

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Polisulfamid (50 mg + 40 mg + 30 mg)/ml roztwór do wstrzykiwań dla koni, bydła, świń, owiec i psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml produktu zawiera:

Substancje czynne:

Sulfadymidyna sodowa - 50 mg

Sulfacetamid sodowy - 40 mg

Sulfatiazol sodowy - 30 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego
Chlorokrezol	2 mg
Sodu mleczan, roztwór 60%	
Woda do wstrzykiwań	

Roztwór o barwie brązowej.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Koń, bydło, świnia, owca, pies

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Konie:

- zakażenia układu oddechowego wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus equi*, *Pasteurella multocida*,

- zakażenia układu pokarmowego wywołane przez *Salmonella* spp.,

- zakażenia układu moczowego wywołane przez *Streptococcus* spp., *Salmonella* spp.,

- zakażenia dróg rodnych wywołane przez *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella abortus equi*,

- zakażenia tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.,

Bydło:

- pierwotne i wtórne zakażenia układu oddechowego wywołane przez *Haemophilus somnus*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*,

- enzootyczna bronchopneumonia cieląt wywołana przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*,

- kolibakterioza cieląt wywołana przez *Escherichia coli*,

- dyfteroid cieląt wywołany przez wrażliwe szczepy *Fusobacterium necrophorum*,

- zapalenie wymienia wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*,

Owce:

- zakażenia układu oddechowego wywołane przez *Haemophilus somnus*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*,

- zapalenie jelit wywołane przez *Escherichia coli*,

Świnie:

- zakażenia układu oddechowego, w tym zakaźne zanikowe zapalenie nosa świń, wywołane przez *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Bordatella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*,
- zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*,
- zakażenia układu moczowopłciowego: zapalenie pęcherza moczowego, dróg moczowych, zespół MMA, infekcje poporodowe wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.,

Psy:

- zapalenie krtani, oskrzeli i płuc wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bordatella bronchiseptica*, *Klebsiella* spp.,
- zapalenie jelit wywołane przez *Escherichia coli*, *Salmonella* spp.,
- zakażenia tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Nocardia* spp.,

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek, wątroby, chorobami układu krwiotwórczego, u zwierząt odwodnionych lub nie przyjmujących wody.

Nie stosować u samic ciężarnych i zwierząt bardzo młodych.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Podawanie zbyt niskich dawek leku lub zbyt krótko trwająca terapia powoduje powstawanie oporności bakterii na sulfonamidy. Dlatego celowość użycia sulfonamidów musi być potwierdzona wynikami antybiogramu.

Podczas kuracji zwierzęta należy obficie poić lub zapewnić swobodny dostęp do wody w celu przeciwdziałania powstaniu krystalurii.

Sulfonamidy są mniej efektywne w wydzielinie ropnej i tkankach uległych martwicy.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Produkt powinien być stosowany w oparciu o wyniki testu oporności bakterii wyizolowanych od chorych zwierząt. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być prowadzone w oparciu o lokalne informacje epidemiologiczne dotyczące wrażliwości izolowanych bakterii.

Po podaniu sulfonamidów może wystąpić utrudnione oddawanie moczu, zmętnienie moczu lub krwiomocz, dlatego w trakcie leczenia zwierzęta powinny być bacznie obserwowane.

U zwierząt nadwrażliwych na sulfonamidy może wystąpić hematuria lub apatia. Podawanie leku należy wówczas przerwać.

Szczególnie wrażliwe na działanie sulfonamidów są psy, zwłaszcza ras dużych, u których po podaniu leku mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

Przy stosowaniu domięśniowym lub podskórnym lek powinien być podawany w kilka różnych miejsc. Przy podawaniu dożylnym, produkt należy ogrzać do temperatury ciała i wstrzykiwać powoli.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Po przypadkowej samoiniekcji należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Docelowe gatunki zwierząt: Koń, bydło, świnia, owca, pies.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):	apatia ¹ , gorączka ¹ zapaść ³ , anafilaksja ¹ utrudnione oddawanie moczu, zmętnienie moczu, krwimocz (hematuria ¹), krystaluria, obstrukcja kanalików nerkowych obrzęk w miejscu podania ² , zmiany skórne ¹ , pokrzywka ¹ ataksja ³ , słabość mięśni ³ zapalenie stawów ¹ anemia hemolityczna ¹ , agranulocytoza ¹ ślepotą ³ zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego ⁴ fotosensybilizacja
--	--

¹Może wystąpić u zwierząt nadwrażliwych na sulfonamidy.

