

**SINTODOX 500**  
**Antibakterik**  
**Prašak za oralnu primjenu, za svinje, brojlere i ćurke**  
**Za upotrebu u veterinarstvu**

**Sastav:** 1 g praška sadrži:

Doksiciklin hiklat 500,0 mg

Pomoćne supstance: (do 1.000 mg) bezvodna limunska kiselina, bezvodni koloidni silicij dioksid, lakoza monohidrat.

### **Djelovanje**

Doksiciklin je bakteriostatik širokog spektra djelovanja iz grupe tetraciklinskih antibiotika, dobijen polusintetskim putem iz oksitetraciklina. Mehanizam djelovanja doksiciklina, kao i ostalih tetraciklina, zasniva se na inhibiciji sinteze proteina. Oni se spajaju s 16S RNA (rRNA) i proteinom S7 30S bakterijskog ribozoma te inhibiraju vezanje aminoacilarni transfer RNA (AA-tRNA) na njihovo mjesto pričvršćivanja na ribozomu što zaustavlja proces sinteze peptida.

Poznata su četiri stečena mehanizma rezistencije mikroorganizama na tetracikline: smanjeno nakupljanje tetraciklina (smanjena propusnost zida bakterijske ćelije i aktivno istiskivanje tetraciklina iz ćelije, efluks pumpe), zaštita sinteze proteina u ribozomima bakterija, enzimatska inaktivacija antibiotika i mutacije rRNK (čime se sprječava vezanje tetraciklina na ribozome). Mehanizmi rezistencije na tetracikline obično se prenose plazmidima ili drugim pokretnim genetskim strukturama (npr. konjugiranim transpozonomima).

Rezistencija na tetracikline je česta te je utvrđena i kod ciljnih bakterija, ali učestalost rezistentnih bakterija na pojedinim područjima može se značajno razlikovati.

Unakrsna rezistencija na antibiotike iz grupe tetraciklina također je česta.

### Farmakokinetika

Resorpcija tetraciklina je općenito dobra, a doksiciklin, kao i ostali tetraciklini II generacije, zbog svoje znatno veće (5-10 puta) lipofilnosti lakše penetrira ćelijske membrane i ima znatno bolje farmakokinetičke osobine pa time i resorpciju. Maksimalna koncentracija u cirkulaciji se općenito, za većinu vrsta, postiže jako brzo, nakon 2-4 sata. Bioraspoloživost je visoka, i ne značajno pogođena hranom (za razliku od starijih tetraciklina). Oko 90% veže se za plazmatske proteine. Odlično prodire u tkiva, a prolazi i placentarnu i hematoencefalnu barijeru. Poluvrijeme eliminacije iznosi 12–24 sata (duže kod životinja sa slabijom funkcijom jetre). Doksiciklin se iz organizma izlučuje uglavnom u nepromijenjenom, neaktivnom obliku, najvećim dijelom fecesom, a manje putem mokraće i žuči. Izlučuje se i mlijekom.

### **Ciljne vrste**

Svinje, brojleri i ćurke.

### **Indikacije**

**SINTODOX 500** indiciran je za tretiranje infekcija gastrointestinalnog, bronho-pulmonalnog, urinarnog trakta i kože te drugih infekcija izazvanih Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama osjetljivim na doksiciklin.

Lijek se upotrebljava na osnovu testa osjetljivosti mikroorganizama (antibiogram).

Kod svinja su to uzročnici respiratornih infekcija: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*) i mikoplazme (*Mycoplasma hyopneumoniae*) te MMA sindrom krmača.

Kod brojlera i ćurki za lijećenje respiratornih infekcija čiji su uzročnici *Ornithobacterium rhinotracheale*, *Pasteurella multocida* te infekcija respiratornog sistema i zglobova uzokovanih s *Mycoplasma gallisepticum* i *Mycoplasma synoviae*.

