

## **Приложение I**

**Списък с наименованията, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начините на приложение и притежателите на лицензите за употреба в държавите членки**

Държава – членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Франция	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Перорален разтвор	Говеда (телета), овце (агнета), прасета, зайци, домашни птици (пилета, пуйки, патици)	Перорално приложение
Гърция	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Перорален разтвор	Бройлери	Перорално приложение
Люксембург	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Перорален разтвор	Говеда (телета), овце (агнета), прасета, зайци, домашни птици (пилета, пуйки, патици)	Перорално приложение
Португалия	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDO, solução oral para administração na água de bebida para frangos de carne	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Перорален разтвор	Бройлери	Перорално приложение

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**

# Цялостно обобщение на научната оценка за Adjusol tmp sulfa liquide и свързаните с него имена (вж. Приложение I)

## 1. Въведение

Adjusol tmp sulfa liquide и свързаните с него имена (наричан по-нататък Adjusol) е разтвор за употреба в питейна вода/мляко, съдържащ 83,35 mg/ml сулфадиазин (sulfadiazine) и 16,65 mg/ml триметоприм (trimethoprim) като активни субстанции. Ветеринарномедицинският продукт е показан за инфекции, причинени от бактерии, податливи на комбинацията от сулфадиазин и триметоприм.

На 8 юли 2019 г. Европейската комисия изпраща уведомление за сезиране съгласно член 34, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО до CVMP/Европейската агенция по лекарствата за Adjusol tmp sulfa liquide и свързаните с него имена. Европейската комисия повдига въпроса поради различни национални решения, взети от държавите — членки на ЕС, водещи до несъответствия в продуктовата информация за Adjusol tmp sulfa liquide и свързаните с него имена (наричан по-нататък Adjusol tmp sulfa liquide).

Основните области на разногласие в съществуващата информация за продукта се отнасят до целевите животни, показанията и дозировката.

## 2. Обсъждане на наличните данни

В подкрепа на предложените показания при целевите животни (вж. по-долу), притежателят на лиценза за употреба (ПЛУ) предоставя комбинация от *in vitro* данни за податливостта, фармакокинетични данни, фармакокинетичен/фармакодинамичен (ФК/ФД) подход на моделиране и доводи от научната литература, включително данни за ефикасност с предложената фиксирана комбинация или с други комбинации, свързващи триметоприм и сулфонамид.

Представен е преглед на литературата, за да се определят съответните бактерии, които да бъдат третирани чрез комбинацията за всеки вид, но се счита, че не са достатъчни, за да подкрепят каквото и да било показание.

Само оскъдни клинични данни за ефикасността на комбинацията са налични от досието на Adjusol, както и от научната литература. Обикновено проучванията са стари с малък размер на извадката, като са използвани различни дози от предложените, различни подкатегории животни и начинът на приложение невинаги е с питейна вода. В някои проучвания са използвани други сулфонамиди, различни от сулфадиазин. Затова представената литература е сметена от CVMP не като основна, но в подкрепа на предложените показания.

При липсата на надеждни клинични данни ПЛУ представя ФК/ФД модел, за да оправдае показанията и схемите на дозиране за всички целеви животни.

Предоставени са няколко библиографски справки и са обобщени от ПЛУ, за да се опише кинетичното поведение на съединенията при всички целеви животни. Преразглеждането е обширно, пълно и добре извършено в информацията в точка 5.2 „Фармакокинетични особености“ на кратката характеристика на продукта (КХП).

В научната литература е добре описано, че сулфонамидите и триметоприм са бактериостатични агенти, когато всяко вещество се използва индивидуално, докато те оказват бактерициден ефект, когато се използват в комбинация. Тези съединения имат синергично действие срещу податливи бактерии.

Характерът на антимикробна активност, при който се класифицират сулфонамидите и триметоприм, е зависима от времето активност (убиване, независимо от концентрацията), за което  $T > MIC$  (минимална инхибираща концентрация) се счита за подходящ ФК/ФД индекс (плазмената концентрация в хода на лечението не трябва да пада под определена ефективна плазмена концентрация). ПЛУ не извърши оценка, при която да се вземе предвид този подход и вместо това избра AUC/MIC като ФК/ФД индекс. Демонстрирано е от Toutain *et al.*, (2019)<sup>1</sup> с помощта на полумеханистичен *in silico* модел, че AUC/MIC е най-подходящият индекс, когато крайният полуживот е относително дълъг спрямо интервала на дозиране. Макар този подход да е снетен за приемлив от CVMP, той също се счита за важен за валидирането на AUC/MIC като индекс на ефикасност, за да се гарантира, че не се повишава рискът от стимулиране на антимикробна резистентност, когато  $T > MIC$  е съответна измервателна стойност. Освен това е добре установено, че трите ФК/ФД индекса ( $T > MIC$ ; AUC/MIC и  $C_{max}/MIC$ ) проявяват известна колинейност (Greko *et al.*, 2003)<sup>2</sup>. Поради тези причини CVMP би приветствал фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ, основан на  $T > MIC$  и AUC/MIC.

По отношение на подхода, избран от ПЛУ, граничната стойност на ФК/ФД индекса (AUC/MIC) за постигане на бактерициден ефект се оценява на повече от 25 часа, въз основа на публикацията на Cheng *et al.*, (2009)<sup>3</sup>. Стойността е получена при специфична популация хора (тайландски индивиди), въз основа на собствени проучвания за времето на убиване (извършени с изолати на *Burkholderia pseudomallei*) и следователно не е призната от CVMP като универсална стойност. Въпреки че вероятният бактерициден ефект обикновено се приема за наблюдаван със стойности от около 100, в рамките на това сезиране по член 34 CVMP приема фармакодинамичната целева стойност, както е предложено от ПЛУ.

В допълнение ПЛУ прави редица екстраполации във ФК/ФД модела, например, като взема под внимание линейното ФК поведение, ниската вариабилност в концентрациите и сходството във фармацевтичните форми. В контекста на това сезиране по член 34 и като се има предвид, че тази антимикробна комбинация се използва от няколко десетилетия, както и че са налице малко библиографски референтни документи, използващи питейна вода, и сравнението е трудно, като цяло CVMP може да приеме тези екстраполации.

Като взема предвид горните точки, CVMP отбелязва, че структурата на числовия подход (с пряка екстраполация на AUC, когато данните за сравнение са получени с различна доза) и формулата са приемливи. Числените изчисления се считат за правилни и поради тази причина може да бъдат приети стойностите над MIC, определени от ПЛУ.

Трябва да се има предвид, че за всяка активна субстанция е получена стойност на MIC и за сравнение със стойностите на MIC може да се използва само една стойност (гранична стойност) (стойността за комбинацията). Поради тази причина и като се вземе предвид посоченият по-горе синергичен ефект, ограничената MIC стойност, използвана за установяване на прогнозната ефикасност, е тази за сулфонамидите.

### **Телета с неразвити предстомашия**

Предложеното показание е: „Лечение и метафилактика на респираторни инфекции, причинени от *Pasteurella multocida* или *Mannheimia haemolytica*, и остър ентерит, причинен от *Salmonella* spp., и остър ентерит и артрит, причинени от *Escherichia coli* или септицемия поради същите видове

1 Toutain P.L. *et al.* (2019) VetCAST Method for Determination of the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Cut-Off Values of a Long-Acting Formulation of Florfenicol to Support Clinical Breakpoints for Florfenicol Antimicrobial Susceptibility Testing in Cattle. *Front Microbiol.*10:1310. doi: 10.3389/fmicb.2019.01310. PMID: 31244816; PMCID: PMC6581757.