²Może wystąpić po domięśniowym lub podskórnym podaniu.

³Może wystąpić przy szybkim wlewie dożylnym.

⁴Mogą być następstwem bakteriostatycznego wpływu sulfonamidów na mikroflorę przewodu pokarmowego. Szczególnie dotyczy to przeżuwaczy, u których na skutek bakteriostazy mikroflory przedżołądków może dochodzić do zaburzeń w syntezie witaminy B.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe 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:

Nie stosować w okresie ciąży.

Laktacja:

Produkt może być stosowany w okresie laktacji.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stosować z urotropiną i środkami miejscowo znieczulającymi z grupy estrów kwasu p-aminobenzoowego.

Nie stosować z kwasem acetylosalicylowym.

Sulfonamidy mogą przemieszczać leki mocno wiążące się z białkami, takie jak metotreksat, warfaryna, fenylobutazon, środki moczopędne tiazydowe, salicylany, probenecid. Z tego względu należy monitorować stężenie wymienionych leków. Równoległe użycie leków o działaniu supresyjnym dla szpiku kostnego pogłębia leukopenię i trombocytopenię. Jednoczesne stosowanie z lekami hepatotoksycznymi zwiększa ich negatywne działanie na wątrobę. Z uwagi na fakt, że bakteriostatyczne działanie sulfonamidów może interferować z bakteriobójczym działaniem penicylin, nie zaleca się ich równoległego stosowania.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Weterynaryjny produkt leczniczy należy podawać dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo oraz podskórnice.

Dawkowanie produktu: konie, bydło, świnie, owce, psy:

Dawka lecznicza poszczególnych substancji czynnych wynosi:

- sulfadymidyna sodowa 20 - 50 mg/kg m.c.
 - sulfacetamid sodowy 16 - 40 mg/kg m.c.
 - sulfatiazol sodowy 12 - 30 mg/kg m.c.
- tj. 48 -120 mg sumy sulfonamidów/kg m.c.

Dawkowanie w ml/ kg m.c.:

konie, bydło, świnie, owce, psy: 0,4-1,0 ml produktu/kg m.c.

Pierwszą dawkę należy podać dożylnie, co pozwala na osiągnięcie wysokiego stężenia leku we krwi. W kolejnych dniach leczenia należy stosować 2/3 – 1/2 dawki początkowej.

Długość terapii przy stwierdzonej antybiogramem skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego wynosi 5 - 7 dni.

Szybki wlew dożylny powoduje wystąpienie efektu toksycznego, którego objawami klinicznymi są słabość mięśni, ataksja, ślepotą i zapaść.

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

Przedawkowanie leku prowadzi do niewydolności krążenia oraz do wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego takich jak niezdolność ruchowa, znaczna osowiałość. W ciężkich zatruciach występuje śpiączka. U bydła ostre zatrucie mogą sugerować objawy wstrząsu, charakteryzujące się drżeniem mięśni, zwiotczeniem mięśni i zaburzeniem widzenia.

Przedawkowanie sulfonamidów może prowadzić do uszkodzenia szpiku kostnego, anemii aplastycznej, granulocytopenii i trombocytopenii. Może powodować zapalenie wątroby, żółtaczkę, zapalenie nerwów, zwyrodnienie rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych, zapalenie jamy ustnej oraz suche zapalenie rogówki.

U psów w wyniku przedawkowania leku może dochodzić do hyperplazji grasicy lub hypothyroidyzmu.

W przypadku przedawkowania stosować leczenie objawowe.

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

Bydło:

Tkanki jadalne – 10 dni

Mleko – 5 dni

Owce:

Tkanki jadalne – 10 dni

Nie stosować u owiec, których mleko przeznaczone jest do spożycia przez ludzi.

