

DAIPRIM INIETTABILE

DAIPRIM ORALE

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

DAIPRIM 200 mg/ml + 40 mg/ml, soluzione iniettabile per bovini e suini.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

- | | |
|-----------------------------|------|
| – Sulfamonometossina sodica | 20 g |
| – Trimetoprim | 4 g |

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Bovini e suini.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Trattamento di tutte le infezioni sostenute da microrganismi sensibili all'associazione Sulfamonometossina - Trimetoprim, quali Gram positivi aerobi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*), Gram negativi aerobi come *Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Brucella* spp., *Shigella*, *Neisseria*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp.), *Hemophilus* spp., *Pasteurella* spp., nonché microrganismi anaerobi come

Bacterioides spp., *Fusobacterium* spp., alcuni *Clostridium* e *Chlamydia*, *Vibrio*.

Risultano moderatamente sensibili *Moraxella* spp., *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp.

Infezioni del tratto respiratorio: polmoniti, bronchiti acute e croniche, broncopolmoniti, ascessi polmonari, faringiti, laringiti, bronchioectasie.

Infezioni del tratto intestinale: gastriti, enteriti, gastroenteriti.

Infezioni del tratto urinario e genitale: metriti, vaginiti, cistiti, uretriti.

Infezioni generalizzate: setticemie, brucellosi, osteomieliti, mastiti.

4.3 Controindicazioni

Non usare in caso di ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non somministrare ad animali con alterata funzionalità renale o epatica, o con discrasie ematiche.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

A causa di possibili variazioni nel tempo e geografiche della sensibilità delle specie microbiche target all'associazione sulfamidico-trimetoprim, si raccomanda di effettuare l'esame batteriologico e test di sensibilità. L'uso inappropriato del prodotto potrebbe incrementare la prevalenza ai germi resistenti e ridurre l'efficacia dei trattamenti con altri antimicrobici della stessa classe a causa della possibile comparsa di resistenza crociata.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Il personale addetto alla manipolazione del prodotto deve seguire le normali precauzioni igieniche.

Fare attenzione durante la somministrazione del prodotto per evitare l'autoiniezione accidentale. Non ingerire. In caso di autoiniezione o ingestione accidentali, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Nessuna nota. Consigliare all'utilizzatore di segnalare al proprio veterinario prescrittore, eventuali reazioni avverse e/o reazioni non menzionate in questo riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto

illustrativo.

4.7 Impiego durante la gravidanza o l'allattamento

In mancanza di studi sulle specie di destinazione usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non sono descritti fenomeni di antagonismo tra le penicilline e i sulfamidici; tuttavia si sconsiglia la somministrazione parenterale del prodotto in associazione con altri antibiotici.

Un'incompatibilità chimica dei sulfamidici con farmaci solforati (es. purganti salini) può essere responsabile di un effetto antagonista.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Via di somministrazione: somministrare per via intramuscolare a bovini adulti da carne, bovine lattifere, vitelli, suini adulti e suinetti.

Posologia: somministrare nelle seguenti dosi:

- Bovini adulti da carne e bovine lattifere: 30-50 ml/capo di Daiprim al giorno per 2-3 giorni (pari a 20 mg di sulfamonometossina/Kg p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/Kg p.v.)
- Vitelli: 5-10 ml/capo di Daiprim al giorno per 2-3 giorni (pari a 20 mg di sulfamonometossina/Kg p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/Kg p.v.)
- Suini adulti: 10-12 ml/capo di Daiprim al giorno per 2-3 giorni (pari a 20 mg di sulfamonometossina/Kg p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/Kg p.v.)
- Suinetti: 2-3 ml/capo di Daiprim al giorno per 2-3 giorni (pari a 20 mg di sulfamonometossina/Kg p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/Kg p.v.)

Per assicurare il corretto dosaggio del prodotto determinare quanto più accuratamente possibile il peso dell'animale per evitare il sotto- o sovra-dosaggio.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Dati non disponibili.

4.11 Tempo di attesa

BOVINI

Carne e visceri: 13 giorni

Latte: 120 ore (10 mungiture)

SUINI

Carne e visceri: 20 giorni

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antinfettivi per uso sistemico. Associazione di Sulfamometossina e Trimetoprim

Codice ATCvet: QJ01EW17.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'associazione tra sulfamidici e diaminopirimidine permette di inibire passaggi successivi della sintesi dell'acido folico, trasforma l'azione batteriostatica dei singoli farmaci in un'azione battericida e, a causa del sinergismo d'azione, permette di utilizzare dosi ridotte dei due farmaci, diminuendo in misura considerevole eventuali reazioni avverse.

La sulfamometossina è un antimetabolita che interferisce con la normale produzione di RNA, con la sintesi proteica e con i meccanismi di replicazione microbica.

Al pari degli altri sulfamidici, a causa dell'analogia strutturale è un inibitore competitivo dell'acido paraminobenzoico (PABA), un substrato dell'enzima diidrotetrafolato sintetasi. Sostituendosi al PABA nell'enzima, blocca la sintesi dell'acido tetraidrofolico, essenziale per la sintesi e la replicazione degli acidi nucleici. La specifica azione batteriostatica dipende dalla differenza esistente tra i batteri e i mammiferi nell'approvvigionamento di acido folico. I microrganismi sensibili ai sulfamidici infatti sono obbligati a sintetizzare l'acido folico, non essendo in grado di assorbire dall'esterno l'acido folico preformato, mentre gli animali, uomo incluso, sono in grado di assorbire e utilizzare l'acido folico che viene assunto attraverso la dieta.

Le diaminopirimidine, tra cui il Trimetoprim, sono farmaci antibatterici che agiscono sulla medesima sequenza metabolica dei sulfamidici, interferendo con la sintesi di acido tetraidrofolico, partendo da diidrotetrafolato, attraverso l'inibizione della diidrotetrafolato reductasi. In questo caso l'azione antibatterica selettiva deriva dalla maggiore affinità dei farmaci per l'enzima batterico rispetto all'enzima presente negli animali e nell'uomo.