2 Greko C. *et al.* (2003). Tissue Cages in Calves for Studies on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic - Relationships of Antimicrobials. Doctoral thesis. Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala.

3 Cheng A. *et al.* (2009). Dosing Regimens of Cotrimoxazole. Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Melioidosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, p. 4193-4199.

бактерии, податливи на триметоприм и сулфадиазин.“ В подкрепа на това ПЛУ предоставя данни относно фармакокинетиката на комбинациите от сулфадиазин и триметоприм, ФК/ФД обосновка и библиографски преглед на целевите патогени.

Не са подадени клинични данни в подкрепа на ефикасността на комбинацията срещу тези патогени в клиничната практика. Представен е библиографски преглед, но поради разликите в активните субстанции, дозите и/или начина на приложение е сметено, че това резюме има ограничена стойност.

Беше предоставена справка от Roussel *et al.* (1991)<sup>4</sup>. В този преглед се описва проучване на White *et al.* (1981)<sup>5</sup>, при което експериментално индуцираната салмонелоза при телета е лекувана с триметоприм (4 mg/kg) и сулфадиазин (20 mg/kg), приложени интрамускулно или интравенозно. Това обаче е различна лекарствена форма от Adjusol, различен път на въвеждане и различна доза.

Данните за податливостта, извлечени от програмите за наблюдение Vetpath IV (2015 г. и 2016 г.), от Resapath (от 2015 до 2018 г.) и от литературата (от 1997 г. и от 2009 до 2012 г.), са съвместими една с друга. За *E. coli*, *Salmonella enterica* без спецификация и *S. enterica* *Typhimurium* (n = 5) е докладвана податливост съответно от 70 %, 92 % и 100 %. Освен това, за *M. haemolytica* и *P. multocida* MIC<sub>90</sub> от 0,5 и 0,25 µg/ml се изчислява по съответния начин.

Съгласно теоретичния фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ, извършен от ПЛУ (вж. общия коментар по-горе), препоръчителните дози за телета от 12,5 mg сулфадиазин и 2,5 mg триметоприм на килограм телесно тегло на всеки 12 часа в продължение на 4 до 7 последователни дни, позволяват да се третират таргетните бактерии, които представят MIC под 4,9 µg/ml за сулфадиазин. Не са предоставени данни за триметоприм. Въз основа на наличните данни бяха изчислени граничните стойности от 0,25, 0,5, 0,25 и 1 µg/ml съответно за *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* и *E. coli*.

По отношение на *Salmonella* обаче беше сметено, че това показание и доза, които не са обосновани от научни данни за лекарствената форма триметоприм-сулфадиазин в питейна вода/мляко за инфекции на *Salmonella* при телета, може да доведат до неуспех на лечението и за латентните носители, които представляват допълнителен риск за здравето на животните и общественото здраве. Лечението и метафилактиката са под въпрос за инфекции със *Salmonella spp.* при животни, отглеждани за храна. Използването на антимикробни средства за лечение на клинична салмонелоза е спорно поради две основни причини. Първата е, че лечението е потенциално полезно в ранните етапи на инфекция и с антимикробно средство с ФК/ФД характеристики, което може да бъде ефективно. Второ, антимикробната терапия носи риск(ове) от причиняване на статус „носител“ при животните, както и от насърчаване на резистентна *Salmonella*. Подобни заключения са направени по отношение на антибиотичното лечение на нетифоидна *Salmonella* при човека, където на базата на няколко плацебо-контролирани проучвания е направено заключението, че антибиотичното лечение означава пренос на същия серотип *Salmonella* един месец след като лечението е било почти два пъти по-вероятно (RR 1,96, 95% CI 1,29 до 2,98; 112 участници, три проучвания), което е статистически значимо<sup>6</sup>. Също така неклиничните животни носители на *Salmonella*, постъпващи в хранителната верига, представляват важен проблем за общественото здраве. Освен това, както е отбелязано в препоръките на CVMP/CHMP относно категоризирането на антибиотиците

4 Roussel J.A. *et al.* (1991). Treatment of diarrhea of neonatal calves. *Veterinary of Clinics of North America: Food Animal Practice*. Vol. 7, No. 3, November: 713-728.

5 White G. *et al.* (1981). Use of a calf salmonellosis model to evaluate the therapeutic properties of trimethoprim and sulphadiazine and their mutual potentiation in vivo. *Res Vet Sci* 31:27 -31.

6 Onwuezobe I.A. *et al.* (2012) Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD001167. DOI: 10.1002/14651858.CD001167.pub2.

(EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)<sup>7</sup>, скорошни доказателства показват, че като цяло пероралното антибиотично лечение причинява по-голяма антимикробна резистентност, отколкото лечението с инжекционни антибиотици (Zhang *et al.*, 2013<sup>8</sup> и Zhou *et al.*, 2020<sup>9</sup>).

В допълнение, устойчивостта на триметоприм и сулфадиазин са добре описани в *Salmonella* spp. (напр. гени *sul1*, *sul2*, *dhfr1* ), които могат да присъстват на подвижни генетични елементи, както и на многоустойчиви интегрони (Randall *et al.*, 2004)<sup>10</sup>. Ето защо Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) заключи, че показанието за *Salmonella* spp. не може да бъде обосновано.

По отношение на карентния срок, ПЛУ не представя проучвания за изчерпване на остатъчните количества при телета, с продукта Adjusol. За да обоснове предложения карентен срок за месо и вътрешни органи на телета, ПЛУ предостави публикации относно намаляването на остатъчните количества сулфонамид и триметоприм при този целеви вид.

Предоставената информация се счита за недостатъчна, за да се установи подходящ карентен срок за телета. Трябва да се отбележи обаче, че телета са разрешени за употреба като целеви вид само във Франция и Люксембург с карентен срок от 12 дни за месо и вътрешни органи на телета, и затова не са взети различни решения.

Като се има предвид рамката на процедурите по сезиране по член 34 и като се има предвид, че никога не е имало доклад на ПЛУ относно Adjusol със съмнение за нарушаване на MRL и за поддържане на постоянната наличност на ветеринарномедицински продукти, се заключава, че поддържането на разрешения към настоящия момент карентен срок от 12 дни за месо и вътрешни органи от телета за Adjusol, когато се прилага в доза от 12,5 mg сулфадиазин и 2,5 mg триметоприм на килограм телесно тегло на всеки 12 часа в продължение на 4 до 7 последователни дни, би гарантирало достатъчна безопасност на потребителите.

### **Агнета с неразвити предстомашия**

Не са предоставени данни в подкрепа на каквото и да било показание при агнета. Въпреки това, в рамките на процедура по сезиране по член 34 показанието може да бъде запазено на базата на добре установена употреба, заедно с липса на доказателства за демонстриране на риск, като например нова информация относно проследяването на лекарствената безопасност във връзка със съмнение за липса на очакваната ефикасност. Агнета са разрешени за употреба като целеви вид във Франция от десетилетия със същите показания като телета. Следователно може да се приеме екстраполация на показанията от телета за агнета.