### Način aplikacije i doziranja

Brojleri: 10 mg doksiciklina/kg tj. mase (jednako je 20 mg proizvoda/kg tj. mase) tokom 5 dana.

Ćurke: 20 mg doksiciklina/kg tj. mase (jednako je 40 mg proizvoda/kg tj. mase) tokom 5 dana.

Svinje: 10 mg doksiciklina/kg tj. mase (jednako je 20 mg proizvoda/kg tj. mase) tokom 5 dana.

Proizvod se primjenjuje oralno rastvoren u vodi za piće.

Medicinirana voda može se dodavati i u tečnom hranivu.

Tečno medicinirano hranivo treba odmah iskoristiti, a nikako skladištiti.

Proizvod se primijenjuje po preporuci veterinara, vodeći računa da se ne prekorači dnevna doza u mg aktivne supstance/kg tjelesne mase.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje i izbjeglo prekomjerno ili premalo doziranje, tjelesnu masu životinja odrediti što je preciznije moguće. Životinje koje se tretiraju grupisati po tjelesnoj masi, uzimajući u obzir njihovu dnevnu potrošnju vode i pažljivo izračunati dozu proizvoda. Unos pitke vode s lijekom ovisi o kliničkom stanju svinja, brojlera i ćurki.

Dnevni iznos potrebnog lijeka može se izračunati na osnovu doze koja se primijenjuje i broju i tjelesnoj masi životinja koje se liječe. Sljedeća formula može se upotrijebiti za izračun koncentracije proizvoda potrebnog u pitkoj vodi:

$$\frac{\text{mg proizvoda/kg tj. mase/dan} \times \text{srednja tj. masa (kg)}}{\text{srednja dnevna potrošnja vode (l) po životinji}} = \text{broj mg proizvoda/l vode za piće}$$

Unos medicinirane vode ovisi od kliničkog stanja životinja. Potrebno je prilagoditi koncentraciju lijeka u vodi za piće kako bi se dobila ispravna doza.

Dnevni iznos potrebnog proizvoda treba se dodati vodi za piće tako da se sav lijek konzumira za 24 sata. Svježa otopina medicinirane voda mora se pripremati svaka 24 sata i treba biti jedini izvor vode za piće tokom liječenja.

Vodu s lijekom ne treba pripremati niti čuvati u metalnim posudama.

Maksimalna rastvorljivost proizvoda u vodi je 72 g/l. Rastvorljivost proizvoda ovisi o pH i podložna je taloženju kada se pomiješa u alkalnoj otopini.

### Kontraindikacije

Ne koristiti kod koka nosilja i ćurki čija se jaja koriste u ishrani ljudi.

Ne koristi se kod životinja kod kojih je otkrivena rezistencija na tetracikline.

Ne davati životinjama s oboljenjima jetre i bubrega.

Ne davati životinjama s težim infekcijama probavnog trakta (npr. jaka dijareja) jer je u takvim slučajevima resorpcija lijeka smanjena, a oralna primjena može pogoršati disbiozu.

Doksiciklin se ne primijenjuje kod suprasnih krmača i to naročito u prvom dijelu graviditeta jer može doći do poremećaja formiranja skeleta kod fetusa (tetraciklini se vežu za kalcij) kao i toksičnih efekata na bubrege i jetru fetusa.

Tokom gravidnosti i dojenja, njegova upotreba se preporučuje samo u skladu s procjenom koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Ne koristiti kod preživara, jer remeti mikrobnu fermentaciju buraga kao ni kod drugih životinja za koje lijek nije namijenjen.

Doksicilin se ne smije davati profilaktički.

Također se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima, naročito onim koji su nefro i hepatotoksični, lijekovima koji sadržavaju dvovalentne i trovalentne soli, zatim s betalaktamskim antibioticima, kvinolonima, hloramfenikol natrij sukcinatom, cikloserinom, aminofilinom, topljivim barbituratima i antacidima.