Per questa associazione lo spettro d'azione risulta ampliato comprendendo batteri aerobi Gram positivi e negativi, nonché microrganismi anaerobi. Una buona suscettibilità (MIC_{90} Trimetoprim/sulfonamide \leq

0.5/9.5 $\mu\text{g/ml}$) è mostrata nei seguenti batteri: aerobi Gram positivi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*), aerobi Gram negativi (*Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Brucella* spp., Enterobacteriaceae come *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. e *Yersinia* spp., *Hemophilus* spp., *Pasteurella* spp.) e anaerobi (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., alcuni *Clostridium* spp. e *Chlamydia* spp.). Un'attività moderata dell'associazione ($MIC_{90} \leq 2/38 \mu\text{g/ml}$) è evidenziata in *Mycobacterium* spp. e in alcuni *Nocardia* spp., mentre la resistenza ($MIC_{90} \leq 4/76 \mu\text{g/ml}$) è mostrata da *Rickettsia*, *Leptospira* spp., *P.aeruginosa* e *Mycoplasma* spp.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Sulfamonometossina:

In una sperimentazione condotta nel bovino sono stati valutati comparativamente l'emivita, il volume apparente di distribuzione ed il legame sieroproteico di 11 diversi sulfamidici. I risultati ottenuti evidenziano una correlazione positiva tra l'emivita di eliminazione e la solubilità dei composti nei solventi organici. Ciò può essere spiegato da un maggiore riassorbimento dei composti più liposolubili a livello renale. Confrontando i valori di pKa (6.05) e del coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano (4.65) della sulfamonometossina con quelli riportati per gli 11 sulfamidici analizzati, è possibile osservare che il farmaco in oggetto è strettamente correlabile con il sulfametossazolo (pKa=6.0; coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano=2.1). Una conferma di tale comportamento cinetico similare deriva inoltre dai risultati di due lavori condotti nel cavallo, dove la cinetica dei due sulfamidici, nelle medesime condizioni sperimentali (in associazione con il Trimetoprim), è stata valutata dopo somministrazione per via IV, IM e orale. I parametri calcolati indicano che la cinetica dei due farmaci, ad eccezione di una velocità di eliminazione moderatamente maggiore per la sulfamonometossina, è del tutto comparabile. Tutti i sulfamidici analizzati da Nielsen et al. (eccetto sulfadimidina) mostrano nel bovino un'emivita più breve rispetto all'uomo. Poiché il riassorbimento tubulare è importante nell'eliminazione dei sulfamidici a livello renale, l'eliminazione più rapida nel bovino rispetto all'uomo potrebbe essere dovuta al fatto che le urine dei ruminanti sono più alcaline (pH 7.8-8.3) di quelle umane (pH 5.0-7.5) e di conseguenza la frazione non ionizzata è minore ed è inferiore il riassorbimento tubulare.

La sulfamonometossina è un sulfamidico sistemico ad azione protratta nell'uomo, ma è evidente una significativa differenza tra l'emivita plasmatica nell'uomo (35 h), nel bovino (3.1 h) ed in altre specie animali (capra 1.3 h, cavallo 5.7 h e suino 5.1 h). Questo riscontro è stato attribuito anche al diverso legame sieroproteico calcolato nell'uomo (> 90%) e negli animali (50% circa) e permette di affermare che tale sulfamidico non può essere considerato un farmaco "long-acting" negli animali.

Trimetoprim:

Il trimetoprim è una base organica debole (pKa 7.6), liposolubile e di conseguenza scarsamente solubile in acqua. Kaplan et al. ne hanno studiato la cinetica dopo somministrazione endovenosa ed orale nel cane e nell'uomo (5.7 mg/Kg p.c.) e ne hanno accertato la notevole capacità di distribuzione e l'elevata biodisponibilità. Il trimetoprim è rapidamente e quasi completamente assorbito a livello intestinale: nell'uomo il picco della concentrazione ematica ($C_{MAX}=1-2 \mu\text{g/ml}$) viene raggiunto rapidamente ($T_{MAX}=1-4$ h), dopo somministrazione orale di dosi comprese tra 10 e 100 mg/Kg. Nell'adulto l'emivita di eliminazione è pari a 8-13 h, mentre nel bambino risulta più breve; a seguito della somministrazione di dosi pari a 160 mg/Kg, le concentrazioni sieriche titolabili possono essere ancora rinvenute dopo 24 ore. Il farmaco ha un

legame alle proteine plasmatiche pari al 60% e si distribuisce nella maggior parte dei tessuti, per quanto tenda a concentrarsi in quelli caratterizzati da acidità superiore a quella del plasma. Metabolizzato nel fegato per ossidazione e coniugazione, viene escreto principalmente nelle urine. È probabilmente per questo motivo che, considerando le differenti capacità metaboliche, i tempi di emivita risultano discretamente variabili nelle diverse specie animali (bovino 1.18 h IV, suino 3.35-6 h os, polli 0.63 h os). Nei vitelli il tempo di emivita è superiore a quello riscontrato nel bovino adulto e risulta essere circa 4 ore.

L'escrezione avviene principalmente a livello renale, sia per filtrazione glomerulare che per escrezione tubulare, e la quota di farmaco escreta con l'urina è sottoforma immodificata; una discreta importanza riveste anche l'eliminazione mammaria. In condizioni di equilibrio di concentrazione il rapporto medio latte:plasma è pari a 3:1. Il 40-60% della dose somministrata viene escreto nelle urine entro 24 ore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Dimetilacetamide
- Tetraglicole
- Acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 24 mesi.

Periodo di validità del medicinale veterinario dopo prima apertura: 28 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Proteggere dalla luce.

6.5 Natura e composizione del condizionamento primario

Flaconi da 100 ml e 250 ml in vetro tipo I (Ph. Eur.), chiusi con tappo in gomma clorobutilica (Ph. Eur) e sigillati con ghiera di alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivanti da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle vigenti disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

IZO S.r.l. a socio unico, via San Zeno, 99/A – 25124 Brescia

Tel. 030.24.20.583

E-mail: izo@izo.it

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. 102009038 - Flacone da 100 ml.

A.I.C. 102009026 - Flacone da 250 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 03/1999

Data del rinnovo: 01/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2013

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

MODALITÀ DI DISPENSAZIONE

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Etichetta esterna - Flacone da 100 ml, Flacone da 250 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

DAIPRIM 200 mg/ml + 40 mg/ml, Sulfamonometossina sodica + Trimetoprim, soluzione iniettabile per bovini e suini.

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

100 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

- Sulfamonometossina (come sale sodico) 20 g
- Trimetoprim 4 g

Eccipienti:

q.b. a 100 ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. CONFEZIONE

Flacone da 100 ml.

Flacone da 250 ml.

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini e suini.

6. INDICAZIONI, MODALITÀ, VIA DI SOMMINISTRAZIONE E AVVERTENZE SPECIALI

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

POSOLOGIA:**7. TEMPO DI ATTESA**

Tempo di attesa

BOVINI

Carne e visceri: 13 giorni

Latte: 120 ore (10 mungiture)

SUINI

Carne e visceri: 20 giorni

8. DATA DI SCADENZA

SCAD (mese/anno)

Periodo di validità del medicinale veterinario dopo prima apertura: 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Proteggere dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali e conferiti negli idonei sistemi di raccolta e di smaltimento per i medicinali non utilizzati o scaduti.

11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

SOLO PER USO VETERINARIO.

