

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

OXYTRIM prášek pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g obsahuje:

Léčivé látky:

Oxytetracyclini hydrochloridum	40 mg
Sulfadimidinum natrium	50 mg
Trimethoprimum	10 mg

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok
Světle žlutý homogenní prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata, skot (telata) a kur domácí (brojleři).

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba primárních a sekundárních bakteriálních infekcí gastrointestinálního a respiračního traktu: enteritidy, gastroenteritidy, bronchitidy, bronchopneumonie, rinitidy a celkové orgánové infekce, tam, kde je odůvodněné použití kombinace léčivých látek obsažených v přípravku.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případě hypersenzitivity k tetracyklinům, sulfonamidům a trimethoprimu nebo některé z pomocných látek. Nepoužívat u zvířat s těžkým poškozením jater a sníženou funkcí ledvin.

Nepodávat samicím v období březosti a laktace.

Nedoporučuje se současně podávat jiné sulfonamidy, anestetika a sirné aminokyseliny.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Nejsou.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Při podávání sulfonamidů se doporučuje dostatečný přísun tekutin, případně současně podávání alkálií (Natrium bicarbonicum), protože v zásadité moči se sulfonamidy a jejich deriváty snadněji rozpouštějí.

Při použití přípravku je nutno vzít v úvahu oficiální a místní pravidla antibiotické politiky.

Použití přípravku by mělo být založeno na kultivaci a stanovení citlivosti mikroorganismů pocházejících z výskytů případů onemocnění na farmě. Pokud to není možné, je nutné založit terapii na místních (regionální, na úrovni farmy) epizootologických informacích o citlivosti cílové bakterie.

Byla zaznamenána vysoká prevalence rezistence u *E. coli*, izolované z kura domácího, k tetracyklinům. Rezistence k tetracyklinům byla také hlášena v některých zemích EU u respiračních patogenů prasat (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) a patogenů drůbeže (*Ornithobacterium rhinotracheale*). Proto by tento přípravek měl být používán až po testování citlivosti.

Použití přípravku, které je odlišné od pokynů uvedených v tomto souhrnu údajů o přípravku (SPC), může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k tetracyklinu, sulfadimidinu a trimethoprimu a snížit účinnost terapie ostatními tetracykliny, sulfonamidy a trimethoprimem z důvodu možné zkřížené rezistence/ko-selekce rezistence.

Abychom se vyhnuli opakovanému či prolongovanému použití přípravku a z důvodu, že nemusí být dosaženo eradikace cílových patogenů, je zapotřebí medikaci kombinovat s dobrou zoohygienickou praxí, např. dobrou hygienou, správným větráním a dostatkem prostoru pro zvířata.

U druhů zvířat, kde je to relevantní, by v případě nedostatečného příjmu vody a tím i dostatečné dávky léčiva měla být léčba přehodnocena a zvážena možnost parenterální léčby.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou přecitlivělostí na tetracykliny, sulfonamidy nebo trimethoprim by se měli vyhnout kontaktu s tímto veterinárním léčivým přípravkem. Tetracykliny, sulfonamidy nebo trimethoprim mohou po injekci, inhalaci nebo po kontaktu s kůží vyvolat hypersenzitivitu (alergii). Přecitlivělost na tyto látky může vést ke zkříženým reakcím s ostatními antibiotiky. Alergické reakce na tyto látky mohou být v některých případech vážné.

Tento přípravek může vyvolat podráždění kůže, očí a sliznic. Zabraňte kontaktu přípravku s kůží, očima a sliznicemi.

Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z ochranného oděvu, nepropustných gumových nebo latexových rukavic, ochranných brýlí a buď z jednorázového respirátoru s polomaskou vyhovující evropské normě EN149 nebo z respirátoru pro opakované použití podle evropské normy EN140 s filtrem podle normy EN143.

V případě náhodného potřísnění opláchněte ihned zasažené místo velkým množstvím čisté vody. Pokud podráždění přetrvává, vyhledejte lékařskou pomoc.

