

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimerazin 100 mg/g + 20 mg/g proszek do sporządzania zawiesiny z wodą do picia lub z mlekiem dla bydła, koni i świń

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram zawiera:

Substancje czynne:

Sulfamerazyna	100 mg
Trimetoprim	20 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Krzemionka koloidalna
Sacharoza

Biały, drobnokrystaliczny proszek z kremowym odcieniem, bez zbryleń.

3. DANE KLINICZNE

3.1. Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnia, koń.

3.2. Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie zakażeń bakteryjnych układu oddechowego, przewodu pokarmowego, nerek i dróg moczowo-płciowych oraz innych zakażeń bakteryjnych różnego pochodzenia (jak np. powikłania po chorobach wirusowych) u bydła, świń i koni, wywołanych przez bakterie wrażliwe na działanie substancji czynnych. Spektrum działania obejmuje bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, w szczególności:

Actinobacillus spp., *Actinomyces* spp., *Bordetella* spp., *Corynebacterium* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Yersinia* spp.

3.3. Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku zaburzeń czynnościowych wątroby i nerek, zmniejszonego przyjmowania wody (przy odwodnieniu), uszkodzeń układu krwiotwórczego.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancje czynne lub dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u kóz, które cechuje gatunkowa nadwrażliwość na sulfonamidy.

Nie stosować u zwierząt odwodnionych i wyniszczonych.

3.4. Specjalne ostrzeżenia

Patrz punkt 3.9.

3.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Ze względu na możliwe zróżnicowanie wrażliwości drobnoustrojów na potencjalizowane sulfonamidy stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno być oparte na wynikach badania lekowrażliwości patogenów izolowanych z danego przypadku.

W każdym przypadku podejrzenia kolibakteriozy zaleca się wykonanie antybiogramu ze względu na dość rozpowszechnione występowanie oporności szczepów *E. coli* przy stosowaniu połączeń sulfonamidów i trimetoprimu.

Użycie weterynaryjnego produktu leczniczego w sposób niezgodny z zaleceniami może skutkować wzrostem częstotliwości występowania bakterii opornych na sulfamerazynę i trimetoprim i zmniejszeniem skuteczności leczenia innymi potencjalizowanymi sulfonamidami wskutek oporności krzyżowej.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Podczas przygotowywania i podawania zawiesiny należy zachować ostrożność w celu uniknięcia narażenia. Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy używać środków ochrony osobistej, na które składają się rękawice, maski, okulary ochronne.

Osoby o znanej nadwrażliwości na sulfonamidy lub trimetoprim powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym.

W razie dostania się produktu do oka należy przepłukać je dużą ilością wody. Jeśli wystąpi podrażnienie, należy zwrócić się o pomoc lekarską.

Jeśli w wyniku kontaktu rozwiną się objawy, takie jak wysypka na skórze, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie. Obrzęk twarzy, okolicy oczu lub ust, a także trudności w oddychaniu są znacznie poważniejszymi objawami, wymagającymi natychmiastowej interwencji medycznej.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6. Zdarzenia niepożądane

Bydło, świnia, koń.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Zaburzenia przewodu pokarmowego ¹
	Niewydolność nerek ²
	Skórne reakcje alergiczne ³

¹ Wynikają z dysbakteriozy i nadkażeń; w postaci braku apetytu, biegunki lub wymiotów.

² Wynika z uszkodzenia kanalików nerkowych przez krystalizujące w moczu (ale głównie u mięsożernych) acetylowe pochodne SMR.

³ W postaci pokrzywki, wysypki, rumienia.

Zdarzenia niepożądane w czasie stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego mogą być wynikiem bezpośredniego działania toksycznego albo mieć podłoże immunologiczne.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągła monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego 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:

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Laktacja:

Nie stosować u zwierząt w okresie laktacji.

