

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Polisulfalent, 77 mg/ml + 30 mg/ml +18 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla koni, bydła, świń, owiec i psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu zawiera:

Substancja czynna:

Sulfadimetoksyna sodowa - 77 mg

Sulfadymidyna sodowa - 30 mg

Sulfatiazol sodowy pięciowodny - 18 mg

Substancja pomocnicza:

Chlorokrezol - 2 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór o barwie brązowej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Docelowe gatunki zwierząt

Koń, bydło, świnia, owca, pies

4.2. Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Konie:

- pierwotne i wtórne zakażenia układu oddechowego wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Rhodococcus equi*, *Actinobacillus equi*, *Pasteurella* spp.,
- zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez *Rhodococcus equi*, *Actinobacillus* spp., *Salmonella* spp. z wyłączeniem przypadków przebiegających z objawami odwodnienia,
- zakażenia układu moczowego wywołane przez *Streptococcus* spp., *Actinobacillus* spp., *Salmonella* spp.,
- zakażenia dróg rodnych wywołane przez *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella abortus equi*, *Taylorella equigenitalis*,
- zakażenia tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.,

Bydło, owce:

- 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*,
- zakażenia dróg rodnych wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus somnus*,

Świnie:

- pierwotne i wtórne zakażenia układu oddechowego wywołane przez *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*,
- zakażenia układu pokarmowego wywołane przez *Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*,
- zakażenia układu rozrodczego (w tym zespół MMA) wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.,

Psy:

- pierwotne i wtórne zakażenia układu oddechowego wywołane przez *Staphylococcus* spp., *Bordetella bronchiseptica*, *Klebsiella* spp.,
- zapalenie jelit wywoływane przez *Escherichia coli*, *Salmonella* spp,
- zakażenia układu moczowopłciowego wywołane przez *Staphylococcus* spp, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp,
- zakażenia dróg rodnych wywołane przez *Staphylococcus* spp, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.,
- zakażenia tkanek miękkich wywoływane przez *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp.

4.3. Przeciwwskazania

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

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

Nie stosować u samic ciężarnych i zwierząt bardzo młodych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Należy zapewnić nieograniczony dostęp do wody pitnej w celu zapobiegania krystalizacji sulfonamidów w moczu.

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.

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

4.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u 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 krwimocz dlatego w trakcie leczenia zwierzęta powinny być bacznie obserwowane.

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

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

Polisulfalent stosowany domięśniowo lub podskórnie powinien być podawany w kilka różnych miejsc. Przy stosowaniu dożylnym, produkt należy ogrzać do temperatury ciała i podawać powoli.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

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

4.6. Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podanie produktu może powodować utrudnione oddawanie moczu, zmętnienie moczu, krwiomocz oraz u zwierząt nadwrażliwych na sulfonamidy hematurię i apatię. Produkt podany domięśniowo lub podskórnie może powodować powstanie reakcji miejscowych w postaci obrzęku.

Skutki uboczne stosowania sulfonamidów mogą wyrażać się reakcjami nadwrażliwości lub bezpośrednim efektem toksycznym. Reakcje nadwrażliwości mogą manifestować się wystąpieniem pokrzywki, anafilaksją, gorączką, zapaleniem stawów, anemią hemolityczną, agranulocytozą, a także zmianami skórными. Niekiedy może dojść do wystąpienia hematurii, oraz obstrukcji kanalików nerkowych. Na ogół sulfonamidy o przedłużonym czasie działania i wysokiej rozpuszczalności nie powodują powstania krystalurii.

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

Niekiedy mogą wystąpić zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, będące następstwem bakteriostatycznego wpływu sulfonamidów na mikroflorę przewodu pokarmowego. Szczególnie sytuacja ta dotyczy przeżuwaczy, u których na skutek bakteriostazy mikroflory przedżołądków może dochodzić do zaburzeń w syntezie witaminy B.

Długotrwałe podawanie sulfonamidów może prowadzić do uszkodzenia szpiku kostnego i wystąpienia anemii aplastycznej, granulocytopenii i trombocytopenii. Długotrwała terapia wysokimi dawkami może powodować zapalenie wątroby, żółtaczkę, zapalenie nerwów, zwyrodnienie rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych, zapalenie jamy ustnej oraz suche zapalenie rogówki. U psów w wyniku stosowania leku może dochodzić do hyperplazji grasicy lub niedoczynności tarczycy (hipotyroidyzm). Czasami sulfonamidy mogą działać jako fotosensybilizatory.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Nie stosować w okresie ciąży.