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

13. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

IZO S.r.l. a socio unico Via San Zeno, 99/A - 25124 Brescia (Italia).

Produttore: IZO S.r.l. a socio unico S.S. 234 km 28.2, 27013 Chignolo Po, Pavia

14. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. 102009038 - Flacone da 100 ml.

A.I.C. 102009026 – Flacone da 250 ml.

15. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

LOTTO n° _____

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta interna - Flacone da 100 ml, Flacone da 250 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

DAIPRIM 200 mg/ml + 40 mg/ml, Sulfamonometossina sodica + Trimetoprim, soluzione iniettabile per bovini e suini.

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

100 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

- Sulfamonometossina (come sale sodico) 20 g
- Trimetoprim 4 g

Eccipienti:

q.b. a 100 ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. CONFEZIONE

Flacone da 100 ml.

Flacone da 250 ml.

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini e suini.

6. INDICAZIONI, MODALITÀ, VIA DI SOMMINISTRAZIONE E AVVERTENZE SPECIALI

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

7. TEMPO DI ATTESA

Tempo di attesa

BOVINI

Carne e visceri: 13 giorni

Latte: 120 ore (10 mungiture)

SUINI

Carne e visceri: 20 giorni

8. DATA DI SCADENZA

SCAD (mese/anno)

Periodo di validità del medicinale veterinario dopo prima apertura: 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Proteggere dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

SOLO PER USO VETERINARIO.

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

13. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IZO S.r.l. a socio unico Via San Zeno, 99/A - 25124 Brescia (Italia).

Produttore: IZO S.r.l. a socio unico S.S. 234 km 28.2, 27013 Chignolo Po, Pavia

14. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. 102009038 - Flacone da 100 ml.

A.I.C. 102009026 - Flacone da 250 ml.

15. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

LOTTO

n°

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

IZO S.r.l. a socio unico Via San Zeno, 99/A - 25124 Brescia (Italia).

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione

IZO S.r.l. a socio unico S.S. 234 km 28.2, 27013 Chignolo Po, Pavia

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

DAIPRIM 200 mg/ml + 40 mg/ml, Sulfamometossina sodica + Trimetoprim, soluzione iniettabile per bovini e suini.

INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

100 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

- | | |
|---------------------------------------|------|
| - Sulfamometossina (come sale sodico) | 20 g |
| - Trimetoprim | 4 g |

Eccipienti:

q.b. a	100 ml
--------	--------

INDICAZIONI

Trattamento di tutte le infezioni sostenute da microrganismi sensibili all'associazione Sulfamometossina - Trimetoprim.

Infezioni del tratto respiratorio: polmoniti, bronchiti acute e croniche, broncopolmoniti, ascessi polmonari, faringiti, laringiti, bronchioectasie.

Infezioni del tratto intestinale: gastriti, enteriti, gastroenteriti.

Infezioni del tratto urinario e genitale: metriti, vaginiti, cistiti, uretriti.

Infezioni generalizzate: setticemie, brucellosi, osteomieliti, mastiti.

CONTROINDICAZIONI

Non usare in caso di ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non somministrare ad animali con alterata funzionalità renale o epatica, o con discrasie ematiche.

REAZIONI AVVERSE

Nessuna nota. Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il veterinario.

SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini e suini.

POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Via di somministrazione: somministrare per via intramuscolare a bovini adulti da carne, bovine lattifere, vitelli, suini adulti e suinetti.

Posologia: somministrare nelle seguenti dosi:

- Bovini adulti da carne e bovine lattifere: 30-50 ml/capo di Daiprim al giorno per 2-3 giorni (pari a 20 mg di sulfamonometossina/Kg p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/Kg p.v.)
- Vitelli: 5-10 ml/capo di Daiprim al giorno per 2-3 giorni (pari a 20 mg di sulfamonometossina/Kg p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/Kg p.v.)
- Suini adulti: 10-12 ml/capo di Daiprim al giorno per 2-3 giorni (pari a 20 mg di sulfamonometossina/Kg p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/Kg p.v.)
- Suinetti: 2-3 ml/capo di Daiprim al giorno per 2-3 giorni (pari a 20 mg di sulfamonometossina/Kg p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/Kg p.v.)

AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Per assicurare il corretto dosaggio del prodotto determinare quanto più accuratamente possibile il peso dell'animale per evitare il sotto- o sovra-dosaggio.

TEMPO DI ATTESA

BOVINI

Carne e visceri: 13 giorni

Latte: 120 ore (10 mungiture)

SUINI

Carne e visceri: 20 giorni

PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Proteggere dalla luce.

Non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.

Periodo di validità del medicinale veterinario dopo prima apertura: 28 giorni.

AVVERTENZE SPECIALI

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

A causa di possibili variazioni nel tempo e geografiche della sensibilità delle specie microbiche target all'associazione sulfamidico-trimetoprim, si raccomanda di effettuare l'esame batteriologico e test di sensibilità. L'uso inappropriato del prodotto potrebbe incrementare la prevalenza ai germi resistenti e ridurre l'efficacia dei trattamenti con altri antimicrobici della stessa classe a causa della possibile comparsa di resistenza crociata.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Il personale addetto alla manipolazione del prodotto deve seguire le normali precauzioni igieniche.

Fare attenzione durante la somministrazione del prodotto per evitare l'autoiniezione accidentale. Non ingerire. In caso di autoiniezione o ingestione accidentali, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Impiego durante la gravidanza o l'allattamento

In mancanza di studi sulle specie di destinazione usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non sono descritti fenomeni di antagonismo tra le penicilline e i sulfamidici; tuttavia si sconsiglia la somministrazione parenterale del prodotto in associazione con altri antibiotici.

Un'incompatibilità chimica dei sulfamidici con farmaci solforati (es. purganti salini) può essere responsabile di un effetto antagonista.

Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali e conferiti negli idonei sistemi di raccolta e di smaltimento per i medicinali non utilizzati o scaduti.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Dicembre 2013

ALTRE INFORMAZIONI

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Proprietà farmacodinamiche

L'associazione tra sulfamidi e diaminopirimidine permette di inibire passaggi successivi della sintesi dell'acido folico, trasforma l'azione batteriostatica dei singoli farmaci in un'azione battericida e, a causa del sinergismo d'azione, permette di utilizzare dosi ridotte dei due farmaci, diminuendo in misura considerevole eventuali reazioni avverse.

La sulfamonometossina è un antimetabolita che interferisce con la normale produzione di RNA, con la sintesi proteica e con i meccanismi di replicazione microbica.