Pokud se u vás objeví postexpoziční příznaky, jako např. kožní vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu lékaři. Otok obličeje, rtů, očí nebo potíže s dýcháním jsou vážné příznaky a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc.

Těhotné a kojící ženy by měly veterinární léčivý přípravek podávat obezřetně.

Po použití si umyjte ruce.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Nejsou známy.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nepodávat samicím v období březosti a laktace.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Absorpce oxytetracyklinu je negativně ovlivněna přítomností dvojmocných a trojmocných kationtů (vápník, železo, měď, hořčík, hliník), se kterými vytvářejí neúčinné cheláty. Při současném podání penicilinových antibiotik dochází k vzájemnému antagonizmu.

Při terapii sulfonamidy se nedoporučuje podávat methenamin jako antiseptikum močových cest pro zvýšené nebezpečí vzniku sloučenin narušujících průchodnost močových cest a antikoagulační látky.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Perorální podání v pitné vodě.

Prasata a prasnice: 50 mg kombinace léčivých látek (tj. 20 mg oxytetracyklinu hydrochloridu, 25 mg sulfadimidinu sodného a 5 mg trimethoprimu)/kg ž.hm., což odpovídá 0,5 g přípravku / kg ž.hm. po dobu 5-7 dní.

Telata (do 8 týdnů stáří): 60 mg kombinace léčivých látek (tj. 24 mg oxytetracyklinu hydrochloridu, 30 mg sulfadimidinu sodného a 6 mg trimethoprimu)/kg ž.hm., což odpovídá 0,6 g přípravku / kg ž.hm. po dobu 5-7 dní. Rozpustit v malém množství vody.

Kur domácí (brojeři): 50 mg kombinace léčivých látek (tj. 20 mg oxytetracyklinu hydrochloridu, 25 mg sulfadimidinu sodného a 5 mg trimethoprimu)/kg ž.hm., což odpovídá 0,5 g přípravku / kg ž.hm. po dobu 5-7 dní.

Doporučenou denní dávku rozdělte a podávejte dvakrát denně.

Při přípravě medikované vody by se mělo přihlížet k živé hmotnosti léčených zvířat a jejich denní spotřebě vody. Příjem vody se může lišit v závislosti na věku, zdravotnímu stavu, plemeni, klimatických podmínkách a způsobu chovu, proto je potřebné pro správné dávkování zohlednit aktuální situaci příjmu vody v chovu a provést výpočet požadované koncentrace přípravku v gramech na 1 litr pitné vody dle následujícího vzorce:

$$\frac{\dots \text{ g přípravku na kg } \times \text{ průměrná živá hmotnost } \text{ ž.hm. } \text{ (kg) zvířete}}{\text{průměrná denní spotřeba vody (v litrech) na zvíře a den}} = \dots \text{ g přípravku na 1 litr vody/den}$$

Pro zajištění správného dávkování by měla být živá hmotnost stanovena co nejpřesněji, aby se předešlo poddávkování.

Pravidla pro podání v pitné vodě:

Medikovaná pitná voda a zásobní roztoky se připravují čerstvé, každých 12 hodin. Během léčby by zvířata neměla mít přístup k dalším zdrojům nemedikované vody.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

K předávkování a intoxikaci nedochází, protože léčivé látky mají nízkou toxicitu.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata: maso: 15 dní

Kur domácí (brojleři): 15 dní

Telata: maso: 21 dní

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, tetracykliny, kombinace s jinými antibakteriálními látkami.

ATCvet kód: QJ01RA90.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Přípravek je kombinací chemoterapeutik, sulfadimidinu a trimethoprimu, doplněná širokospektrálním antibiotikem oxytetracyklinem. Oxytetracyklin má bakteriostatický účinek a sulfadimidin potencovaný trimethoprimem blokuje metabolismus mikroorganismů ve dvou po sobě následujících stádiích, čímž se dosáhne synergického efektu, kombinace funguje mechanismem kompetitivní inhibice s bakteriostatickým účinkem. Přípravek je účinný proti streptokokům a stafylokokům, korynebakteriím, *E.coli*, salmonelám, brucelám, bordetelám, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., aktinomycetám, pasteurelám, spirochetám a některým virům.