По отношение на карентния срок ПЛУ не представя проучвания за изчерпване на остатъчните количества при агнета с продукта Adjusol. За да обоснове предложия карентен срок за месо и вътрешни органи на агнета, ПЛУ представя публикации относно намаляването на остатъчните количества сулфонамид и триметоприм при този целеви вид.

Представената информация се счита за недостатъчна, за да се установи подходящ карентен срок за агнета. Въз основа на същите съображения обаче е заключено, че поддържането на разрешения понастоящем карентен срок от 12 дни за месо и вътрешни органи от агнета за Adjusol, когато се прилага в доза от 12,5 mg сулфадиазин и 2,5 mg триметоприм на килограм

---

7 CVMP/CHMP advice on the Categorisation of antibiotics in the European Union (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017) - [link](#)

8 Zhang, L. *et al.* (2013) Antibiotic Administration Routes Significantly Influence the Levels of Antibiotic Resistance in Gut Microbiota. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(8): 3659–3666.

9 Zhou, Y. *et al.* (2020) Antibiotic Administration Routes and Oral Exposure to Antibiotic Resistant Bacteria as Key Drivers for Gut Microbiota Disruption and Resistome in Poultry. *Front Microbiol*; 11:1319.

10 Randall LP. *et al.* (2004). Antibiotic resistance genes, integrons and multiple antibiotic resistance in thirty-five serotypes of *Salmonella enterica* isolated from humans and animals in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53(2):208–216. DOI: 10.1093/jac/dkh070.

телесно тегло на всеки 12 часа в продължение на 4 до 7 последователни дни, ще гарантира достатъчна безопасност за потребителите.

### Прасета

Предложеното показание е: „Лечение и метафилактика на полиартрит, причинен от *Streptococcus suis*, респираторни инфекции, причинени от *Pasteurella multocida* или *Actinobacillus pleuropneumoniae*, и остър ентерит, причинен от *Escherichia coli*, податливи на триметоприм и сулфадиазин.“ В подкрепа на това ПЛУ предоставя данни относно фармакокинетиката на комбинациите от сулфадиазин и триметоприм, ФК/ФД обосновка и библиографски преглед на целевите патогени.

Не са подадени клинични данни в подкрепа на ефикасността на комбинацията срещу тези патогени в клиничната практика. Представен е библиографски преглед, но макар да е прието, че комбинацията се използва широко за лечение на предложените показания поради разлики в активните субстанции, дозите и/или начина на приложение, се счита, че това резюме има ограничена стойност и може да се разглежда само в подкрепа.

Съгласно фармакокинетичния/фармакодинамичния анализ, извършен от ПЛУ (вж. общия коментар по-горе), препоръчителните дози за прасета от 25 mg сулфадиазин и от 5 mg триметоприм на килограм телесно тегло на всеки 12 часа в продължение на 4 до 7 последователни дни позволяват лечение на целевните бактерии с MIC под 4,6 µg/ml за сулфадиазин и 0,18 µg/ml за триметоприм. Въз основа на наличните данни са изчислени гранични стойности от 4, 1 и 1 µg/ml съответно за *S. suis*, *P. multocida* и *E. coli*. За *A. pleuropneumoniae* е съобщена MIC<sub>90</sub> от 0,25 µg/ml.

В допълнение, данните, извлечени от Vetpath IV, от Resapath и от литературата, отчитат много ниска податливост към *E. coli* докато за *P. multocida* и за *S. suis* податливостта остава висока. От друга страна, триметоприм/сулфадиазин се класифицират като „клас D“ и следователно трябва да се използват като първа линия на лечение, когато е възможно. За разлика от това алтернативните възможности за лечение на колибацилоза при свине включват аминогликозиди (категория C), хинолони (категория B) и колистин (категория A). Следователно CVMP счете за оправдано приемането на предложеното показание (особено тъй като то се отнася конкретно за податливи *E. coli* и тъй като КХП раздел 4.5 „Специални предпазни мерки при употреба“ гласи, че бактериологичните проби и тестовете за податливост са особено важни за *E. coli* поради резистентност) и по този начин запазва възможността да се използва триметоприм/сулфадиазин като първа линия за лечение на колибацилоза в региони/ферми, където профилът на податливост на *E. coli* го позволява.

По отношение на карентния срок ПЛУ не представя проучвания за изчерпване на остатъчните количества при прасета с продукта Adjusol. За да обоснове предложения карентен срок за месо и вътрешни органи на прасета, ПЛУ представя публикации относно намаляването на остатъчните количества сулфонамид и триметоприм при този целеви вид.

Представената информация се счита за недостатъчна, за да се установи подходящ карентен срок за прасета. Въз основа на същите съображения обаче е заключено, че поддържането на разрешения понастоящем карентен срок от 12 дни за месо и вътрешни органи от прасета за Adjusol, когато се прилага в доза от 25 mg сулфадиазин и 5 mg триметоприм на килограм телесно тегло на всеки 12 часа в продължение на 4 до 7 последователни дни, ще гарантира достатъчна безопасност за потребителите.



## Зайци

Предложеното показание е: „Лечение и метафилактика на респираторни инфекции, причинени от *Pasteurella multocida*, и остър ентерит, причинен от *Escherichia coli*, податливи на триметоприм и сулфадиазин. Лечение на мастит или кожно заболяване, причинено от *Staphylococcus aureus*, податлив на триметоприм и сулфадиазин.“ В подкрепа на това ПЛУ предоставя данни относно фармакокинетиката на комбинациите от сулфадиазин и триметоприм, ФК/ФД обосновка и библиографски преглед на целевите патогени.

Не са подадени клинични данни или библиографски справки в подкрепа на ефикасността на комбинацията срещу тези патогени в клиничната практика.

Според фармакокинетичния/фармакодинамичния анализ, проведен от ПЛУ (вж. общия коментар по-горе), се предполага, че граничната стойност е по-висока от 1,8, но не са предоставени гранични стойности за различните патогени и следователно не могат да се направят заключения.

Данните, извлечени от Resapath (от 2015 до 2018 г.), показват много стабилна и висока податливост към комбинацията на *P. multocida* (повече от 91 %).

За *E. coli* през 2018 г. се отчита много ниска податливост от 34 %. Независимо от това триметоприм/сулфадиазин се класифицират като „клас D“ и следователно трябва да се използват като първа линия на лечение, когато е възможно. За разлика от това алтернативните възможности за лечение на колибацилоза при зайци включват аминогликозиди (категория C), хинолони (категория B) и колистин (категория A). Въз основа на това CVMP счете за оправдано приемането на предложеното показание (особено тъй като то се отнася конкретно за податливи *E. coli* и тъй като КХП раздел 4.5 „Специални предпазни мерки при употреба“ гласи, че бактериологичните проби и тестовете за податливост са особено важни за *E. coli* поради резистентност) и по този начин запазва възможността да се използва триметоприм/сулфадиазин като първа линия за лечение на колибацилоза в региони/ферми, където профилът на податливост на *E. coli* го позволява.