Al pari degli altri sulfamidici, a causa dell'analogia strutturale è un inibitore competitivo dell'acido paraminobenzoico (PABA), un substrato dell'enzima diidropteroato sintetasi. Sostituendosi al PABA nell'enzima, blocca la sintesi dell'acido tetraidrofolico, essenziale per la sintesi e la replicazione degli acidi nucleici. La specifica azione batteriostatica dipende dalla differenza esistente tra i batteri e i mammiferi nell'approvvigionamento di acido folico. I microrganismi sensibili ai sulfamidici infatti sono obbligati a sintetizzare l'acido folico, non essendo in grado di assorbire dall'esterno l'acido folico preformato, mentre gli animali, uomo incluso, sono in grado di assorbire e utilizzare l'acido folico che viene assunto attraverso la dieta.

Le diaminopirimidine, tra cui il Trimetoprim, sono farmaci antibatterici che agiscono sulla medesima sequenza metabolica dei sulfamidici, interferendo con la sintesi di acido tetraidrofolico, partendo da diidrofolato, attraverso l'inibizione della diidrofolato reductasi. In questo caso l'azione antibatterica selettiva deriva dalla maggiore affinità dei farmaci per l'enzima batterico rispetto all'enzima presente negli animali e nell'uomo.

Per questa associazione lo spettro d'azione risulta ampliato comprendendo batteri aerobi Gram positivi e negativi, nonché microrganismi anaerobi. Una buona suscettibilità (MIC_{90} Trimetoprim/solfonamide $\leq 0.5/9.5$ \square g/ml) è mostrata nei seguenti batteri: aerobi Gram positivi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*), aerobi Gram negativi

(*Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Brucella* spp., Enterobacteriaceae come *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. e *Yersinia* spp., *Hemophilus* spp., *Pasteurella* spp.) e anaerobi (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., alcuni *Clostridium* spp. e *Chlamydia* spp.). Un'attività moderata dell'associazione ($MIC_{90} \leq 2/38 \square \square g/ml$) è evidenziata in *Mycobacterium* spp. e in alcuni *Nocardia* spp., mentre la resistenza ($MIC_{90} \leq 4/76 \square \square g/ml$) è mostrata da *Rickettsia*, *Leptospira* spp., *P.aeruginosa* e *Mycoplasma* spp.

Informazioni farmacocinetiche

Sulfamonometossina:

In una sperimentazione condotta nel bovino sono stati valutati comparativamente l'emivita, il volume apparente di distribuzione ed il legame sieroproteico di 11 diversi sulfamidici. I risultati ottenuti evidenziano una correlazione positiva tra l'emivita di eliminazione e la solubilità dei composti nei solventi organici. Ciò può essere spiegato da un maggiore riassorbimento dei composti più liposolubili a livello renale. Confrontando i valori di pKa (6.05) e del coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano (4.65) della sulfamonometossina con quelli riportati per gli 11 sulfamidici analizzati, è possibile osservare che il farmaco in oggetto è strettamente correlabile con il sulfametossazolo (pKa=6.0; coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano=2.1). Una conferma di tale comportamento cinetico similare deriva inoltre dai risultati di due lavori condotti nel cavallo, dove la cinetica dei due sulfamidici, nelle medesime condizioni sperimentali (in associazione con il Trimetoprim), è stata valutata dopo somministrazione per via IV, IM e orale. I parametri calcolati indicano che la cinetica dei due farmaci, ad eccezione di una velocità di eliminazione moderatamente maggiore per la sulfamonometossina, è del tutto comparabile. Tutti i sulfamidici analizzati da Nielsen et al. (eccetto sulfadimidina) mostrano nel bovino un'emivita più breve rispetto all'uomo. Poiché il riassorbimento tubulare è importante nell'eliminazione dei sulfamidici a livello renale, l'eliminazione più rapida nel bovino rispetto all'uomo potrebbe essere dovuta al fatto che le urine dei ruminanti sono più alcaline (pH 7.8-8.3) di quelle umane (pH 5.0-7.5) e di conseguenza la frazione non ionizzata è minore ed è inferiore il riassorbimento tubulare.

La sulfamonometossina è un sulfamidico sistemico ad azione protratta nell'uomo, ma è evidente una significativa differenza tra l'emivita plasmatica nell'uomo (35 h), nel bovino (3.1 h) ed in altre specie animali (capra 1.3 h, cavallo 5.7 h e suino 5.1 h). Questo riscontro è stato attribuito anche al diverso legame sieroproteico calcolato nell'uomo (> 90%) e negli animali (50% circa) e permette di affermare che tale sulfamidico non può essere considerato un farmaco "long-acting" negli animali.

Trimetoprim:

Il trimetoprim è una base organica debole (pKa 7.6), liposolubile e di conseguenza scarsamente solubile in acqua. Kaplan et al. ne hanno studiato la cinetica dopo somministrazione endovenosa ed orale nel cane e nell'uomo (5.7 mg/Kg p.c.) e ne hanno accertato la notevole capacità di distribuzione e l'elevata biodisponibilità. Il trimetoprim è rapidamente e quasi completamente assorbito a livello intestinale: nell'uomo il picco della concentrazione ematica ($C_{MAX}=1-2 \square g/ml$) viene raggiunto rapidamente ($T_{MAX}=1-4$ h), dopo somministrazione orale di dosi comprese tra 10 e 100 mg/Kg. Nell'adulto l'emivita di eliminazione è pari a 8-13 h, mentre nel bambino risulta più breve; a seguito della somministrazione di dosi pari a 160 mg/Kg, le concentrazioni sieriche titolabili possono essere ancora rinvenute dopo 24 ore. Il farmaco ha un legame alle proteine plasmatiche pari al 60% e si distribuisce nella maggior parte dei tessuti, per quanto tenda a concentrarsi in quelli caratterizzati da acidità superiore a quella del plasma. Metabolizzato nel fegato per ossidazione e coniugazione, viene escreto principalmente nelle urine. È probabilmente per questo motivo che, considerando le differenti capacità metaboliche, i tempi di emivita risultano discretamente variabili nelle diverse specie animali (bovino 1.18 h IV, suino 3.35-6 h os, polli 0.63 h os). Nei vitelli il tempo di emivita è

superiore a quello riscontrato nel bovino adulto e risulta essere circa 4 ore.

L'escrezione avviene principalmente a livello renale, sia per filtrazione glomerulare che per escrezione tubulare, e la quota di farmaco escreta con l'urina è sottoforma immodificata; una discreta importanza riveste anche l'eliminazione mammaria. In condizioni di equilibrio di concentrazione il rapporto medio latte:plasma è pari a 3:1. Il 40-60% della dose somministrata viene escreto nelle urine entro 24 ore

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

DAIPRIM 200 mg/ml + 4 mg/ml soluzione per uso in acqua da bere per vitelli, suinetti e polli.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

Sulfamometossina sodica 20 g

Trimetoprim 4 g

Eccipienti:

q.b. a 100 ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Vitelli, suinetti e polli.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Trattamento di infezioni sostenute da microrganismi sensibili all'associazione Sulfamometossina - Trimetoprim, quali Gram positivi aerobi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*), Gram negativi aerobi come *Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Brucella* spp., *Shigella*, *Neisseria*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.,

Salmonella spp., *Yersinia* spp.), *Hemophilus* spp., *Pasteurella* spp., nonché microrganismi anaerobi come *Bacterioides* spp., *Fusobacterium* spp., alcuni *Clostridium* e *Chlamydia*, *Vibrio*.