Może być stosowany w okresie laktacji.

4.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Nie stosować z kwasem acetylosalicylowym.

Sulfonamidy mogą przemieszczać leki mocno wiążące się z białkami, takie jak metotreksat, warfarynę, fenylobutazon, środki moczopędne tiazydowe, salicylany, probenecyd. 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.

4.9. Dawkowanie i droga(-i) podawania

Polisulfalent podaje się dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo oraz podskórnie.

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

Pierwsza dawka (pierwszy dzień leczenia): 45-112 mg sulfonamidów/kg m.c. tj. 0,4-1,0 ml

Polisulfalentu/kg m.c.

Pierwszą dawkę najlepiej wprowadzać dożylnie, co pozwala na osiągnięcie wysokiego stężenia leku we krwi.

W kolejnych dniach leczenia podaje się 2/3 – 1/2 dawki początkowej.

Długość terapii przy stwierdzonej antybiogramem skuteczności Polisulfalentu wynosi 5 - 7 dni.

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

Polisulfalent podawany domięśniowo lub podskórnie powinien być wstrzykiwany w kilku różnych miejscach, a przy podawaniu dożylnym, produkt powinien być ogrzany do temperatury ciała. W przypadku iniekcji dożylny lek należy podawać powoli.

4.10. Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Przedawkowanie prowadzi do zaburzeń układu nerwowego takich jak: niezdolność ruchowa, znaczna osowiałość, w ciężkich zatruciach występuje śpiączka. Przedawkowanie może powodować niewydolność krążenia. U bydła ostre zatrucie może wywołać objawy sugerujące wstrząs takie jak drżenie mięśni, zwiotczenie mięśni i zaburzenia widzenia.

Długotrwałe podawanie sulfonamidów może prowadzić do uszkodzenia szpiku kostnego i wystąpienia anemii aplastycznej, granulocytopenii i trombocytopenii. Długotrwała terapia wysokimi dawkami może powodować zapalenie wątroby, żółtaczkę, zapalenie nerwów, zwyrodnienia rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych, zapalenie jamy ustnej oraz suche zapalenie rogówki. U psów w wyniku długotrwałego stosowania leku może dochodzić do hyperplazji grasicy lub niedoczynności tarczycy (hipotyroidyzm).

W przypadku przedawkowania stosować leczenie objawowe.

4.11. Okres(-y) karencji

Bydło:

Tkanki jadalne – 10 dni

Mleko – 5 dni

Owce:

Tkanki jadalne – 10 dni

Mleko – 5 dni

Świnie:

Tkanki jadalne – 10 dni

Psy: nie dotyczy

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

Konie kiedykolwiek leczone produktem Polisulfalent 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".

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne -Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego – Sulfonamidy i trimetoprim- Sulfonamidy – Kombinacje sulfonamidów

Kod ATCvet: QJ01EQ30

5.1. Właściwości 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.

5.2. Właściwości 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 rodnym 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 osiągnęte stężenia są efektywne. Sulfonamidy osiągają wysokie stężenia w ośrodkowym układzie nerwowym oraz stawach. Po podaniu ogólnym sulfonamidy osiągają wysokie stężenia w skórze. Wysokie stężenia są wynikiem dostawiania się sulfonamidów do przedłożądków ze śliną (która stanowi jedną z dróg eliminacji) lub też przedostawiania się bezpośrednio z osocza. Czas działania leku (osiągania stężeń efektywnych w tkankach, pozostawiania 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).

Sulfonamidy metabolizowane są w wątrobie. Metabolizm sulfonamidów może polegać na acetylacji grupy aminowej w położeniu para (N_4), hydroksylacji nie tylko grupy metylowej (pochodne hydroksymetylowe), ale także samego pierścienia pirymidynowego. Dodatkowo metabolity będące wynikiem hydroksylacji (CH_2OH) mogą ulegać utlenianiu do 6-karboksy-pochodnych ($COOH$). Każdy z tych metabolitów może być następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym (glukuronizacja) lub octowym (acetylacja). Metabolity, zachowują aktywność przeciwbakteryjną (pochodne acetylowe i metabolity sprzężone – glukuroniany i siarczany – są wprawdzie nieaktywne przeciwbakteryjnie, ale pochodne hydroksylowe mogą wykazywać od 2,5 do nawet 40% aktywności związku macierzystego). Przebieg procesów metabolicznych, obecność lub brak poszczególnych szlaków metabolicznych oraz ich natężenie zależy od gatunku zwierząt.