Świnie:

Tkanki jadalne – 10 dni

Psy: nie dotyczy

Nie stosować u koni, których tkanki przeznaczone są do spożycia przez ludzi.

Konie kiedykolwiek leczone weterynaryjnym produktem leczniczym nie mogą zostać przeznaczone do uboju w celach spożycia przez ludzi.

Stosować wyłącznie u koni, które w paszporcie mają podpisaną deklarację "nie jest przeznaczony do uboju w celach spożywczych (konsumpcji przez ludzi) zgodnie z obowiązującym prawem".

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QJ01EQ30

4.2 Dane farmakodynamiczne

Sulfonamidy są strukturalnymi i chemicznymi analogami kwasu p-aminobenzoowego (PABA) i jako antagoniści kompetyjni hamują kondensację tego związku z kwasem dihydropterynowym na wczesnych etapach biosyntezy kwasu foliowego. Hamowana jest także aktywność enzymu syntetazy dihydropteryny.

Efektom działania sulfonamidów jest zablokowanie powstawania tetrahydrofolianu, który jest podstawowym składnikiem koenzymów w procesach biosyntezy zasad purynowych i pirymidynowych, wchodzących w skład kwasów nukleinowych. Prowadzi to do zahamowania biosyntezy białka w komórkach wrażliwych drobnoustrojów, przzerwania procesów metabolicznych oraz hamowania wzrostu i rozmnażania mikroorganizmów. Sulfonamidy, które odcinają dopływ kwasu foliowego u źródła działają powoli, po okresie utajenia, w czasie którego drobnoustroje wykorzystują istniejący zapas kwasu foliowego.

Sulfonamidy stosowane jako samodzielne leki chemioterapeutyczne działają bakteriostatycznie.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Określona dla sulfonamidów wartość V_d wskazuje, że leki te, niezależnie od gatunku zwierząt, ulegają rozproszeniu w całej objętości płynów ustrojowych. Mimo stosunkowo niewielkiej wartości parametru współczynnika dystrybucji sulfonamidy osiągają wysokie stężenia w wielu tkankach i narządach organizmu. Wartość tego parametru mniejsza od jednego świadczy jedynie, że lek nie kumuluje się w tkankach i rozmieszczony jest przede wszystkim w płynie pozakomórkowym, a czas przebywania w tkankach koreluje z kinetyką osoczną sulfonamidów. Zależności między wartościami pH i pK świadczą o łatwej penetracji błon biologicznych – także opłucnej, otrzewnej, osierdza, osiągając w układzie oddechowym, pokarmowym, moczowym, krążenia (sercu) oraz w mazi stawowej, otrzewnej i drogach rodnych stężenia w granicach 50-80% stężeń stwierdzanych w osoczu. Mniejszy stopień wiązania z białkami (w porównaniu do stopnia wiązania z białkami osocza) płynów jam ciała, powoduje, że ilość wolnej (nie związanej, a więc aktywnej przeciwbakteryjnie) frakcji sulfonamidów jest większa niż w osoczu, co sprawia, że osiągnięte stężenia są efektywne. Sulfonamidy osiągają wysokie stężenia w ośrodkowym układzie nerwowym oraz stawach. Po podaniu ogólnym sulfonamidy osiągają wysokie stężenia w skórze.

W przewodzie pokarmowym, wysokie stężenie sulfonamidów jest wynikiem dostawania się ich do przedłożądków ze śliną (która stanowi jedną z dróg eliminacji) oraz przenikania bezpośrednio z osocza.

Czas działania leku (osiągania stężeń efektywnych w tkankach, pozostawania w organizmie, ale także szybkość wydalania) jest w pewnym stopniu determinowany przez stopień wiązania leku z białkami osocza (część związana jest nieczynna przeciwbakteryjnie i nie może przenikać do tkanek).

Weterynaryjny produkt leczniczy stanowi połączenie trzech sulfonamidów o różnych właściwościach farmakokinetycznych.

Sulfadymidyna odznacza się średniodługim działaniem. Okres biologicznego półtrwania u poszczególnych gatunków zwierząt wynosi:

bydło	- 8 - 11 h	kozy	- 3 - 8 h
świnie	- 9 - 16 h	owce	- 3 - 10 h
konie	- 10 - 13 h	psy	- 7 - 10 h

Sulfatiazol jest sulfonamidem o krótkim okresie półtrwania wynoszącym 3-4 h.