Risultano moderatamente sensibili *Moraxella* spp., *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp.

Malattie dei vitelli: sindromi respiratorie, colibacillosi del vitello, clamidiosi del vitello, broncopolmonite, onfaloflebite, pateruccio podale, cherato-congiuntivite, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamonometossina-trimetoprim.

Malattie dei suini: malattie respiratorie (rinite atrofica, pleuropolmonite), sindromi urinarie, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamonometossina-trimetoprim.

Malattie dei polli: infezioni batteriche delle vie respiratorie, colibacillosi, coccidiosi, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamonometossina-trimetoprim.

4.3 Controindicazioni

Non somministrare ad animali con alterate funzionalità renali o epatiche, discrasie ematiche od ipersensibilità ai sulfamidici.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Il prodotto non è indicato per ruminanti a rumine funzionante.

Non somministrare ad animali in ovodeposizione.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali.

A causa di possibili variazioni nel tempo e geografiche della sensibilità delle specie microbiche target all'associazione sulfamidico-trimetoprim, si raccomanda di effettuare l'esame batteriologico e test di sensibilità.

L'uso inappropriato del prodotto potrebbe incrementare la prevalenza ai germi resistenti e ridurre l'efficacia dei trattamenti con altri antimicrobici della stessa classe a causa della possibile comparsa di resistenza crociata.

Dopo aggiunta all'acqua da bere, agitare per qualche secondo.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali.

Usare guanti impermeabili; in caso di contatto accidentale lavarsi accuratamente. Non ingerire. In caso di ingestione accidentali, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse

Nessuna nota. Consigliare all'utilizzatore di segnalare al proprio veterinario prescrittore, eventuali reazioni avverse e/o reazioni non menzionate nell'SPC e nel foglietto illustrativo.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Non usare durante gravidanza e lattazione.

Non utilizzare in animali produttori di uova destinate al consumo umano.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme di interazione

Da non utilizzare contemporaneamente ad altri antibiotici.

Non somministrare contemporaneamente a farmaci solforati (es. purganti salini).

4.9 Posologia e via di somministrazione

Via di somministrazione:

somministrare il prodotto per via orale a vitelli, suinetti e polli previa miscelazione nell'acqua da bere.

Dosi:

Vitelli: 2 ml di Daiprim al giorno per 10 kg di peso per 2-3 giorni.

(pari a 40 mg di sulfamonometossina/kg di p.v., pari a 8 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

Suinetti: 1 ml di Daiprim al giorno per 10 kg di peso per 2-3 giorni.

(pari a 20 mg di sulfamonometossina/kg di p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

Polli: 1 ml per 1-2 litri di acqua da bere per 2-3 giorni

(pari a 100-200 mg di sulfamonometossina/kg di p.v., pari a 20-40 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

Per assicurare il corretto dosaggio determinare quanto più accuratamente possibile il peso dell'animale per evitare il sotto e sovradosaggio.

4.10 Sovradosaggio

Dati non disponibili.

4.11 Tempi di attesa

VITELLI

Carni e visceri: 11 giorni

SUINETTI

Carne e visceri: 3 giorni

POLLI DA CARNE

Carne e visceri: 7 giorni

Uso non consentito in animali che producono uova per il consumo umano.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antinfettivi per uso sistemico. Associazione di Sulfamometossina e Trimetoprim

Codice ATCvet: QJ01EW17.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'associazione tra un sulfamidico ed un antifolico determina un potenziamento sinergico dell'attività antibatterica, che è generale per tutti i sulfamidici.

Nell'associazione Sulfamometossina – Trimetoprim si intensifica l'effetto antimicrobico di entrambi i farmaci e si induce un notevole aumento dell'intensità d'azione (potenziamento d'effetto o sinergismo), in particolare per un'associazione nella quale il rapporto ponderale tra sulfamidico e Trimetoprim sia di 5:1. La maggior parte dei microrganismi sintetizzano l'acido diidrofolicco partendo dalla pteridina, dall'acido paraminobenzoico (PABA) e dal glutammato.

Con reazione enzimatica questo viene ridotto in acido tetraidrofolicco, che da parte sua serve alla ristrutturazione di nucleotidi. In base alla loro attività strutturale, i sulfamidici sono in competizione con l'acido paraminobenzoico e quindi la Sulfamometossina inibisce per un meccanismo di interferenza metabolica la formazione di acido folico batterico. Il Trimetoprim influenza l'attività della riduttasi dell'acido diidrofolicco e quindi inibisce la formazione dell'acido tetraidrofolicco.

Il "doppio blocco metabolico" e soprattutto il fatto che è sequenziale e quindi interessa la stessa catena metabolica, provoca il potenziamento d'azione di tipo sinergico e trasforma l'azione batteriostatica dei singoli farmaci (Sulfamometossina e Trimetoprim) in un'azione battericida, tipica dell'associazione sulfamidico – Trimetoprim. Per questa associazione lo spettro d'azione risulta ampliato comprendendo batteri aerobi Gram positivi e negativi, nonché microrganismi anaerobi. Una buona suscettibilità (MIC_{90} Trimetoprim/solfonamide $\leq 0.5/9.5$ $\mu\text{g/ml}$) è mostrata nei seguenti batteri: aerobi Gram positivi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*), aerobi Gram negativi (*Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Brucella* spp., Enterobacteriaceae come *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. e *Yersinia* spp., *Hemophilus* spp., *Pasteurella* spp.) e anaerobi (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., alcuni *Clostridium* spp. e *Chlamydia* spp.). Un'attività moderata dell'associazione ($MIC_{90} \leq 2/38$ $\mu\text{g/ml}$) è evidenziata in *Mycobacterium* spp. e in alcuni *Nocardia* spp., mentre la resistenza ($MIC_{90} \leq 4/76$ $\mu\text{g/ml}$) è mostrata da *Rickettsia*, *Leptospira* spp., *P.aeruginosa* e *Mycoplasma* spp.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Sulfamonometossina:

In una sperimentazione fatta in un bovino sono stati valutati comparativamente l'emivita, il volume apparente di distribuzione ed il legame sieroproteico di 11 diversi sulfamidici. I risultati ottenuti evidenziano una correlazione positiva tra l'emivita di eliminazione e la solubilità dei composti nei solventi organici. Ciò può essere spiegato da un maggiore riassorbimento dei composti più liposolubili a livello renale. Confrontando i valori di pK_a (6.05) e del coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano (4.65) della sulfamonometossina con quelli riportati per gli 11 sulfamidici analizzati è possibile osservare che il farmaco in oggetto è strettamente correlabile con il sulfametossazolo ($pK_a=6.0$ e coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano = 2.1). Una conferma del comportamento cinetico simile di sulfamonometossina e sulfametossazolo deriva dai risultati di due lavori condotti nel cavallo dove la cinetica dei due sulfamidici, nelle stesse condizioni sperimentali (in associazione con trimetoprim), è stata studiata dopo somministrazione i.v., i.m e orale. I parametri calcolati mostrano che la cinetica dei due farmaci, ad eccezione di una moderatamente maggiore velocità di eliminazione della sulfamonometossina, è del tutto comparabile. Tutti i sulfamidici analizzati da Nielsen et al (eccetto sulfadimidina) mostrano un'emivita nel bovino più breve che nell'uomo. Poiché il riassorbimento tubulare è importante nell'eliminazione renale dei sulfamidici, l'eliminazione più rapida nel bovino rispetto all'uomo potrebbe essere dovuta al fatto che le urine dei ruminanti sono più alcaline (ph 7.8-8.3) di quelle dell'uomo (ph 5.0-7.5) e di conseguenza la frazione non ionizzata è minore, ed inferiore è il riassorbimento tubulare.

La sulfamonometossina è un sulfamidico sistemico ad azione protratta nell'uomo, ma anche per questo farmaco è evidente una significativa differenza tra l'emivita plasmatica nell'uomo (35h) e quella nel bovino (3.1h) ed in altre specie animali (capra = 1.3h; cavallo = 5.7h; suino = 5.1h). Questo riscontro è stato attribuito anche al diverso legame sieroproteico calcolato nell'uomo (>90%) e negli animali (circa 50%) e permette di affermare che negli animali il sulfamidico non può essere considerato come un farmaco "long-acting".

Trimetoprim:

Il trimetoprim è una base organica solubile. Kaplan et al. Ne hanno studiato la cinetica dopo somministrazione endovenosa ed orale nel cane e nell'uomo (5.7 mg/kg p.c) e ne hanno accertato la notevole capacità di distribuzione e l'elevata biodisponibilità. Il trimetoprim è rapidamente e quasi completamente assorbito in sede intestinale: nell'uomo le concentrazioni ematiche picco ($C_{MAX}=1-2 \mu\text{g/ml}$) vengono raggiunte rapidamente ($T_{MAX}=1-4\text{h}$) dopo somministrazione orale di dosi comprese tra 10 e 100 mg/kg. Nell'adulto l'emivita di eliminazione è pari ad 8-13 h, mentre sembra più breve nel bambino; a seguito della somministrazione di dosi pari a 160 mg/kg concentrazioni sieriche titolabili possono essere rinvenute ancora dopo 24 ore. Il farmaco si lega per circa il 60% alle proteine sieriche e si distribuisce ampiamente nei tessuti, superando le barriere cellulari e raggiungendo concentrazioni terapeutiche nella maggior parte dei tessuti e liquidi biologici. Il farmaco non ha dimostrato di possedere capacità di legame alle proteine tissutali, per quanto tenda a concentrarsi in liquidi organici, come quello prostatico, che presentano ph acido rispetto al plasma. Il trimetoprim subisce una metabolizzazione epatica rappresentata da processi di ossidazione cui seguono reazioni di coniugazione: è probabilmente per questo motivo che, in considerazione delle differenti capacità metaboliche, nelle diverse specie animali risultano discretamente variabili i tempi di emivita e le quote di farmaco che vengono escrete con le urine sotto forma immodificata. Il farmaco viene escreto soprattutto per via renale, tanto per filtrazione glomerulare quanto per escrezione tubulare; discreta importanza riveste anche l'eliminazione mammaria. In condizioni di equilibrio di concentrazione, il rapporto medio latte-plasma è pari a 3:1. Il 40-60% di una dose viene escreto con le urine entro 24 ore dalla somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dimetilacetammide

Tetraglicol

Acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

Non miscelare con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita:

24 mesi.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 30 giorni

Periodo di validità dopo la diluizione in acqua conformemente alle istruzioni: 24 ore

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto e proteggere dalla luce.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Taniche da 1000 ml e da 5000 ml in politene con tappo a vite.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IZO srl a socio unico

Via San Zeno 99/A 25124 Brescia.

Tel. 0302420583

Fax 0302420550

e-mail: izo@izo.it

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 102009014, flacone da 1000 ml.

AIC 102009040, flacone da 5000 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Flacone da 1000 ml: 03/1999 – 01/2009.

Flacone da 5000 ml: 05/1999 – 01/2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2014

Altre informazioni:

Modalità di dispensazione.

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile

(ETICHETTA/foglietto illustrativo)

DAIPRIM

200 mg/ml + 4 mg/ml soluzione per uso in acqua da bere

Sulfamometossina + trimetoprim

Tanica da 1000 ml

Tanica da 5000 ml

INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

100 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

Sulfamometossina sodica 20 g

Trimetoprim 4 g

Eccipienti:

q.b. a 100 ml

FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

CONFEZIONI

Tanica da 1000 ml.

Tanica da 5000 ml.

SPECIE DI DESTINAZIONE

Vitelli, suinetti e polli.

INDICAZIONI

Malattie dei vitelli: sindromi respiratorie, colibacillosi del vitello, clamidiosi del vitello, broncopolmonite, onfaloflebite, pateruccio podale, cherato-congiuntivite, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamonometossina-trimetoprim.

Malattie dei suini: malattie respiratorie (rinite atrofica, pleuropolmonite), sindromi urinarie, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamonometossina-trimetoprim.

Malattie dei polli: infezioni batteriche delle vie respiratorie, colibacillosi, coccidiosi, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamonometossina-trimetoprim.

CONTROINDICAZIONI

Non somministrare ad animali con alterate funzionalità renali o epatiche, discrasie ematiche od ipersensibilità ai sulfamidici.

REAZIONI AVVERSE

Nessuna nota. Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questa etichetta, si prega di informarne il veterinario.

POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Via di somministrazione:

somministrare il prodotto per via orale a vitelli, suinetti e polli previa miscelazione nell'acqua da bere.

Dosi:

Vitelli: 2 ml di Daiprim al giorno per 10 kg di peso per 2-3 giorni.

(pari a 40 mg di sulfamonometossina/kg di p.v., pari a 8 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

Suinetti: 1 ml di Daiprim al giorno per 10 kg di peso per 2-3 giorni.