*S. aureus* показва подобрена податливост от 50 % през 2010 г. на 72 % през 2018 г. Въпреки това претенцията за лечение, предложено от ПЛУ за *S. aureus*, не се счита за приемлива, тъй като лекарствената форма на продукта (продуктът трябва да се смеси с питейна вода) позволява само претенция за лечение и метафилактика в случай на селскостопански животни, съгласно Насоките на CVMP за доказване на ефикасността на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи antimicrobни вещества (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)<sup>11</sup>.

Въпреки липсата на данни, които да обосноват ефикасността на продукта при предложените показания, CVMP счита, че в рамките на процедура на сезиране по член 34, показанието може да бъде запазено на базата на добре установена употреба, както и на липса на доказателства за риск, например нова информация относно лекарствената безопасност във връзка със съмнение за липса на очакваната ефикасност. Зайците са разрешени като целеви вид във Франция от десетилетия за лечение на инфекции, причинени от бактерии, податливи на триметоприм и сулфадиазин, и за да се поддържа наличността на Adjusol за лечение на важни заболявания при този второстепенен вид, беше направено заключението, че показанията за зайци, ограничени до инфекции, причинени от *P. multocida* и *E. coli*, може да се приемат въз основа на данните за податливост.

По отношение на карентния срок ПЛУ не представя проучвания за изчерпване на остатъчните количества при зайци с продукта Adjusol. За да обоснове предложението карентен срок за месо и

---

<sup>11</sup> CVMP guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1) - [link](#)

вътрешни органи на зайци, ПЛУ представя публикации относно намаляването на остатъчните количества сулфонамид и триметоприм при този целеви вид.

Представената информация се счита за недостатъчна, за да се установи подходящ карентен срок за зайци. Въз основа на същите съображения обаче е заключено, че поддържането на разрешената понастоящем карентен срок от 12 дни за месо и вътрешни органи от зайци за Adjusol, когато се прилага в доза от 25 mg сулфадиазин и 5 mg триметоприм на килограм телесно тегло на всеки 12 часа в продължение на 4 до 7 последователни дни, ще гарантира достатъчна безопасност за потребителите.

## Пилета

Предложеното показание е: „Лечение и метафилактика на респираторни инфекции, причинени от *Pasteurella multocida*, инфекциозен ринит, причинен от *Avibacterium paragallinarum*, и респираторни инфекции, причинени от *Escherichia coli*, податливи на триметоприм и сулфадиазин. Лечение на артрит или септицемия, причинени от *Staphylococcus aureus*, податлив на триметоприм и сулфадиазин.“ В подкрепа на това ПЛУ предоставя данни относно фармакокинетиката на комбинациите от сулфадиазин и триметоприм, ФК/ФД обосновка и библиографски преглед на целевите патогени.

Съгласно фармакокинетичния/фармакодинамичния анализ, извършен от ПЛУ (вж. общия коментар по-горе), препоръчителните дози за пилета от 25 mg сулфадиазин и от 5 mg триметоприм на килограм телесно тегло в продължение на 4 до 7 последователни дни позволяват лечение на целевите бактерии с МИС под 1,8 µg/ml за сулфадиазин и 0,04 µg/ml за триметоприм.

За *E. coli* беше изчислена граничната стойност от 1 µg/ml. *E. coli* показва доста добър скоростен процент на податливост (80%) към комбинацията и е стабилен във времето.

За *Staphylococcus aureus* терапевтичната ефикасност на сулфадиазин-триметоприм е изследвана в експериментален модел на индуциран артрит при бройлери от Mosleh *et al.* (2016)<sup>12</sup>, като показва, че фиксираната комбинация, давана за 5 дни при малко по-ниска доза, е ефективна за лечение на инфекция от *S. aureus*. Освен това *S. aureus* е и остава много податлив на комбинацията, според данните на Resapath. Въпреки това, претенцията за лечение, предложено от ПЛУ за *S. aureus*, не се счита за приемлива, тъй като формулировката на продукта (продуктът трябва да се смеси с питейна вода) позволява само претенция за лечение и метафилактика в случай на селскостопански животни, съгласно Насоките на CVMP за доказване на ефикасността на ветеринарномедицински продукти съдържащи антимикробни вещества (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)<sup>11</sup>.

В подкрепа на показанието за *A. paragallinarum* беше предоставена само една библиографска справка от САЩ (Crispo *et al.*, 2019)<sup>13</sup> и не бяха представени други данни, включително данни за податливост на Resapath. Тази информация се счита за недостатъчна, за да бъде одобрено показанието.

Относно *Pasteurella multocida*, е представено клинично практическо проучване от White *et al.* (1983)<sup>14</sup>, което е включено в първоначалното досие за разрешаване за употреба, но се счита, че това проучване има ограничена стойност. Нито една от представените библиографски справки не

12 Mosleh.N *et al.* (2016). Comparative evaluation of therapeutic efficacy of sulfadiazine-trimethoprim, oxytetracycline, enrofloxacin and florfenicol on *Staphylococcus aureus*-induced arthritis in broilers. *British Poultry Science*, Vol. 57, No. 2, 179-184.

13 Crispo, M *et al.* (2019). Characterization of an Outbreak of Infectious Coryza (*Avibacterium paragallinarum*) in Commercial Chickens in Central California. *Avian Diseases* 63(3):486-494.

14 White G *et al.* (1983). Evaluation of a mixture of trimethoprim and sulphaquinoxaline for the treatment of bacterial and coccidial disease of poultry. *The veterinary record*, Dec 24-31;113(26-27);608-12.

подкрепя употребата на комбинация сулфадиазин и триметоприм в предложената доза при пилета. ПЛУ не е съобщил данни за податливостта. Поради това тези данни се считат за недостатъчни, за да подкрепят показанието.

По отношение на карентния срок ПЛУ предоставя проучване на собствените остатъчни количества при бройлери, проведено преди установяването на окончателните максимално допустимите граници на остатъчни вещества (МДГОВ) за триметоприм съгласно Насоките за добра лабораторна практика (ДПП) на ОИСР. Бройлерите са третирани с *Adjusol tmp sulfa liquide* чрез питейна вода *ad libitum* по време на 5 дни при средна действителна доза от  $43,9 \pm 12,0$  mg/kg/ден сулфадиазин и  $8,6 \pm 2,3$  mg/kg/ден триметоприм.

Броят на животните, използвани в проучването (35), и времето на събиране на проби са сметени за подходящи, за да позволят оценката на данните. Сметено е, че получената доза е представителна за нормалното приложение на продукта и в съответствие с дозовия режим в Гърция и Португалия.

За сулфадиазин статистическият метод може да се използва в случай на кожа, което води до карентен срок от 9 дни, но критериите за линейност не са изпълнени. За останалата част от тъканите, статистическият метод не може да се използва, тъй като в повечето случаи концентрации при клане са открити под границата на количествено определяне (LOQ) в различните тъкани на различните животни в проучването. Следователно за изчисляване на карентния период трябва да се използва алтернативен метод. В този случай, на ден 10 всички остатъчни количества във всички тъкани са под MRL за сулфадиазин и след добавяне на защитен период от 20 % може да се счита за достатъчен карентен срок от 12 дни.

Тъй като LOQ за триметоприм е същият като MRL (50 µg/kg) за триметоприм, поведението на остатъчните количества триметоприм не може да бъде известно и следователно не може да се установи карентен срок.