Ne koristi se kod životinja osjetljivih na tetracikline, doksiciklin ili na bilo koju pomoćnu supstancu u ovom proizvodu.

### **Neželjena djelovanja**

Kod svinja se nakon oralne primjene mogu javiti gastrointestinalni poremećaji u vidu blage dijareje (posebno kod prasadi), smanjenog apetita, povraćanja i anoreksije. Disbioza se može javiti posebno kod dugotrajne upotrebe. Rijetko se može javiti hepatotoksičnost kada laboratorijski nalazi mogu pokazati blago povišene jetrene enzime, a najčešće je reverzibilnog karaktera nakon prekida terapije.

Kod peradi je zabilježena disbioza crijevne flore uz mogućnost pojave proliva, naročito kod brojlera te smanjenje unosa hrane i vode.

Također su moguće i reakcije preosetljivosti.

Učestalost pojave neželjenih reakcija je određena u skladu sa sljedećim pravilima:

- vrlo često (više od 1 od 10 tretiranih životinja ispoljavaju neželjenu reakciju)
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 liječenih životinja)
- povremene (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1.000 liječenih životinja)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10.000 liječenih životinja)
- veoma rijetke (manje od 1 na 10.000 liječenih životinja, uključujući izolovane slučajeve).

### **Predoziranje**

Kod svinja visoke doze doksiciklina davane tokom dužeg perioda dovode do pojave ulceracija na sluzokoži želuca, funkcionalnih i morfoloških promjena na jetri i degenerativnih promjena umjerenog intenziteta na bubrezima. Kod peradi može doći do senzibilizacije i digestivnih smetnji, zbog utjecaja doksiciklina na intestinalnu floru.

Teži toksični efekti (npr. sistemska oštećenja jetre/bubrega) su rijetki i uglavnom povezani s dugotrajnom primjenom i prekoračenjem doze više od 5–10 puta.

U slučaju pojave bilo kakvih neželjenih reakcija veterinar mora biti informiran i postupiti u skladu s odredbama člana 26. Zakona o lijekovima koji se upotrebljavaju u veterinarstvu („Službene novine Federacije BiH“ br. 15/98 i 70/08).

### **Interakcije i inkompatibilnost s drugim lijekovima**

Doksiciklin, kao predstavnik tetraciklina, može stupati u značajne interakcije s drugim lijekovima, dodacima ishrani i aditivima u vodi. Neke od ovih interakcija mogu smanjiti njegovu efikasnost, povećati rizik od neželjenih efekata ili kompromitovati ishod liječenja.

Doksiciklin ima izraženu sklonost vezivanja za dvo- i trovalentne katione, poput kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ), magnezija ( $\text{Mg}^{2+}$ ), željeza ( $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ) i aluminijsa ( $\text{Al}^{3+}$ ). U prisustvu ovih jona dolazi do stvaranja netopljivih helata u gastrointestinalnom traktu, čime se značajno smanjuje njegova resorpcija i posljedično terapijska efikasnost.

U praksi, to znači da doksiciklin ne treba primjenjivati istovremeno s mineralnim dodacima, vitaminsko-mineralnim premiksima bogatim kationima, antacidima ili aditivima na bazi metala. Ukoliko se koristi, preporučuje se vremenski razmak od najmanje 2 do 3 sata između primjene.

Doksiciklin je bakteriostatski antibiotik, što znači da samo inhibira rast bakterija. Ukoliko se kombinuje s baktericidnim antibioticima, kao što su penicilini, ampicilin ili cefalosporini, može doći do farmakodinamičkog antagonizma. Ovaj antagonizam se temelji na činjenici da baktericidni antibiotici djeluju najefikasnije na bakterije koje se aktivno dijele, dok doksiciklin tu diobu zaustavlja.

U kliničkoj praksi kod svinja i peradi ova kombinacija se ne preporučuje, jer može doći do smanjenja efikasnosti oba lijeka, posebno kod teških bakterijskih infekcija.