W osoczu sulfonamidy znajdują się w postaci związku macierzystego i metabolitów.

Polisulfalent stanowi połączenie trzech sulfonamidów o różnych właściwościach farmakokinetycznych.

Metabolizm sulfadymidyny, sulfametoksazolu i sulfadoksyny u bydła po podaniu dożylnym:

W 2 godziny po podaniu sulfonamidy we krwi pozostawały w formie niezmienionej. W mleku wydalane były częściowo w formie niezmienionej, częściowo jako sprzężone metabolity i w niewielkiej ilości jako N_4 -acetylowe pochodne.

W moczu dominowały one w formie niezmienionej i jako N_4 -acetylowe pochodne. Ponadto zidentyfikowano metabolity sulfadymidyny, a mianowicie 5-hydroksy-4,6 dimetyl-2-sulfanilamidopirimidynę i 4-hydroksymetyl-6-metyl 2-sulfanilamidopirimidynę oraz sulfaguanidynę.

Farmakokinetyka sulfadimetoksyny u bydła:

Badano farmakokinetykę sulfadimetoksyny po jednorazowym dożylnym podaniu w dawce 55 mg/kg m.c. Okres półtrwania w plazmie wynosił 12,5 godziny a objętość dystrybucji była równa 31% wagi ciała.

Farmakokinetyka sulfametazyny, sulfamerazyny, sulfadiazyny i ich metabolitów N_4 -acetylowych i hydroksyloowych u koni:

Głównym metabolitem wszystkich trzech sulfonamidów była 5-hydroksypirimidyna. Wysokie koncentracje metabolitów acetylowych i hydroksyloowych sulfametazyny i sulfamerazyny w plazmie i moczu zmniejszały aktywność przeciwbakteryjną sulfonamidów wyjściowych. Sulfadiazyna była metabolizowana wolniej.

Farmakokinetyka sulfatiazolu u owiec:

Sulfonamid był szybko eliminowany głównie z moczem w formie niezmienionej oraz metabolizowany do pochodnych acetylowych z okresem półtrwania wynoszącym 1,3 godziny. Po doustnym podaniu w formie roztworu był absorbowany powoli (okres półtrwania 18 godzin) w 73%.

Kinetyka sulfadimetoksyny u psów:

Podano w jednej dawce dożylnie 55 mg/kg m.c. Na podstawie otrzymanych wyników ustalono, że powinno się podać dawkę podtrzymującą o wartości 27,5 mg/kg dla drogi podania dożylniej lub 55 mg/kg m.c. przy podaniu doustnym w interwałach 24 godzinnych.

Farmakokinetyka sulfadimetoksyny i sulfometoksazolu w kombinacji z trimetoprimem po jednorazowym i wielokrotnym podaniu świniom:

Okres półtrwania sulfadimetoksyny i sulfometoksazolu wynosił odpowiednio 2-3 i 13 godzin. Były one metabolizowane wyłącznie do pochodnych N-4acetylowych.

Sulfadymidyna odznacza się średnio długim 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, natomiast sulfadimetoksyna należy do związków długo działających, o okresie półtrwania 35-40 h.

Sulfonamidy rozpuszczają się w tłuszczach i 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. Według danych literaturowych eliminacja pozostałości sulfonamidów i ich metabolitów nie przekracza w tkankach 10 dni, a w mleku 4 dni. Zmieszanie dwu lub trzech sulfonamidów tak jak ma to miejsce w przypadku produktu Polisulfalent nie wpływa na szybkość eliminacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu mleczan, roztwór 60%
Chlorokrezol
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3. Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Chronić przed światłem. Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelka ze szkła oranżowego typu II, zawierająca 250 ml produktu zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym kapslem.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biowet Puławy Sp. z o.o.
ul. Arciucha 2
24-100 Puławy
Tel. tel/fax: (81) 886 33 53
e-mail: sekretariat@biowet.pl

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

744/99

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26.04.1999
18.07.2005
11.12.2008

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.