Наблюдава се обаче сериозно ограничение, що се отнася до информацията за стабилността на активните съставки чрез замразяване. Не е предоставена стабилност на триметоприм в замразени тъкани. Изглежда сулфадиазин не е стабилен в замразените бъбречни тъкани (действително концентрациите на остатъчни количества са под границата на количествено определяне (LOQ) дори след края на лечението). ПЛУ не даде обяснение на това наблюдение. По този начин намаляването на сулфадиазин в бъбреците се счита за неизвестно от това проучване. Не е предоставена и информация за прилагания период на съхранение на пробите от остатъчни количества в тъканите при -20 °C. Поради тези ограничения от представеното изследване не могат да се направят заключения за изчерпване на остатъчните количества.

Освен това ПЛУ предоставя подкрепяща документация за изчерпване на остатъчните количества сулфонамид и триметоприм при този целеви вид. Тази документация се състои от различни цитати относно остатъчните количества в рамките на обобщения доклад за триметоприм<sup>15</sup> и библиографските справки за сулфонамид и триметоприм.

Взети поотделно, представените данни се считат за недостатъчни, за да се установи адекватен карентен период за пилетата. Въпреки това, като се разгледат всички данни, предоставени в тяхната цялост, а също така като се взема предвид рамката на сезиране по член 34, се стигна до заключението, че поддържането на разрешения понастоящем карентен период от 12 дни за пилешко месо и карантии за *Adjusol*, когато се дава в доза от 25 mg сулфадиазин и 5 mg триметоприм на килограм телесно тегло в продължение на 4 до 7 последователни дни, ще гарантира достатъчна безопасност за потребителите.

---

15 CVMP MRL Summary report (2) for trimethoprim (EMA/MRL/255/97-FINAL) – [link](#)

### 3. Оценка на съотношението полза/риск

#### Въведение

Тази оценка на съотношението полза/риск е извършена в контекста на член 34 от Директива 2001/82/ЕО, като целта е да се хармонизират в рамките на ЕС условията за разрешаване на ветеринарномедицинския продукт Adjusol tmp sulfa liquide и свързаните с него имена. Сезирането води до пълно хармонизиране на информацията за продукта. Оценката се спира на въпроси, свързани с хармонизацията, което може да промени съотношението полза/риск.

Adjusol е разтвор за употреба в питейна вода/мляко, съдържащ 83,35 mg/ml сулфадиазин (sulfadiazine) и 16,65 mg/ml триметоприм (trimethoprim) като активни субстанции. Ветеринарномедицинският продукт е показан за инфекции, причинени от бактерии, податливи на комбинацията от сулфадиазин и триметоприм.

#### Оценка на ползите

Следните показания за Adjusol могат да бъдат подкрепени въз основа на представените данни:

Телета и агнета с неразвити предстомашия:

Лечение и метафилактика на респираторни инфекции, причинени от *Pasteurella multocida* или *Mannheimia haemolytica*, и респираторни инфекции, причинени от *Escherichia coli*, податливи на триметоприм и сулфадиазин.

Наличието на заболяване в групата трябва да бъде установено, преди да бъде използван продуктът.

Прасета:

Лечение и метафилактика на респираторни инфекции, причинени от *Pasteurella multocida* или *Actinobacillus pleuropneumoniae*, и инфекции, причинени от *Streptococcus suis* и *Escherichia coli*, податливи на триметоприм и сулфадиазин.

Наличието на заболяване в групата трябва да бъде установено, преди да бъде използван продуктът.

Зайци:

„Лечение и метафилактика на респираторни инфекции, причинени от *Pasteurella multocida*, и колибактериоза, причинена от *Escherichia coli*, податливи на триметоприм и сулфадиазин.

Наличието на заболяване в групата трябва да бъде установено, преди да бъде използван продуктът.

Пилета:

Лечение и метафилактика на колибактериоза, причинена от *Escherichia coli*, податлива на триметоприм и сулфадиазин.

Преди прилагане на продукта наличието на заболяването в ятото трябва да бъде установено.

В подкрепа на тези показания притежателят на лиценза за употреба предоставя комбинация от *in vitro* данни за податливост, фармакокинетични данни, ФК/ФД подход на моделиране и обосновки от научната литература, включително данни за ефикасност с предложената фиксирана комбинация или с други комбинации, свързани с триметоприм и сулфонамид.

Разрешеният дозов режим е обоснован за всеки от целевите видове чрез комбинация от ФК/ФД подход, актуални МІС, когато са налични и докладвани данни за ефикасността, открити в литературата, и подкрепящи предложения дозов режим.

### **Оценка на риска**

Тъй като препоръчаните дозови режими не са увеличени и показанията не са разширени по отношение на вече одобрените, оценката на безопасността на целевите животни, за които е предназначен ВМП, и безопасността на потребителите не представя нови проблеми.

Хармонизираните предупреждения и предпазни мерки, предложени в информацията за продукта, се считат за адекватни, за да гарантират безопасността на продукта за целевите животни и потребителите. Информацията, че триметоприм е устойчив в почвата, е добавена в информацията за продукта.

Предоставено е едно изследване за изчерпване на остатъчните количества при пилета, което не е убедително по отношение на надеждността на данните, валидирането и съответно крайния резултат. ПЛУ представя също няколко библиографски справки, за да обоснове предложените карентни срокове за всички целеви животни. Въз основа на оценката на цялата налична информация, поддържането на понастоящем установените карентни срокове за всички целеви животни, е счетоно за безопасно за потребителите.

ПЛУ предоставя информация за настоящата ситуация по отношение на резистентността срещу комбинацията триметоприм/сулфонамиди. Предпазните мерки за употреба при животни са изпълнени в информацията за продукта, за да се вземат предвид настоящите препоръки за разумна и рационална употреба на антимикробните средства. Информацията за фармакодинамичните свойства е актуализирана с наблюдаваните проценти на податливост за *E. coli* във всички целеви животински видове.

### **Управление на риска или мерки за намаляването му**

Хармонизираната продуктова информация за Adjusol съдържа необходимата информация за осигуряване на безопасното и ефективно приложение на продукта при целевите животински видове.

Adjusol включва предупреждения за разумно използване на антимикробни вещества съгласно Насоките на CVMP относно КХП за антимикробни средства (ЕМЕА/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>16</sup>.

На потребителите се препоръчва да вземат предпазни мерки, когато боравят с продукта, за да се избегне експозиция.

За да се гарантира безопасността на потребителите, са разгледани карентните срокове след оценка на наличните данни за изчерпване на остатъчните количества.

### **Оценка и заключения за съотношението полза/риск**

Adjusol е приет за показанията при телета и агнета с неразвити предстомашия, прасета, зайци и пилета, изброени по-горе. Ситуацията с резистентността за целевите патогени се счита за благоприятна.

Има малко доказателства за сериозни нежелани лекарствени реакции, с изключение на употребата при животни, страдащи от тежко чернодробно заболяване, олигурия или анурия.

---

<sup>16</sup> CVMP guideline on the summary of product characteristics (SPC) for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances (ЕМЕА/CVMP/SAGAM/383441/2005) - [link](#)

Рисковете за потребителите са сметени за ниски и, за да се гарантира безопасност за потребителя в информацията за продукта, е включена подходяща информация.

Определени са задоволителни карентни срокове, за да се осигурят гаранции за безопасността на потребителите.