Mechanismus účinku

Tetracykliny se váží na 30S podjednotku ribozomů mikroorganismů. Inhibují syntézu bílkovin, zablokováním vazby aminoacyl-tRNA. Tím zabraňují inkorporaci nových aminokyselin do tvořícího se peptidového řetězce. Účinek tetracyklinů je obvykle bakteriostatický a po jejich vysazení je reverzibilní.

Mechanismus účinku sulfadimidinu je založen na antagonismu sulfadimidinu s kyselinou paraaminobenzoovou. Když se na vazebné místo kyseliny paraaminobenzoové inkorporuje sulfadimidin, neproběhne tvorba kyseliny dihydroolistové. Trimethoprim inhibuje enzym dihydrofolátreduktázu, čímž blokuje vznik kyseliny tetrahydroolistové.

Jak sulfadimidin, tak trimethoprim ve výsledku inhibují následné kroky v syntéze tetrahydroolistové kyseliny, základního metabolického kofaktoru při syntéze purinů a následně DNA bakterií, čímž blokuje růst a rozmnožování citlivých mikroorganismů.

Mechanismy rezistence:

Byl prokázán přenos rezistence na tetracykliny, sulfonamidy a trimethoprim plasmidy, či dalšími mobilními genetickými elementy (genové kazety, transpozóny). Byla prokázána zkřížená rezistence mezi tetracykliny. Při používání tetracyklinů a sulfonamidů s trimethoprimem může rovněž docházet ke ko-selekcí rezistence na další antimikrobika.

Doposud jsou známy následující mechanismy rezistence na:

Tetracykliny:

- snížená akumulace tetracyklinů (snížená propustnost bakteriální buněčné stěny a aktivní eflux)
- proteinová ochrana bakteriálního ribozomu
- enzymatická inaktivace antibiotik
- mutace rRNA (brání tetracyklinu navázat se na ribozom)

Sulfonamidy a trimethoprim:

- nepropustnost buněčné stěny či aktivní eflux
- aktivace alternativní metabolické dráhy
- produkce chromozomálně či plasmidově kódovaných enzymů odolných účinku antimikrobika (např. dihydrofolátreduktáza odolávající trimethoprimu)

5.2 Farmakokinetické údaje

Oxytetracyklin

Po perorálním podání se tetracykliny začnou vstřebávat už v žaludku, a následně probíhá absorpce zejména v duodenu. Nejvyšší koncentrace se dosáhne po 2-4 hodinách, vysoká koncentrace přetrvává 8 hodin a postupně klesá do 24 hodin. Zvýšení dávek nemá za následek nárůst koncentrace, ale prodloužení účinku. Resorbuje se asi 58 % podané látky, lépe při malém přísunu potravy. Po jednorázovém perorálním podání slepicím v pitné vodě v dávkách 50, 75 a 100 mg oxytetracyklin hydrochloridu na kg ž. hm. po čtyři dny byly naměřeny terapeutické hladiny, minimálně 0,3 µg/ml séra, které přetrvávaly v séru ještě 24 hodin po podání.

Po perorálním podání chlortetracyklin dosahuje vysokých koncentrací v ledvinách, játrech, slezině a v plicích a v místech aktivní osifikace. Přestupuje do mléka. Je distribuován do většiny tělních tekutin, jako jsou extracelulární tekutina, žluč, synoviální a pleurální tekutina. Chlortetracyklin prostupuje placentární bariérou, hematoencefalickou bariérou však jen nepatrně.

Tetracykliny podléhají minimálnímu nebo žádnému metabolismu a jsou vyloučeny v moči a trusu v nezměněné nebo mikrobiologicky inaktivní formě.

Vylučování oxytetracyklinu močí dosahuje až 65 % podané látky za 24 hodin. Trusem se může vyloučit až 50 % podaného antibiotika, zvláště při vyšších dávkách. Část oxytetracyklinu se po vyloučení žlučí může zpětně resorbovat a tímto enterohepatálním cyklem se prodlužuje účinek v organismu.