Sulfacetamid bardzo dobrze rozpuszcza się w płynach ustrojowych. Jego okres półtrwania wynosi 9 – 10 h.

Sulfonamidy rozpuszczają się w tłuszczach i w wodzie, mają także zdolność łączenia się z białkami. Związki łatwo tworzące połączenia z białkami nie są skuteczne, ponieważ kompleks

białko - sulfonamid nie działa bakteriostatycznie. Wyjątek stanowią sulfonamidy o przedłużonym działaniu. Tworzą one połączenia z białkami krwi, ale ich stężenie terapeutyczne we krwi jest znacznie niższe od sulfonamidów o małym powinowactwie do białek. Cząstki sulfonamidu związanego z białkiem znajdują się w dynamicznej równowadze z cząsteczkami nie związanymi, krążącymi w krwioobiegu. W miarę ubywania we krwi wolnych drobin sulfonamidu następuje dalsze rozszczepienie kompleksu białko-sulfonamid i w ten sposób zostaje utrzymana równowaga dynamiczna.

Sulfonamidy dobrze i szybko wchłaniają się do krążenia ogólnego niezależnie od drogi podania. Sulfonamidy o zbliżonych wartościach pK_a – sulfametazyna (7,4) lub sulfadimetoksyna (6,5) wykazują u zwierząt biodostępność w granicach od 60% u bydła do 86% u świń i koni.

Metabolizm sulfonamidów zachodzi w wątrobie. Powstające metabolity zachowują aktywność przeciwbakteryjną (pochodne acetylowe i metabolity sprzężone – glukuroniany i siarczany – są nieaktywne przeciwbakteryjnie, ale pochodne hydroksylowe mogą wykazywać od 2,5 do nawet 40% aktywności związku macierzystego). W osoczu sulfonamidy znajdują się w postaci związku macierzystego i metabolitów. Metabolity sulfametazyny maksymalne stężenie w osoczu bydła osiągają po 6-8 godzinach od podania dożylnego, u świni po 1-5 godzinach, u konia po 1-5 godzinach. Przebieg procesów metabolicznych zależy od rodzaju sulfonamidu, oraz od gatunku i wieku zwierzęcia.

Główne kierunki przemian są takie same dla wszystkich sulfonamidów, różnice są jedynie ilościowe, chociaż niewielkie.

Metabolizm sulfonamidów może polegać na acetylacji grupy aminowej w położeniu para (N_4), hydroksylacji nie tylko grupy metylowej (pochodne hydroksymetylowe), ale także samego pierścienia pyrimidynowego. Dodatkowo metabolity będące wynikiem hydroksylacji (CH_2OH) mogą ulegać utlenianiu do 6-karboksy-pochodnych ($COOH$). Każdy z tych metabolitów może być następnie sprzężany z kwasem glukuronowym (glukuronizacja) lub octowym (acetylacja).

Sulfonamidy i ich metabolity wydalone są z organizmu różnymi drogami: głównie przez nerki (przesączanie kłębkowe), ale także z potem, łzami, kałem, żółcią oraz mlekiem (stosunek stężeń w mleku do stężeń w osoczu wynosi 0,2:1 dla sulfadimetoksyny i 0,58:1 dla sulfametazyny).

U przeżuwaczy sulfonamidy wydalone są także ze śliną. U owiec całkowita ilość wydalonej tą drogą sulfametazyny wynosi ok. 3,5% podanej dawki (100 mg/kg m.c. i.v.). Metabolity wydalone są z organizmu szybciej niż związek macierzysty.

Wpływ na środowisko naturalne:

Produkt nie stanowi zagrożenia dla środowiska naturalnego.

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: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}C - 8^{\circ}C$). Chronić przed światłem. Nie zamrażać.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelka ze szkła bezbarwnego typu II zawierająca 250 ml produktu zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym kapslem, pakowana pojedynczo w pudełko tekturowe.

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 Puławy Sp. z o.o.

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

789/99

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24/05/1999

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZECH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).