 ppm wolnych chlorków może osłabiać działanie tiamuliny w przypadku podawania produktu w wodzie do picia
Przy doustnym podawaniu oksytetracykliny należy zwrócić uwagę na fakt, że ma ona tendencję do tworzenia chelatów z dwuwartościowymi kationami co może osłabiać jej absorpcję. Najczęściej ta reakcja ma miejsce w obecności produktów zawierających kationy poliwalentne magnezu i wapnia.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 12 dni.
Okres ważności po rekonstytucji zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

5.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania i transportu.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Worek z LDPE biały lub worek strunowy z laminatu PET/Al/PE srebrny, zawierający 1 kg proszku.
Worek z LDPE bezbarwny, pakowany w biały worek z LDPE lub worek strunowy z laminatu PET/Al/PE srebrny, zawierający 5 kg proszku.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytych 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.ż.o.o.

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

1243/02

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/12/2001

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2026

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>).