Sulfadimidin

Sulfonamidy se rychle absorbují ze žaludku a tenkého střeva. Jsou též acetylovány nebo inaktivovány jinými metabolickými pochody. Maximální koncentrace v krvi se dosahují zpravidla za 2-2,5 hodiny po perorálním podání. Vazba sulfadimidinu na plazmatické proteiny krve je u jednotlivých druhů zvířat rozdílná. U skotu a prasat 80 % a u drůbeže 25 %.

Po vstřebání se sulfadimidin distribuuje prakticky úplně do tělních tkání a tekutin. Je možné ho dokázat v mozku, červených krvinkách, plicích, játrech, pankreatu, ve svalech a nervech. Nejnižší koncentrace byla dokázána v tukových tkáních.

Metabolizace probíhá v játrech pomocí acetylací, stupeň acetylace je rozdílný, nedochází k ní např. u drůbeže. Acetylované formy nemají bakteriologickou účinnost. V ledvinách většiny zvířat jsou v menší míře deacetylované.

Hlavním vylučovacím orgánem pro sulfadimidin jsou ledviny. Ledvinami se vylučuje sulfadimidin v nezměněné formě, acetylované nebo jako glukuronid. Při eliminaci je potřebné počítat se zpětnou resorpcí volného a acetylovaného sulfonamidu v ledvinových tubulech, která může být značná – až 80 %. Sulfonamidy s protražovaným účinkem cirkulují v těle až 5-7krát. Celková koncentrace v moči oproti koncentraci v krvi je 30-násobná. Menší množství sulfadimidinu je vylučované žlučí, pankreatickou šťávou, žaludeční šťávou, slinami, bronchiálním sekretem a mlékem.

Eliminační poločas se pohybuje od 21 do 28 hodin. I když se žlučí vylučuje menší množství sulfadimidinu, jeho koncentrace může být až čtyřnásobná oproti koncentraci v plazmě.

Trimethoprim

Trimethoprim se dobře absorbuje ze střev. Vazba na plazmatické bílkoviny se pohybuje v rozmezí 40-45 % a jeho biologický poločas ($t_{1/2}$) je 6-12 hodin. Po perorálním podání je dobře absorbován, koncentrace v orgánech a tkáních bývají několikrát vyšší než v plazmě.

Trimethoprim se rozsáhle distribuuje do tělních tekutin včetně cerebrospinální tekutiny. Protože je víc rozpustný v lipidech než sulfadimidin, má větší distribuční objem. Trimethoprim (slabá báze s $pK_a = 7,2$) se koncentruje v tekutině prostaty a pochvy, které mají nižší pH než plazma. Proto trimethoprim vykazuje v prostatě a pochvě vyšší antibakteriální aktivitu než mnohá jiná léčiva.

Trimethoprim se vylučuje močí (glomerulární filtrace a tubulární sekrece). Za 24 hodin se vyloučí 40-60 % dávky. Asi 4 % se vyloučí prostřednictvím trusu. Biologický poločas při normální funkci ledvin kolísá od 8 do 15 hodin.

Environmentální vlastnosti

Trimethoprim je perzistentní v půdě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citrónová
Sacharosa
Monohydrát laktosy

6.2 Hlavní inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky.
Doba použitelnosti po rozpuštění podle návodu: 12 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Chraňte před světlem.

Uchovávejte v suchu.

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

1 x 500 g - zatavený 3-vrstvový sáček (PE/Al/PET).
1 x 1 kg – dóza PE (HDPE) s víkem (LDPE) a pertlem (HDPE).
1 x 5 kg – mikrotenový sáček vložen do bílého PE kyblíku.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pocházejí z tohoto přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PHARMAGAL s.r.o., Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovenská republika
tel: +421/37/741 97 59
e-mail: pharmagal@seznam.cz, pharmagal@pharmagal.sk

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/119/04-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 29.4.2004
Datum posledního prodloužení: 21. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Prosinec 2021

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.