След като разгледа основанията за сезиране и данните, представени от притежателя на лиценза за употреба, CVMP заключи, че съотношението полза/риск за продукта остава положително, предвид препоръчаните промени в информацията за продукта.

## **Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че предметът на сезирането е хармонизирането на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката;
- CVMP прегледа кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, предложени от притежателите на лиценза за употреба, и разгледа всички подадени данни;

CVMP е препоръчал изменение на разрешенията за употреба за Adjusol tmp sulfa liquide и свързаните с него имена, посочени в Приложение I, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката са определени в Приложение III.

## **Приложение III**

**Кратка характеристика на продукта, означения върху  
опаковката и листовка**

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**



## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

(Предложено име на ветеринарномедицинския продукт) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml разтвор за прилагане във водата за пиене/в млякото

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 mL съдържа:

**Активни субстанции:**

Sulfadiazine 83,35 mg

Trimethoprim 16,65 mg

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Разтвор за прилагане във водата за пиене/в млякото.

Светло жълт, слабо вискозен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Телета в предпреживна възраст, агнета в предпреживна възраст, прасета, зайци и пилета.

### 4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

Телета в предпреживна възраст и агнета в предпреживна възраст

Лечение и метафилактика на респираторни заболявания, причинени от *Pasteurella multocida* или *Mannheimia haemolytica* и инфекции, причинени от *Escherichia coli*, чувствителни към trimethoprim и sulfadiazine.

Преди прилагане на продукта трябва да бъде доказано наличие на заболяването в групата.

Прасета

Лечение и метафилактика на респираторни заболявания, причинени от *Pasteurella multocida* или *Actinobacillus pleuropneumoniae* и инфекции, причинени от *Streptococcus suis* или *Escherichia coli*, чувствителни към trimethoprim и sulfadiazine.

Преди прилагане на продукта трябва да бъде доказано наличие на заболяването в групата.

Зайци

Лечение и метафилактика на респираторни заболявания, причинени от *Pasteurella multocida*, и колибацилоза, причинена от *Escherichia coli*, чувствителни на trimethoprim and sulfadiazine.

Преди прилагане на продукта трябва да бъде доказано наличие на заболяването в групата.

Пилета

Лечение и метафилактика на колибацилоза, причинена от *Escherichia coli*, чувствителни към trimethoprim и sulfadiazine.

Преди прилагане на продукта трябва да бъде доказано наличие на заболяването в групата.

#### **4.3 Противопоказания**

Да не се използва при свръхчувствителност към активните субстанции или към някой от ексципиентите.

Да не се използва при животни, страдащи от тежки чернодробни или бъбречни заболявания, олигурия или анурия.

#### **4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП**

Тежко болните животни могат да имат намален апетит и да пият по-малко вода. Ако е необходимо концентрацията на ветеринарномедицинския продукт във водата за пиене трябва да бъде коригирана, за да се осигури приема на препоръчаната доза.

Прасета, телета в предпреживна възраст, агнета в предпреживна възраст и зайци: Приемът на лекарството от животните може да бъде променен в резултат на заболяването. Ако животните не приемат достатъчно количество вода, трябва да се третират парентерално вместо да им се прилага инжективен продукт, предписан от ветеринарен лекар.

#### **4.5 Специални предпазни мерки при употреба**

##### Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Поради вероятната променливост (време, географско положение) по отношение на чувствителността на бактериите към потенцираните сулфонамиди, резистентността им към тях може да е различна в отделните държави и дори в отделните ферми. Затова се препоръчва вземане на проби и определяне чувствителността на бактериите. Това е особено важно за *E. coli* инфекциите, при които се наблюдава висок процент резистентност (виж т.5.1)

Прилагането на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на тестове за чувствителност на бактериите, изолирани от животните. Ако това не е възможно, терапията трябва да се основава на местната (регионална, на ниво ферма) епидемиологична информация относно чувствителността на прицелните бактерии.

Употребата на продукта, която се отклонява от указанията, дадени в Кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на резистентни бактерии към sulfadiazine и trimethoprim и може да намали ефективността на комбинацията на trimethoprim с други сулфонамиди, тъй като съществува вероятност за кръстосана резистентност.

При прилагане на продукта трябва да се вземат под внимание официалната, националната и регионалната антимикробна политика.

За да се избегне влошаване състоянието на бъбреците по време на лечението вследствие на кристалурията, е необходимо да се гарантира, че животното приема достатъчно количество вода.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните  
Този ветеринарномедицински продукт съдържа sulfadiazine, trimethoprim и macrogol, които при някои хора могат да причинят алергични реакции. Свръхчувствителността към сулфонамиди може да доведе до кръстосани реакции с други антибиотици. Алергичните реакции към тези субстанции понякога могат да бъдат сериозни.

Хора с установена свръхчувствителност (алергия) към сулфонамиди, trimethoprim или macrogol трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт.

Този ветеринарномедицински продукт може да причини възпаление на кожата или очите. При приготвянето и прилагането на водата за пиене с добавеното лекарство трябва да се избягва контакта на кожата и очите с нея.

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от непромокаеми ръкавици и защитни очила, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

При случаен контакт с очите или кожата, измийте засегнатата област с обилно количество вода и ако се появи кожен обрив, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Измийте ръцете си след употреба.

Този ветеринарномедицински продукт може да бъде вреден, ако бъде погълнат. При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

#### **4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)**

В много редки случаи при пилета е докладвано за намаляване количеството на изпитата вода. Реакции на свръхчувствителност са описани в литературата.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

#### **4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене**

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци са доказали тератогенни и фетотоксични ефекти. Да не се прилага по време на бременност, лактация и яйценосене.

#### **4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие**

Да не се прилага едновременно с кокцидиостатици или ветеринарномедицински продукти, съдържащи сулфонамиди.

Да не се свързва с РАВА (пара-аминобензоена киселина).

Сулфонамидите потенцират действието на антикоагулантите.

#### **4.9 Доза и начин на приложение**

##### Начин на приложение:

За перорално приложение във водата за пиене/в млекозаместителя.

##### Дозировка:

##### Телета и агнета в предпреживна възраст

12,5 mg sulfadiazine и 2,5 mg trimethoprim/kg (отговарящо на 1,5 ml от разтвора/10 kg) през 12 часа, за 4 до 7 последователни дни, смесен с млекозаместителя (когато се добавя водата).

##### Прасета и зайци

25 mg sulfadiazine и 5 mg trimethoprim/kg дневно (отговарящо на 3 ml от разтвора/10 kg) за 4 до 7 последователни дни, разреден във водата за пиене.

##### Пилета

25 mg sulfadiazine и 5 mg trimethoprim/kg дневно (отговарящо на 0,3 ml от разтвора/kg), за 4 до 7 последователни дни, разтворен във водата за пиене.

#### Приготвяне на разтвора

За да се гарантира правилно дозиране, телесната маса на животното трябва да се определи колкото е възможно по-прецизно, за да се избегне прилагане на по-малка от необходимата доза. Приемът на водата с добавеният в нея продукт зависи от физиологичното и клиничното състояние на животните. За да се получи правилната доза, ако е необходимо концентрацията на sulfadiazine и trimethoprim може да бъде коригирана.

