

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TRIMAZIN 750/150 mg/g perorální prášek

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 gram obsahuje:

Léčivá(é) látka(y):

Sulfadiazinum 750 mg (ut Sulfadiazinum natricum)

Trimethoprimum 150mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Léčba infekcí gastrointestinálního a respiračního traktu prasat způsobených bakteriemi citlivými na kombinaci léčivých látek (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella choleraesuis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus suis*, β -hemolytické streptokoky).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost vůči léčivým nebo pomocným látkám přípravku.

Rezistence cílových patogenů na kombinaci léčivých látek přípravku.

Vážné insuficience jater nebo ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění

U léčených zvířat je nutno zabezpečit příjem dostatečného množství tekutin.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Při míchání do krmiva musí být zajištěna homogenita promíchání v krmivu.

Požadované množství přípravku musí být odváženo na kalibrované váze.

U léčených zvířat je nutno zabezpečit příjem dostatečného množství tekutin.

Příjem léčiva zvířaty se může v důsledku onemocnění měnit. V případě nedostatečného příjmu potravy by se měla zvířata léčit parenterálně.

Je správnou klinickou praxí založit léčbu na testu citlivosti patogenů izolovaných ze zvířete. Pokud toto není možné, měla by být léčba založena na místní (regionální, farmové) epizootologické informaci o citlivosti cílového patogenu.

Použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v tomto SPC může způsobit nárůst prevalence kmenů rezistentních na kombinaci léčivých látek, případně dalších sulfonamidů a diaveridinů v důsledku možné zkřížené rezistence.

Použití přípravku má být kombinováno se správnou chovatelskou praxí, např. dobrou hygienou, náležitou ventilací, zamezením ustájení nadměrného počtu kusů.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

S přípravkem zacházejte obezřetně, zamezte kontaktu přípravku s pokožkou a očima. Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z ochranného oděvu, gumových či latexových rukavic a ochranných brýlí. Pokud dojde k zasažení očí nebo k přímému kontaktu přípravku s pokožkou, zasažené místo omyjte velkým množstvím vody. Pokud se rozvinou postexpoziční příznaky jako kožní vyrážka, vyhledejte lékařskou pomoc. V případě náhodného požití přípravku vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři. Osoby se známou přecitlivělostí na trimethoprim nebo sulfonamidy by se měly vyhnout kontaktu s tímto veterinárním léčivým přípravkem.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Výjimečně přecitlivělost vůči léčivým látkám.

4.7 Použití v průběhu březosti a laktace

Lze použít během březosti a laktace.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Kyselina para-aminobenzoová a lokální anestetika (např. prokain) jsou antagonisté sulfonamidů. Nesteroidní protizánětlivá analgetika (např. salicyláty) a perorální antikoagulans mohou zvýšit účinek sulfonamidů. Moč okyselující látky (chlorid amonný, kyselina askorbová) mohou zvýšit nebezpečí sulfonamidové krystalurie.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Perorální podání.

Denní dávky se podávají rozdělené na polovinu v intervalu 12 hodin zamícháním do sypkého krmiva.

Doporučená denní dávka je 30 mg kombinace účinných látek/ kg živé hmotnosti a den (tj. 25 mg sulfadiazinu sodného a 5 mg trimethoprimu), po dobu 3-5 po sobě jdoucích dnů. Uvedená dávka odpovídá 1 g přípravku na 30 kg ž.hm. a den.

Přípravek je možné aplikovat v krmivu pouze individuálně, k okamžité spotřebě.

Zabezpečení správné velikosti dávky stanovením co nejpřesnější hmotnosti léčených zvířat, zabráňuje poddávkování.

K dodržení požadovaného dávkování a s ohledem na momentální příjem krmiva se může zvýšit poměr dávkování perorálního prášku do krmné dávky na základě skutečného příjmu krmiva.

Pokud se u léčených zvířat neprojeví do 3 dnů od podání medikace zlepšení klinického stavu, je nutné znovu zvážit diagnózu a v případě potřeby změnit léčbu.

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

Přípravek má široký terapeutický index. Při dodržení doporučených dávek a doby podávání se snížená činnost kostní dřeně a snížení krevního tlaku jako následek prodloužené trimetoprimové terapie a zvýšená činnost štítné žlázy jako následek prodloužené sulfadiazinové terapie nevyskytuje.

4.11. Ochranné lhůty

Maso prasat: 12 dnů

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: kombinace sulfonamidů a trimethoprimu, včetně derivátů. ATCvet kód: QJ01EW10

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Přípravek je kombinací dvou antimikrobiálních látek (sulfadiazin, trimetoprim) v poměru 5:1. Sulfonamidy vlivem na kyselinu para-aminobenzoovou inhibují bakteriální syntézu kyseliny dihydrolistové. Trimetoprim prostřednictvím inhibice enzymu dihydrofolát reduktázy blokuje bakteriální tvorbu kyseliny tetrahydrolistové z kyseliny dihydrolistové.

Kombinace obou antimikrobiálních účinných látek vyvolává sekvenční blokádu metabolismu solí kyseliny listové, což má za následek redukci syntézy kyseliny tetrahydrolistové působící jako spolufaktor v syntéze DNA a RNA. Tento dvojitý blokační efekt má za následek synergický a velmi rychlý účinek proti mnoha gram pozitivním a gram negativním bakteriím.

Resistence vůči sulfonamidům a trimetoprimu je vyvolána zejména přenosem R-plasmidů. Rovněž je prokázána zkřížená resistance mezi sulfonamidy a mezi trimetoprimem a ostatními inhibitory reduktázy solí kyseliny dihydrolistové.