Lijekovi koji djeluju kao induktori mikrozomalnih enzima u jetri, poput rifampicina ili fenobarbitala (koji se rijetko koriste kod životinja), mogu povećati metabolizam doksiciklina, čime se skraćuje njegovo vrijeme polueliminacije i smanjuje koncentracija u krvi.

Iako nema direktnog farmakodinamičkog antagonizma, doksiciklin se obično ne kombinuje sa sulfonamidima ili kombinacijom trimetoprim-sulfonamid, jer svi ovi antibiotici djeluju bakteriostatski i pokrivaju sličan spektar mikroorganizama. Kombinovana primjena može povećati rizik od gastrointestinalnih poremećaja, disbioze i hepatotoksičnosti.

Terapija doksiciklinom može interferirati s imunološkim odgovorom na žive atenuirane vakcine, posebno ako se daju tokom ili neposredno nakon antibiotske terapije. Mehanizam uključuje smanjenu replikaciju vakcinalnih sojeva i imunosupresiju izazvanu antibiotskom selekcijom crijevne mikroflore.

Preporučuje se da se vakcinacija ne provodi tokom terapije doksiciklinom te da se sačeka najmanje 5 do 7 dana nakon završetka terapije prije primjene vakcina.

Neki aditivi koji se dodaju u vodu za piće, poput organskih kiselina (npr. mravlja, limunska) ili amonij-hlorida, mogu utjecati na pH vode, što dovodi do nestabilnosti doksiciklina. Također, neki kationski surfaktanti mogu utjecati na njegovu topljivost.

Zbog toga se preporučuje da se doksiciklin ne miješa istovremeno s drugim aditivima bez prethodne provjere kompatibilnosti, posebno u vodi čiji je pH ispod 5.

Eksperimentalna studija pokazala je da doksiciklin može povećati resorpciju lijekova poput varfarina i digoksina putem crijevnih transportera (BCRP, MRP2), što je potvrđeno u svinjskom modelu i klinički. Ovi nalazi ukazuju na potrebu opreza kod istovremene primjene doksiciklina s drugim oralnim lijekovima u veterinarskoj praksi.

### **Napomene i mjere opreza**

Neppravilno doziranje lijeka prilikom liječenja, kao i nedovoljan vremenski period najčešći su uzroci razvoja bakterijske rezistencije.

#### Posebne mjere za upotrebu kod životinja

Upotreba veterinarskog lijeka treba biti limitirana na farme gdje je bolest dijagnosticirana. Upotreba proizvoda treba se zasnivati na identifikaciji i testiranju osjetljivosti ciljnih patogena tj. obavezno uraditi antibiogram. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na epidemiološkim informacijama i znanju o osjetljivosti ciljnih bakterija na farmi na lokalnom/regionalnom nivou. Nepravilna upotreba lijeka mogla bi povećati otpornost na doksiciklin, a time i smanjiti učinkovitost djelovanja drugih tetraciklina zbog moguće pojave unakrsne rezistencije.

Za rastvaranje lijeka u vodi za piće, izbjegavati upotrebu oksidirane opreme.

Otopinu ne pripremati niti čuvati u metalnim posudama.

Kada se **SINTODOX 500** daje u vodi za piće potrebno je svakodnevno praviti svjež rastvor lijeka. U cilju što uspješnije terapije (bolje konzumacije lijeka), preporučuje se da se životinjama nekoliko sati prije tretmana uskrati voda za piće.

Ukoliko se kod tretiranih životinja pojavi reakcija preosjetljivosti, odnosno anafilaksija treba odmah dati adrenalin i po potrebi, antihistaminike i glukokortikoide.

Kod peradi treba izbjegavati dodavanje mineralnih dodataka u isto vrijeme.

Za životinje koje slabije piju vodu, liječenje treba provoditi parenteralno (koristeći odgovarajući lijek po savjetu veterinarar).