(pari a 20 mg di sulfamonometossina/kg di p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

Polli: 1 ml per 1-2 litri di acqua da bere per 2-3 giorni

(pari a 100-200 mg di sulfamonometossina/kg di p.v., pari a 20-40 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

Per assicurare il corretto dosaggio determinare quanto più accuratamente possibile il peso dell'animale per evitare il sotto e sovradosaggio.

POSOLOGIA:

TEMPI DI ATTESA

VITELLI

Carni e visceri: 11 giorni

SUINETTI

Carne e visceri: 3 giorni

POLLI DA CARNE

Carne e visceri: 7 giorni

Uso non consentito in animali che producono uova per il consumo umano.

AVVERTENZE SPECIALI

A causa di possibili variazioni nel tempo e geografiche della sensibilità delle specie microbiche target all'associazione sulfamidico-trimetoprim, si raccomanda di effettuare l'esame batteriologico e test di sensibilità.

L'uso inappropriato del prodotto potrebbe incrementare la prevalenza ai germi resistenti e ridurre l'efficacia dei trattamenti con altri antimicrobici della stessa classe a causa della possibile comparsa di resistenza crociata.

Dopo aggiunta all'acqua da bere, agitare per qualche secondo.

Usare guanti impermeabili; in caso di contatto accidentale lavarsi accuratamente.

Da non utilizzare contemporaneamente ad altri antibiotici.

Non somministrare contemporaneamente a farmaci solforati (es. purganti salini)

Il prodotto non è indicato per ruminanti a rumine funzionante.

Non somministrare ad animali in ovodeposizione.

Non ingerire. In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Non usare durante gravidanza e lattazione.

Non utilizzare in animali produttori di uova destinate al consumo umano.

Non miscelare con altri medicinali veterinari.

PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Conservare in luogo asciutto e proteggere dalla luce.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore: 30 giorni

Periodo di validità dopo la diluizione nell'acqua da bere: 24 ore

AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Dopo aggiunta all'acqua da bere, agitare per qualche secondo.

PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali e conferiti negli idonei sistemi di raccolta per i farmaci scaduti o inutilizzati.

ALTRE INFORMAZIONI

Per l'associazione sulfamonometossina- trimetoprim lo spettro d'azione risulta ampliato comprendendo batteri aerobi Gram positivi e negativi, nonché microrganismi anaerobi. Una buona suscettibilità (MIC_{90} Trimetoprim/solfonamide $\leq 0.5/9.5$ $\mu\text{g/ml}$) è mostrata nei seguenti batteri: aerobi Gram positivi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*), aerobi Gram negativi (*Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Brucella* spp., Enterobacteriaceae come *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. e *Yersinia* spp., *Hemophilus* spp., *Pasteurella* spp.) e anaerobi (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., alcuni *Clostridium* spp. e *Chlamydia* spp.). Un'attività moderata dell'associazione ($MIC_{90} \leq 2/38$ $\mu\text{g/ml}$) è evidenziata in *Mycobacterium* spp. e in alcuni *Nocardia* spp., mentre la resistenza ($MIC_{90} \leq 4/76$ $\mu\text{g/ml}$) è mostrata da *Rickettsia*, *Leptospira* spp., *P.aeruginosa* e *Mycoplasma* spp.

Sulfamonometossina: confrontando i valori di pka (6.05) e del coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano (4.65) della sulfamonometossina con quelli riportati per gli 11 sulfamidici analizzati è possibile osservare che il farmaco in oggetto è strettamente correlabile con il sulfametossazolo (pka=6.0 e coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano = 2.1). Tutti i sulfamidici analizzati da Nielsen et al (eccetto sulfadimidina) mostrano un'emivita nel bovino più breve che nell'uomo. Poiché il riassorbimento tubulare è importante nell'eliminazione renale dei sulfamidici, l'eliminazione più rapida nel bovino rispetto all'uomo potrebbe essere dovuta al fatto che le urine dei ruminanti sono più alcaline (pH 7.8-8.3) di quelle dell'uomo (pH 5.0-7.5) e di conseguenza la frazione non ionizzata è minore, ed inferiore è il riassorbimento tubulare. L'emivita media della sulfamonometossina è di circa 3.1h, con un legame alle sieroproteine di circa il 50%.

Trimetoprim: il farmaco si lega per circa il 60% alle proteine sieriche e si distribuisce ampiamente nei tessuti, superando le barriere cellulari e raggiungendo concentrazioni terapeutiche nella maggior parte dei

tessuti e liquidi biologici. Il farmaco non ha dimostrato di possedere capacità di legame alle proteine tissutali, per quanto tenda a concentrarsi in liquidi organici, come quello prostatico, che presentano pH acido rispetto al plasma. Il trimetoprim subisce una metabolizzazione epatica rappresentata da processi di ossidazione cui seguono reazioni di coniugazione: è probabilmente per questo motivo che, in considerazione delle differenti capacità metaboliche, nelle diverse specie animali risultano discretamente variabili i tempi di emivita e le quote di farmaco che vengono escrete con le urine sotto forma immodificata. Il farmaco viene escreto soprattutto per via renale, tanto per filtrazione glomerulare quanto per escrezione tubulare; discreta importanza riveste anche l'eliminazione mammaria. In condizioni di equilibrio di concentrazione, il rapporto medio latte-plasma è pari a 3:1. Il 40-60% di una dose viene escreto con le urine entro 24 ore dalla somministrazione. T 1/2 media è di 3 ore.

DATA REVISIONE

Febbraio 2014

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile

SOLO PER USO VETERINARIO

TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Lotto N° Scadenza

AIC n. 102009014

Titolare AIC: IZO srl a socio unico Via San Zeno 99/A – 25124 Brescia

Titolare della autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio lotto:

IZO s.r.l. a socio unico S.S. 28.2 27013 Chignolo Po (Pavia)

(ETICHETTA/FOGLIETTO ILLUSTRATIVO)

DAIPRIM

200 mg/ml + 4 mg/ml soluzione per uso in acqua da bere

Sulfamonometossina + Trimetoprim

Tanica da 5000 ml

INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

100 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

Sulfamonometossina sodica 20 g

Trimetoprim 4 g

Eccipienti:

q.b. a 100 ml

FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

CONFEZIONI

Tanica da 5000 ml.

SPECIE DI DESTINAZIONE

Vitelli, suinetti e polli.

INDICAZIONI

Malattie dei vitelli: sindromi respiratorie, colibacillosi del vitello, clamidiosi del vitello, broncopolmonite, onfaloflebite, pateruccio podale, cherato-congiuntivite, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamonometossina-trimetoprim.

Malattie dei suini: malattie respiratorie (rinite atrofica, pleuropolmonite), sindromi urinarie, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamonometossina-trimetoprim.

Malattie dei polli: infezioni batteriche delle vie respiratorie, colibacillosi, coccidiosi, sostenute da microrganismi sensibili all'associazione sulfamometossina-trimetoprim.