Výčet MIC hodnot relevantních patogenů je uveden v tabulce. Dle CLSI (M31-A3, 2008) lze kmeny ze systémových infekcí považovat za citlivé při MIC $\leq 0,5/9,5$ pro kombinaci trimethoprim/sulfonamid. U *Escherichia coli* a *Salmonella* spp. se v některých regionech může vyskytnout vysoký stupeň resistance.

Bakteriální kmeny (u prasat)	Počet izolátů	Země původu	Rok izolace	MIC ₅₀ (μg/ml) trim * trim/sulf **	MIC ₉₀ (μg/ml) trim * trim/sulf **
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	346	CZ	2007-2011	$\leq 0,25$ *	0,5 *
<i>Pasteurella multocida</i> ¹	332	CZ	2007-2011	$\leq 0,25$ *	8 *
	78 (selata < 15kg)	DE	2004-2006	0,03 *	0,25 *
	164 (odstávčata)	DE	2004-2006	0,06 *	0,12 *

	<u>145 (výkrm)</u>	<u>DE</u>	<u>2004-2006</u>	<u>0,06 *</u>	<u>2 *</u>
	<u>84 (chov)</u>	<u>DE</u>	<u>2004-2006</u>	<u>0,06 *</u>	<u>0,5 *</u>
<i>Escherichia coli</i>	<u>217</u>	<u>CZ</u>	<u>2007-2011</u>	<u>≤0,25 *</u>	<u>≥64 *</u>
	<u>91</u>	<u>SE</u>	<u>2011</u>	<u>0,5 *</u>	<u>8 *</u>
<i>Streptococcus suis</i>	<u>77</u>	<u>DE</u>	<u>2004-2006</u>	<u>0,03/0,6 **</u>	<u>0,12/2,38</u>
	<u>179</u>	<u>DE</u>	<u>2006-2007</u>	<u>-</u>	<u>2</u>
β-hemolytické streptokoky	<u>54</u>	<u>DE</u>	<u>2004-2006</u>	<u>0,06/1,19 **</u>	<u>0,12/2,38 **</u>
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	<u>53</u>	<u>DE</u>	<u>2006-2007</u>	<u>-</u>	<u>0,5/9,5 **</u>
<i>Salmonella</i> spp.	143	EU	2003-2005	0,06 *	>128 *

5.2 Farmakokinetické údaje

Obě účinné látky jsou po perorální aplikaci prasatům velmi dobře a velmi rychle absorbovány (biologická dostupnost: sulfadiazin: $\pm 100\%$, trimetoprim: $\pm 73\%$). Absorpce je mírně ovlivněna přítomností stravy v zažívacím traktu.

Obě složky vykazují podobné farmakokinetické hodnoty. Po jednorázové aplikaci 30mg účinných látek na 1 kg živé hmotnosti prasatům ($n=8$) dosahují farmakokinetické parametry průměrných hodnot: $C_{\max} = 29,51 \pm 8,26 \mu\text{g/ml}$; $T_{\max} = 2,19 \pm 0,82 \text{ h}$; $t_{1/2 \text{ el}} = 2,63 \text{ h}$ pro *sulfadiazin* a $C_{\max} = 1,20 \pm 0,29 \mu\text{g/ml}$; $T_{\max} = 1,80 \pm 0,60 \text{ h}$; $t_{1/2 \text{ el}} = 2,73 \text{ h}$ pro *trimetoprim*.

Po opakovaném podání v krmivu v doporučených dávkách 15mg účinných látek na 1 kg ž.hm. (podáváno 2x denně ve 12 hodinovém intervalu během pěti po sobě jdoucích dnů) se hodnoty plazmatické koncentrace mezi jednotlivými aplikacemi (tj. 6 hodin po každém podání) pohybují mezi 4,16 a 7,60 $\mu\text{g/ml}$ pro *sulfadiazin* a 0,24 a 0,39 $\mu\text{g/ml}$ pro *trimetoprim*.

Obě složky jsou velmi dobře distribuovány tkáněmi. Nejvyšší koncentrace je zaznamenána v játrech, ledvinách a moči. Sulfadiazin je distribuován zejména mezibuněčným prostorem ($V = \text{cca } 0,5\text{--}0,6 \text{ L/kg}$). Vazba na proteiny plazmy je přibližně 30%. Distribuce trimetoprimu tkáněmi je díky jeho lipofilnímu charakteru mnohem lepší než u sulfadiazinu ($V = \text{cca } 2 \text{ L/kg}$), Vazba na proteiny plazmy je velmi vysoká u novorozenečků selat (75-85%), tyto hodnoty během 1-2 týdnů klesají na 45-50%.

Sulfadiazin je metabolizován zejména oxidací a acetylací. K biodegradaci sulfadiazinu u prasat přispívá acetylace a částečně aromatická hydroxylace. Biodegradace trimetoprimu je způsobena zejména oxidací a následnou konjugací.

Obě složky jsou vylučovány zejména ledvinami (výsledek glomerulární filtrace, tubulární resorpce a aktivní tubulární sekrece). Malá část je vyloučena rovněž výkaly. Poločas eliminace je u obou složek stejný (cca 2,5-3 hodiny).

Environmentální vlastnosti

Sulfadiazin může být nebezpečný pro nižší i vyšší rostliny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-lauryl-sulfát
Monohydrát laktosy

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky
Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dní.
Po zamíchání do krmiva je určeno k okamžité spotřebě.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.
Uchovávejte v původním obalu.
Chraňte před světlem.
Uchovávejte v suchu.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Hliníkový vrstvený sáček o obsahu 1000g.

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

KELA Laboratoria n.v., Industrial Zone „De Kluis“, St. Lenaartseweg 48, B-2320
Hoogstraten, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/051/04-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.4.2004, 23.4.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Duben 2013

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.