Дозата на продукта, който ще се прилага, трябва да бъде определена чрез следната формула:

$$\frac{\text{Доза (mg продукт/kg телесна маса дневно)} \times \text{Средното тегло (kg) на животните, които ще бъдат лекувани}}{\text{Средна консумация на вода (L)/животно, дневно}} = \text{___ mg продукт/L вода за пиене/мляко}$$

Водата за пиене, в която е добавено лекарството, трябва да бъде единственият източник на вода по време на лечението.

Водата, в която е добавено лекарството и не е изпита в рамките на 24 часа трябва да бъде изхвърлена.

#### **4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо**

Предозирането на сулфонамидите причинява увреждане на бъбреците. В такива случаи прилагането на продукта трябва да бъде прекратено.

#### **4.11 Карентни срокове**

Телета:

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Агнета:

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Прасета:

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Зайци:

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Пилета:

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Яйца: Не се разрешава употребата при птици, които произвеждат или са предназначени да произвеждат яйца за консумация от хора.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

Фармакотерапевтична група: антиинфекциозни средства за системно приложение.

Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QJ01EW10.

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

*In vitro* trimethoprim и sulfadiazine имат широк спектър на действие, насочен срещу Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, включително и *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* и *E. coli*. Сулфонамидите блокират

превръщането на пара-аминобензоената киселина в дихидрофолиева киселина. Те имат бактериостатично действие.

Trimethoprim инхибира дихидрофолат редуказата, която превръща дихидрофолиевата в тетраhydroфолиева киселина.

При комбинирането на trimethoprim със сулфонамиди се наблюдава бактерициден ефект. Сулфонамидите и trimethoprim успешно блокират двата ензима, които играят важна роля в метаболизма на бактериите. Техният ефект е синергичен и зависи от времето.

Резистентността на бактериите към trimethoprim и сулфонамидите може да бъде медирана чрез 5 основни механизма: (1) промени в пропускливостта на бариерата и/или ефлукс помпите, (2) естествено нечувствителни таргетни ензими, (3) промени в таргетните ензими, (4) мутации или рекомбинационни промени в таргетните ензими и (4) придобита резистентност от резистентните към лекарства таргетни ензими.

По-долу е представено резюме на наличните данни относно чувствителността на *E. coli* от Vetpath IV (от 2015 и 2016 година) и от доклада от програмата Resapath от 2019 година.

Представените данни относно чувствителността показват високи нива на резистентност сред *E. coli*, изолирани от прасета (39% класифицирани като чувствителни в данните от VethPath IV - n=333 - и 51% в данните от Resapath - n= 1834).

За *E. coli*, изолирани от зайци, според данните, взети от програмата Resapath, чувствителността е само 34% (n=227).

За пилетата и пуйките данните, взети от програмата VetPath IV (n=65) показват, че чувствителността към *E. coli* е 83%.

## 5.2 Фармакокинетични особености

Фармакокинетичните особености на sulfadiazine и trimethoprim зависят от вида животно. При продължителното прилагане във водата за пиене, периодът, в който концентрацията е постоянна, е приблизително 2 дни.

Sulfadiazine има почти пълна и бърза резорбция след перорално приложение с постоянни нива в плазмата и перорална бионаличност в рамките между 80% и 90%, с изключение при зайци (29%). Неговото свързване към плазмените протеини варира между 28% и 80%, в зависимост от видовете животни (28% при прасета, 49% при телета, 80% при пилета). За всички видове е характерно широко разпространение в повечето тъкани и органи. Sulfadiazine се метаболизира в черния дроб и се екскретира основно чрез урината.

Trimethoprim се резорбира добре и бързо след перорално приложение, с перорална бионаличност от 80% до 90%. Приблизително 30% до 60% от trimethoprim се свързва с плазмените протеини в зависимост от видовете животни (49% при прасета, 57% при телета, 77% при пилета) и при всички се разпространява в повечето им тъкани и органи. Концентрациите в тъканите, по-специално в белите дробове, черния дроб и бъбреците често са по-високи от тези в плазмата.

Trimethoprim се метаболизира в черния дроб и се екскретира основно чрез урината. При всички видове животни елиминирането на trimethoprim е по-бързо в сравнение с това на sulfadiazine.

### Влияние върху околната среда

Trimethoprim е устойчив в почвите.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Списък на ексципиентите

Macrogol 200

Sodium hydroxide (за корекция на рН)

Purified water

## **6.2 Основни несъвместимости**

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

## **6.3 Срок на годност**

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 2 години.

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: използвайте незабавно.

Срок на годност след разтваряне във водата за пиене в съответствие с инструкциите: 24 часа.

Срок на годност след разтваряне в млякото в съответствие с инструкциите: 2 часа.

## **6.4 Специални условия за съхранение на продукта**

Да се съхранява на сухо място.

Да се пази от светлина.

## **6.5 Вид и състав на първичната опаковка**

Полиетиленови бутилки или контейнери, затворени с пластмасова винтова капачка.

Размер на опаковката:

Картонена кутия, съдържаща една бутилка от по 100 ml, 250 ml, 500 ml или 1L.

Контейнери от по 2L, 5L, 10L.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

## **6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

France

## **8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво.*

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво.*

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни на национално ниво.*

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТ**



**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия и бутилка от по 100 ml, 250 ml, 500 ml или 1 L

Контейнер от по 2 L, 5 L, 10 L

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

(Предложено име) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml разтвор за прилагане във водата за пиене/в млякото

**2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ**

Всеки 1 ml съдържа:  
83,35 mg Sulfadiazine  
16,65 mg Trimethoprim

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Разтвор за прилагане във водата за пиене/в млякото.

**4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

100 ml  
250 ml  
500 ml  
1 L  
2 L  
5 L  
10 L

**5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Телета в предпреживна възраст, агнета в предпреживна възраст, прасета, зайци и пилета.

**6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ**

Телета  
Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Агнета

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Прасета

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Зайци

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Пилета

месо вътрешни органи: 12 дни.

Яйца: Не се разрешава употребата при птици, които произвеждат или са предназначени да произвеждат яйца за консумация от хора.

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

EXP {месец/година}

След отваряне използвай незабавно.

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява на сухо място.

Да се пази от светлина.

**12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Унищожаване: прочети листовката.

**13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID  
06516 Carros  
France

**16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП**

*Да се попълни на национално ниво.*

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot {номер}

## **В. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА:

< Предложено име > 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml разтвор за прилагане във водата за пиене/в млякото

### 1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба и производител, отговорен за освобождаване на партидата :  
VIRBAC  
1ère Avenue - 2065 m - LID  
06516 Carros  
France

### 2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Предложено име> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml разтвор за прилагане във водата за пиене/в млякото

### 3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Всеки 1 mL съдържа:

#### Активни субстанции:

Sulfadiazine 83,35 mg

Trimethoprim 16,65 mg

Светло жълт, слабо вискозен разтвор.

### 4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

#### Телета в предпреживна възраст и агнета в предпреживна възраст

Лечение и метафилактика на респираторни заболявания, причинени от *Pasteurella multocida* или *Mannheimia haemolytica* и инфекции, причинени от *Escherichia coli*, чувствителни към trimethoprim и sulfadiazine.

Преди прилагане на продукта трябва да бъде доказано наличие на заболяването в групата.