CONTROINDICAZIONI

Non somministrare ad animali con alterate funzionalità renali o epatiche, discrasie ematiche od ipersensibilità ai sulfamidici.

REAZIONI AVVERSE

Nessuna nota. Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questa etichetta, si prega di informarne il veterinario.

POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Via di somministrazione:

somministrare il prodotto per via orale a vitelli, suinetti e polli previa miscelazione nell'acqua da bere.

Dosi:

Vitelli: 2 ml di Daiprim al giorno per 10 kg di peso per 2-3 giorni.

(pari a 40 mg di sulfamometossina/kg di p.v., pari a 8 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

Suinetti: 1 ml di Daiprim al giorno per 10 kg di peso per 2-3 giorni.

(pari a 20 mg di sulfamometossina/kg di p.v., pari a 4 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

Polli: 1 ml per 1-2 litri di acqua da bere per 2-3 giorni

(pari a 100-200 mg di sulfamometossina/kg di p.v., pari a 20-40 mg di trimetoprim/kg di p.v.)

POSOLOGIA:

Per assicurare il corretto dosaggio determinare quanto più accuratamente possibile il peso dell'animale per evitare il sotto e sovradosaggio.

TEMPI DI ATTESA

VITELLI

Carni e visceri: 11 giorni

SUINETTI

Carne e visceri: 3 giorni

POLLI DA CARNE

Carne e visceri: 7 giorni

Uso non consentito in animali che producono uova per il consumo umano.

AVVERTENZE SPECIALI

A causa di possibili variazioni nel tempo e geografiche della sensibilità delle specie microbiche target all'associazione sulfamidico-trimetoprim, si raccomanda di effettuare l'esame batteriologico e test di sensibilità.

L'uso inappropriato del prodotto potrebbe incrementare la prevalenza ai germi resistenti e ridurre l'efficacia dei trattamenti con altri antimicrobici della stessa classe a causa della possibile comparsa di resistenza crociata.

Dopo aggiunta all'acqua da bere, agitare per qualche secondo.

Usare guanti impermeabili; in caso di contatto accidentale lavarsi accuratamente.

Da non utilizzare contemporaneamente ad altri antibiotici.

Non somministrare contemporaneamente a farmaci solforati (es. purganti salini)

Il prodotto non è indicato per ruminanti a ruminazione funzionante.

Non somministrare ad animali in ovodeposizione.

Non ingerire. In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Non usare durante gravidanza e lattazione.

Non utilizzare in animali produttori di uova destinate al consumo umano.

Da non utilizzare contemporaneamente ad altri antibiotici.

Non miscelare con altri medicinali veterinari.

PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Conservare in luogo asciutto e proteggere dalla luce.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore: 30 giorni

Periodo di validità dopo la diluizione nell'acqua da bere: 24 ore

AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Dopo aggiunta all'acqua da bere, agitare per qualche secondo.

PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali e conferiti negli idonei sistemi di raccolta per i farmaci scaduti o inutilizzati.

ALTRE INFORMAZIONI

Per l'associazione sulfamometossina-trimetoprim lo spettro d'azione risulta ampliato comprendendo batteri aerobi Gram positivi e negativi, nonché microrganismi anaerobi. Una buona suscettibilità (MIC_{90} Trimetoprim/solfonamide $\leq 0.5/9.5$ $\mu\text{g/ml}$) è mostrata nei seguenti batteri: aerobi Gram positivi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*), aerobi Gram negativi (*Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Brucella* spp., Enterobacteriaceae come *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. e *Yersinia* spp., *Hemophilus* spp., *Pasteurella* spp.) e anaerobi (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., alcuni *Clostridium* spp. e *Chlamydia* spp.). Un'attività moderata dell'associazione ($MIC_{90} \leq 2/38$ $\mu\text{g/ml}$) è evidenziata in *Mycobacterium* spp. e in alcuni *Nocardia* spp., mentre la resistenza ($MIC_{90} \leq 4/76$ $\mu\text{g/ml}$) è mostrata da *Rickettsia*, *Leptospira* spp., *P.aeruginosa* e *Mycoplasma* spp.

Sulfamometossina: confrontando i valori di pka (6.05) e del coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano (4.65) della sulfamometossina con quelli riportati per gli 11 sulfamidici analizzati è possibile osservare che il farmaco in oggetto è strettamente correlabile con il sulfametossazolo (pka=6.0 e coefficiente di ripartizione acqua/dicloroetano = 2.1). Tutti i sulfamidici analizzati da Nielsen et al (eccetto sulfadimidina) mostrano un'emivita nel bovino più breve che nell'uomo. Poiché il riassorbimento tubulare è importante nell'eliminazione renale dei sulfamidici, l'eliminazione più rapida nel bovino rispetto all'uomo potrebbe essere dovuta al fatto che le urine dei ruminanti sono più alcaline (pH 7.8-8.3) di quelle dell'uomo (pH 5.0-7.5) e di conseguenza la frazione non ionizzata è minore, ed inferiore è il riassorbimento tubulare. L'emivita media della sulfamometossina è di circa 3.1h, con un legame alle sieroproteine di circa il 50%.

Trimetoprim: il farmaco si lega per circa il 60% alle proteine sieriche e si distribuisce ampiamente nei tessuti, superando le barriere cellulari e raggiungendo concentrazioni terapeutiche nella maggior parte dei tessuti e liquidi biologici. Il farmaco non ha dimostrato di possedere capacità di legame alle proteine tissutali, per quanto tenda a concentrarsi in liquidi organici, come quello prostatico, che presentano pH acido rispetto al plasma. Il trimetoprim subisce una metabolizzazione epatica rappresentata da processi di ossidazione cui seguono reazioni di coniugazione: è probabilmente per questo motivo che, in considerazione delle differenti capacità metaboliche, nelle diverse specie animali risultano discretamente variabili i tempi di emivita e le quote di farmaco che vengono escrete con le urine sotto forma immodificata. Il farmaco viene escreto soprattutto per via renale, tanto per filtrazione glomerulare quanto per escrezione tubulare; discreta importanza riveste anche l'eliminazione mammaria. In condizioni di equilibrio di concentrazione, il rapporto medio latte-plasma è pari a 3:1. Il 40-60% di una dose viene escreto con le urine entro 24 ore dalla somministrazione.

DATA REVISIONE

Febbraio 2014

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile

**SOLO PER USO VETERINARIO
TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Lotto N° Scadenza

AIC n. 102009040

Titolare AIC: IZO srl a socio unico Via San Zeno 99/A – 25124 Brescia

Titolare della autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio lotto:

IZO s.r.l. a socio unico S.S. 28.2 27013 Chignolo Po (Pavia)