3.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać podawania weterynaryjnego produktu leczniczego ze środkami moczopędnymi (furosemid, hydrochlorotiazyd, acetazolamid), gdyż przyspieszają one eliminację sulfonamidów. Nie podawać z kokcydiostatykami jonoforowymi (monenzyna, salinomycyna, lasalocid), które ograniczają wchłanianie stosowanych doustnie sulfonamidów. Antagonistami sulfonamidów są witaminy z grupy B, leki miejscowo znieczulające (prokaina) oraz penicylina prokainowa. Fenylobutazon może wypierać sulfonamidy z połączeń z białkami stwarzając niebezpieczeństwo wystąpienia krystalurii. Substancje zakwaszające mocz, takie jak chlorek amonu czy kwas askorbinowy, zwiększają ryzyko wytrącania się sulfonamidów w układzie moczowym.

3.9. Droga podania i dawkowanie

W wodzie do picia lub w mleku.

Stosować przez okres 7 dni.

W pierwszym dniu leczenia 10 g weterynaryjnego produktu leczniczego na 20 kg masy ciała dziennie, jednorazowo lub w dwóch dawkach, co 12 godzin.

W następnych dniach 5 g produktu na 20 kg m.c. Weterynaryjny produkt leczniczy stosuje się rozprowadzony w wodzie, mleku lub preparatach mlekozastępczych. Zawiesinę należy sporządzić bezpośrednio przed podaniem.

Do czystego pojemnika odmierzyć wyliczoną dawkę weterynaryjnego produktu leczniczego, następnie dodać wodę, mleko lub preparat mlekozastępczy w ilości umożliwiającej jednorazowe spożycie przez zwierzęta, mieszać energicznie przez ok. 1 min. do uzyskania jednorodnego płynu. Wodę pitną można podać po spożyciu przez zwierzęta całej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego.

Niewykorzystaną zawiesinę zutylizować.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

Spożycie płynów jest uzależnione od wielu czynników, m.in. stanu klinicznego zwierząt, warunków otoczenia. W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy monitorować spożycie płynów i odpowiednio dostosować stężenie podawanej zawiesiny. Jeśli nie jest to możliwe, należy zastosować inny weterynaryjny produkt leczniczy.

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

Brak jest danych o wartości LD₅₀ sulfamerazyny u zwierząt. Określone jednak wartości LD₅₀ dla innych sulfonamidów (od 5200 mg/kg m.c. u myszy po podaniu *p.o.* do 8000 mg/kg m.c. u psa) wykazują, że dla sulfamerazyny wartość ta może być wysoka. U psa stwierdzono objawy zatrucia po podaniu sulfonamidu w dawce 1 g/kg m.c., u świni 300-500 mg/kg m.c. Objawy zatrucia to ślinienie, wymioty, biegunki, duszność, pobudzenie, ataksja, u bydła – ataksja i zapaść. Najczęściej objawy zatrucia są wynikiem idiosynkrazji lub nadwrażliwości i w weterynaryjnym produkcie leczniczym dotyczą sulfamerazyny. Trimetoprim jest bowiem związkiem o niskiej toksyczności (wartość LD₅₀ wynosi 1500 mg/kg m.c. u szczura i 5400-7000 mg/kg m.c. u myszy) i nie obserwowano dotychczas objawów zatrucia po jego podaniu.

Terapia zatruc polega na leczeniu objawowym. Dla przyspieszenia eliminacji sulfonamidów alkalizujemy mocz wodorowęglanem sodu jednocześnie zwiększając podaż wody do picia lub nawadniając parenteralnie.

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:

Bydło, świnię – 15 dni.

Nie stosować u koni rzeźnych.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1. Kod ATCvet:

QJ01EW18

4.2. Dane farmakodynamiczne

Mechanizm działania sulfamerazyny (SMR) związany jest z antagonizmem konkurencyjnym w stosunku do kwasu p-aminobenzoowego (PABA). Zastąpienie PABA przez sulfonamid, z powodu podobieństwa strukturalnego, hamuje biosyntezę kwasu foliowego i jego dalsze przemiany w kwas dwuhydrofoliowy w komórce bakteryjnej.