Ponavljanje ili produženu upotreba lijeka treba izbjegavati poboljšanjem praksi upravljanja, uključujući ispravnu ventilaciju i ne previsoku gustinu naseljenosti životinja te čišćenjem i dezinfekcijom.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja rukuje proizvodom

Tokom pripreme i primjene lijeka izbjegavati direktan kontakt proizvoda s kožom, očima i sluzokožom, kao i udisanje čestica prašine.

Osobe osjetljive na aktivnu supstancu trebaju izbjegavati kontakt s veterinarskim lijekom.

Prilikom rukovanja proizvodom obavezno koristiti posebnu zaštitnu opremu koja se sastoji od zaštitne odjeće, rukavica i adekvatne maske za prašinu.

U slučaju kontakta s kožom, kožu oprati vodom i sapunom.

U slučaju kontakta s očima, oči dobro isprati s vodom.

Nije preporučeno jesti, piti ili pušiti prilikom rukovanja i obavezno oprati ruke nakon upotrebe lijeka.

U slučaju gutanja hitno se obratiti ljekaru i pokazati mu upustvo lijeka.

Oticanje lica, usta i očiju ili otežano disanje su ozbiljni simptomi koji traže hitnu intervenciju ljekara.

Upotreba tokom gravidnosti, dojenja i nošenja jaja

Upotreba kod gravidnih i mladih životinja može uzrokovati promjenu boje i hipoplaziju zuba te kašnjenje u rastu kostiju kod fetusa jer se tetraciklini vezuju za rastuće koštane strukture. Tokom gravidnosti i dojenja, njegova upotreba se preporučuje samo u skladu sa procjenom rizika od strane odgovornog veterinarar. Nije dozvoljena upotreba kod koka nesilica i ćurki koje nose jaja namijenjena ljudskoj ishrani. Nije preporučeno prekoračiti preporučene doze iako negativan efekat kod životinja nije primjećen kod predoziranja lijekom.

Lijek čuvati izvan dohvata djece i životinja.

S neiskorištenim proizvodom ili praznom ambalažom postupa se u skladu sa Zakonom o upravljanju otpadom (Sl. novine FBiH br. 33/03).

## **Karenca**

Meso i jestive iznutrice svinja: tokom liječenja i još 8 dana nakon posljednje aplikacije lijeka.

Meso i jestive iznutrice brojlera: tokom liječenja i još 7 dana nakon posljednje aplikacije lijeka.  
Meso i jestive iznutrice ćurki: tokom liječenja i još 10 dana nakon posljednje aplikacije lijeka.  
Lijek se ne smije primjenjivati kod koka nosilja i ćurki koje proizvode jaja za ishranu ljudi i suprasnih krmača.

### **Čuvanje**

Skladištiti na suhom i hladnom mjestu, zaštićeno od svjetlosti i vlage.  
Lijek se mora čuvati izvan dohvata djece i životinja. Maksimalna temperatura skladištenja ne bi trebala biti viša od 25 °C.

### **Rok upotrebe**

Označen je na pakovanju (2 godine za originalno pakovanje).  
Pripremljenu mediciniranu otopinu utrošiti nakon najduže 24 sata.

### **Način izdavanja**

Lijek ne podliježe izdavanju.

### **Način primjene**

Lijek može primjenjivati samo doktor veterinarske medicine/diplomirani veterinar („*Ad manum veterinarii*“).

### **Pakovanje**

Plastične kutije ili plastične vrećice à 100, 500 i 1.000 g.

### **Broj i datum rješenja**

UP-I-06-2-20/21-1679/25, od 18. augusta 2025. godine

### **Nosilac dozvole**

Sintofarm Adriatica d.o.o., Poduzetnička zona Dusine br. 6, Orašje, BiH.

### **Proizvođač i distributer**

Sintofarm Adriatica d.o.o., Poduzetnička zona Dusine br. 6, Orašje, BiH.