#### Прасета

Лечение и метафилактика на респираторни заболявания, причинени от *Pasteurella multocida* или *Actinobacillus pleuropneumoniae* и инфекции, причинени от *Streptococcus suis* или *Escherichia coli*, чувствителни към trimethoprim и sulfadiazine.

Преди прилагане на продукта трябва да бъде доказано наличие на заболяването в групата.

#### Зайци

Лечение и метафилактика на респираторни заболявания, причинени от *Pasteurella multocida*, и колибацилоза, причинена от *Escherichia coli*, чувствителни на trimethoprim and sulfadiazine.

Преди прилагане на продукта трябва да бъде доказано наличие на заболяването в групата.

## Пилета

Лечение и метафилактика на колибацилоза, причинена от *Escherichia coli*, чувствителни към trimethoprim и sulfadiazine.

Преди прилагане на продукта трябва да бъде доказано наличие на заболяването в групата.

## **5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Да не се използва при свръхчувствителност към активните субстанции или към някой от ексципиентите.

Да не се използва при животни, страдащи от тежки чернодробни или бъбречни заболявания, олигурия или анурия.

## **6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ**

В много редки случаи при пилета е докладвано за намаляване количеството на изпитата вода. Реакции на свръхчувствителност са описани в литературата.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

## **7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Телета в предпреживна възраст, агнета в предпреживна възраст, прасета, зайци и пилета.

## **8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ**

### Начин на приложение:

За перорално приложение във водата за пиене/в млекозаместителя.

### Дозировка:

#### Телета и агнета в предпреживна възраст

12,5 mg sulfadiazine и 2,5 mg trimethoprim/kg (отговарящо на 1,5 ml от разтвора/10 kg) през 12 часа, за 4 до 7 последователни дни, смесен с млекозаместителя (когато се добавя водата).

#### Прасета, зайци

25 mg sulfadiazine и 5 mg trimethoprim/kg дневно (отговарящо на 3 ml от разтвора/10 kg), за 4 до 7 последователни дни, разреден във водата за пиене.

#### Пилета

25 mg sulfadiazine и 5 mg trimethoprim/kg дневно (отговарящо на 0,3 ml от разтвора/kg), за 4 до 7 последователни дни, разтворен във водата за пиене.

### Приготвяне на разтвора

За да се гарантира правилно дозиране, телесната маса на животното трябва да се определи колкото е възможно по-прецизно, за да се избегне прилагане на по-малка от необходимата доза. Приемът на водата с добавеното в нея лекарство зависи от физиологичното и клиничното състояние на животните.

За да се получи правилната доза, ако е необходимо концентрацията на sulfadiazine и trimethoprim може бъде коригирана.

Дозата на продукта, който ще се прилага, трябва да бъде определена чрез следната формула:

$$\frac{\text{Доза (mg продукт/kg телесна маса дневно)} \times \text{Средното тегло (kg) на животните, които ще бъдат лекувани}}{\text{Средна консумация на вода (L)/животно, дневно}} = \text{___ mg продукт/L вода за пиене/мляко}$$

## **9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

Водата за пиене, в която е добавен продуктът, трябва да бъде единственият източник на вода по време на лечението.

Водата, в която е добавен продуктът и не е изпита в рамките на 24 часа трябва да бъде изхвърлена.

## **10. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ**

### Телета

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

### Агнета

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

### Прасета

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

### Зайци

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

### Пилета

Месо и вътрешни органи: 12 дни.

Яйца: Не се разрешава употребата при птици, които произвеждат или са предназначени да произвеждат яйца за консумация от хора.

## **11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да се съхранява на сухо място.

Да се пази от светлина.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху етикета след EXP {съкращението използвано за датата на изтичане срока на годност}.

Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: използвайте незабавно.  
Срок на годност след разтваряне във водата за пиене в съответствие с инструкциите: 24 часа.  
Срок на годност след разтваряне в млякото в съответствие с инструкциите: 2 часа.

## **12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП:>

Тежко болните животни могат да имат намален апетит и да пият по-малко вода. Ако е необходимо концентрацията на ветеринарномедицинския продукт във водата за пиене трябва да бъде коригирана, за да се осигури приема на препоръчаната доза.

Прасета, телета в предпреживна възраст, агнета в предпреживна възраст и зайци: Приемът на лекарството от животните може да бъде променен в резултат на заболяването. Ако животните не приемат достатъчно количество вода, трябва да се третират парентерално вместо да им се прилага инжективен продукт, предписан от ветеринарен лекар.

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Поради вероятната променливост (време, географско положение) по отношение на чувствителността на бактериите към потенцираните сулфонамиди, резистентността им към тях може да е различна в отделните държави и дори в отделните ферми. Затова се препоръчва вземане на проби и определяне чувствителността на бактериите. Това е особено важно за *E. coli* инфекциите, при които се наблюдава висок процент резистентност.

Прилагането на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на тестове за чувствителност на бактериите, изолирани от животните. Ако това не е възможно, терапията трябва да се основава на местната (регионална, на ниво ферма) епидемиологична информация относно чувствителността на прицелните бактерии.

Употребата на продукта, която се отклонява от указанията, дадени в Кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на резистентни бактерии към sulfadiazine и trimethoprim и може да намали ефективността на комбинацията на trimethoprim с други сулфонамиди, тъй като съществува вероятност за кръстосана резистентност.

При прилагане на продукта трябва да се вземат под внимание официалната, националната и регионалната антимикробна политика.

За да се избегне влошаване състоянието на бъбреците по време на лечението вследствие на кристалурията, е необходимо да се гарантира, че животното приема достатъчно количество вода.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Този ветеринарномедицински продукт съдържа sulfadiazine, trimethoprim и macrogol, които при някои хора могат да причинят алергични реакции. Свръхчувствителността към сулфонамиди може да доведе до кръстосани реакции с други антибиотици. Алергичните реакции към тези субстанции понякога могат да бъдат сериозни.

Хора с установена свръхчувствителност (алергия) към сулфонамиди, trimethoprim или macrogol трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт.

Този ветеринарномедицински продукт може да причини възпаление на кожата или очите. При приготвянето и прилагането на водата за пиене с добавеното лекарство трябва да се избягва контакта на кожата и очите с нея.

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от непромокаеми ръкавици и защитни очила, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.



При случаен контакт с очите или кожата, измийте засегнатата област с обилно количество вода и ако се появи кожен обрив, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Измийте ръцете си след употреба.

Този ветеринарномедицински продукт може да бъде вреден, ако бъде погълнат. При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Бременност, лактация, яйценосене:

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци са доказали тератогенни и фетотоксични ефекти. Да не се прилага по време на бременност, лактация и яйценосене.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Да не се прилага едновременно с кокцидиостатици или ветеринарномедицински продукти, съдържащи сулфонамиди.

Да не се свързва с РАВА (пара-аминобензоена киселина).

Сулфонамидите потенцират действието на антикоагулантите.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Предозирането на сулфонамидите причинява увреждане на бъбреците. В такива случаи прилагането на продукта трябва да бъде прекратено.

Основни несъвместимости:

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

**13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

**14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

<DD/MM/YYYY>

Да се попълни на национално ниво.

**15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

**Размер на опаковката:**

Картонена кутия, съдържаща една бутилка от по 100 ml, 250 ml, 500 ml или 1L.

Контейнери от по 2L, 5L, 10L.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.