Następnie trimetoprim (TMP) poprzez blokadę reduktazy kwasu dwuhydrofoliowego uniemożliwia jego przekształcenie w kwas czterohydrofoliowy - związek niezbędny w procesie powstawania puryn i kwasów nukleinowych. Synergistyczne działanie tych dwóch związków znacznie rozszerza i potęguje efekt przeciwbakteryjny oraz zmniejsza u bakterii tempo narastania lekooporności. Weterynaryjny produkt leczniczy nie działa na prątki, wirusy i grzyby.

4.3. Dane farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Składniki czynne weterynaryjnego produktu leczniczego: sulfamerazyna i trimetoprim po podaniu doustnym są dobrze i szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego. Po ok. 2 godzinach u owcy i koni oraz po 6 godzinach u bydła osiągane jest stężenie lecznicze utrzymujące się przez 12 godzin.

Wchłanianie i rozmieszczenie sulfonamidów odbywa się przez dyfuzję bierną. Procesy wchłaniania u cieląt z biegunką przebiegają szybciej niż u zdrowych. Występują również różnice gatunkowe w procesach wchłaniania sulfonamidów przy podaniu *per os*: u psów i bardzo młodych cieląt jest bardzo dobre, u świń i koni dobre, u przeżuwaczy dorosłych jest bardzo wolne.

Dystrybucja:

Po wchłonięciu aktywne składniki weterynaryjnego produktu leczniczego ulegają szybkiej dystrybucji do tkanek i narządów organizmu. SMR nie kumuluje się w tkankach w przeciwieństwie do TMP.

Weterynaryjny produkt leczniczy osiąga w układzie oddechowym, pokarmowym – w jelitach, moczowym, krążenia oraz w mazi stawowej i OUN stężenia w granicach 50-80% stężeń stwierdzanych w osoczu.

Wysokie stężenia stwierdza się w mleku i tkankach płodu. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi – bydło SMR 44-57%, konie 44,7%, świnię 47,7% i TMP 48%.

Metabolizm:

Trimetoprim ulega przemianom metabolicznym w wątrobie, które polegają na oksydatywnej demetylacji grupy metylowej lub utlenieniu obecnego w pierścieniu zw. macierzystego atomu azotu

i następnie sprzęganiu z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Metabolizm SMR odbywa się również w wątrobie, a powstałe metabolity zachowują aktywność przeciwbakteryjną. Przebieg procesów metabolicznych zależy od gatunku i wieku zwierząt. Metabolizm SMR może polegać na acetylacji grupy aminowej, hydroksylacji. Metabolity będące wynikiem hydroksylacji mogą ulegać utlenieniu do karboksy-pochodnych. Każdy z tych metabolitów jest następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym lub octowym (acetylacja).

Eliminacja:

Główną drogą wydalania sulfamerazyny i jej metabolitów są nerki (przesączanie kłębkowe).

Wydalanie następuje też z potem, łzami, kałem, żółcią oraz mlekiem. Okres $T_{1/2}$ u zwierząt bardzo młodych jest zwykle dłuższy niż u dorosłych. Metabolity są znacznie szybciej wydalone niż związek macierzysty, ale jego odsetek jest znikomy.

TMP również wydalaný jest głównie przez nerki. Z moczem w ciągu 24 godz. od podania wydalą się 77% podanego doustnie trimetoprimu (świnia), a z kałem 9%. Natomiast 16% wydanych z moczem metabolitów to formy sprzężone.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1. Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

5.2. Okres ważności

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

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 180 dni.

Okres ważności po rozpuszczeniu w wodzie: 24 godziny.

Okres ważności po rozpuszczeniu w mleku: zużyć natychmiast.

5.3. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Chronić przed światłem

5.4. Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Pojemniki z polipropylenu z wieczkiem z polietylenu, zawierające 100 g, 300 g lub 1000 g produktu.

Do opakowania dołączona jest miarka dozująca z polipropylenu o pojemności 5 g z podziałką.

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

Biowet Drwalew sp z o.o.

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

562/98

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/08/1998

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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>).