

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Francie	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	trimethoprim sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	perorální roztok	skot (telata), ovce (jehňata), prasata, králíci, družež (kur domáci, krůty, kachny)	perorální podání
Řecko	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	trimethoprim sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	perorální roztok	brojleři	perorální podání
Lucembursko	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	trimethoprim sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	perorální roztok	skot (telata), ovce (jehňata), prasata, králíci, družež (kur domáci, krůty, kachny)	perorální podání
Portugalsko	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 sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	perorální roztok	brojleři	perorální podání

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů
o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci**

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Adjusol tmp sulfa liquide a souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

Přípravek Adjusol tmp sulfa liquide a související názvy (dále jen „Adjusol“) je roztok pro podání v pitné vodě / mléce obsahující jako léčivé látky 83,35 mg/ml sulfadiazinu a 16,65 mg/ml trimethoprimu. Tento veterinární léčivý přípravek je určen k léčbě infekcí způsobených bakteriemi citlivými na kombinaci sulfadiazinu a trimethoprimu.

Dne 8. července 2019 Evropská komise zaslala výboru CVMP / Evropské agentuře pro léčivé přípravky oznámení o předložení přípravku Adjusol tmp sulfa liquide a souvisejících názvů k přezkoumání podle čl. 34 odst. 1 směrnice 2001/82/ES. Evropská komise předložila tuto záležitost k přezkoumání kvůli rozdílným vnitrostátním rozhodnutím, která přijaly členské státy EU, což vedlo k nesrovnalostem v informacích o přípravku pro přípravek Adjusol tmp sulfa liquide a související názvy.

Hlavní rozporuplné oblasti ve stávajících informacích o přípravku se týkají cílových druhů, indikací a dávkování.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Na podporu navrhovaných indikací u cílových druhů (viz níže) předložil držitel rozhodnutí o registraci kombinaci údajů o citlivosti *in vitro*, farmakokinetických údajů, postupu pro farmakokinetické/farmakodynamické modelování a zdůvodnění z vědecké literatury, včetně údajů o účinnosti u navrhované fixní kombinace nebo u jiných kombinací trimethoprimu a sulfonamidu.

Pro každý druh byl předložen přehled literatury ke stanovení relevantních bakterií, na něž má být léčba touto kombinací zaměřena, což však bylo považováno za nedostačující na podporu jakékoli indikace.

V rámci dokumentace přípravku Adjusol a rovněž vědecké literatury jsou k dispozici pouze sporé klinické údaje o účinnosti kombinace. Studie byly obvykle staré, s malou velikostí vzorku, používaly dávky, které se lišily od navrhovaných dávek, odlišné podkategorie zvířat a přípravek nebyl vždy podáván v pitné vodě. V některých studiích byly použity jiné sulfonamidy než sulfadiazin. Výbor CVMP proto předloženou literaturu ve vztahu k navrhovaným indikacím nepovažoval za stěžejní, nýbrž za podpůrnou.

Vzhledem k neexistenci spolehlivých klinických údajů předložil držitel rozhodnutí o registraci k odůvodnění indikací a režimů dávkování pro všechny cílové druhy farmakokinetický/farmakodynamický model.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil a shrnul několik odkazů na literaturu za účelem popsání kinetického chování sloučenin u všech cílových druhů zvířat. Přehled je rozsáhlý a kompletní a dobře implementovaný v bodě 5.2 „Farmakokinetické údaje“ souhrnu údajů o přípravku.

Ve vědecké literatuře je dobře popsáno, že sulfonamidy a trimethoprim působí jako bakteriostatika při samostatném použití, zatímco při použití v kombinaci vykazují baktericidní účinek. Tyto sloučeniny mají proti citlivým bakteriím synergický účinek.

Klasický vzorec antimikrobiálního účinku, který se přiřazuje sulfonamidům a trimethoprimu, je účinek závislý na čase (usmrcení nezávislé na koncentraci), u něhož je $T > MIC$ (minimální inhibiční koncentrace) považován za vhodný farmakokinetický/farmakodynamický index (plazmatická koncentrace v průběhu léčby by neměla klesnout pod určitou účinnou plazmatickou koncentraci). Držitel rozhodnutí o registraci neprovedl hodnocení beroucí v úvahu tento přístup a namísto toho zvolil

za farmakokinetický/farmakodynamický index AUC/MIC. Toutain a kol. (2019)¹ prokázali pomocí polomechanistického modelu *in silico*, že AUC/MIC je nejvhodnější index, pokud je terminální poločas vzhledem k intervalu dávkování relativně dlouhý. Třebaže výbor CVMP považoval tento přístup za přijatelný, považoval rovněž za důležité validovat AUC/MIC jako index účinnosti, aby se zajistilo, že se nebude zvyšovat riziko podporování antimikrobiální rezistence, pokud je relevantní metrikou $T > MIC$. Dále je dobře prokázáno, že tři farmakokinetické/farmakodynamické indexy ($T > MIC$; AUC/MIC a C_{max}/MIC) vykazují určitou kolinearitu (Greko a kol., 2003)². Z těchto důvodů by výbor CVMP upřednostnil farmakokinetickou/farmakodynamickou analýzu založenou jak na $T > MIC$, tak na AUC/MIC.

Vzhledem k přístupu zvolenému držitelem rozhodnutí o registraci byla na základě publikace autorů Cheng a kol. (2009)³ hraniční hodnota farmakokinetického/farmakodynamického indexu (AUC/MIC) k dosažení baktericidního účinku odhadnuta na více než 25 hodin. Tato hodnota byla získána u specifické populace lidí (Thajci) na základě vlastních studií sledování usmrcování bakterií v průběhu času (prováděných na izolátech bakterie *Burkholderia pseudomallei*), a výbor CVMP ji proto neuznal jako obecně platnou. Protože se však obvykle uznává, že pravděpodobného baktericidního účinku je dosaženo při hodnotách okolo 100, výbor CVMP v rámci přezkoumání podle článku 34 akceptoval cílovou farmakodynamickou hodnotu navrhouvanou držitelem rozhodnutí o registraci.

Kromě toho provedl držitel rozhodnutí o registraci ve farmakokinetickém/farmakodynamickém modelu řadu extrapolací, např. s ohledem na lineární farmakokinetické chování, nízkou variabilitu koncentrací a podobnost lékových forem. V rámci tohoto přezkoumání podle článku 34 a s ohledem na skutečnost, že tato antimikrobiální kombinace se používá již několik desetiletí a že existuje málo odkazů na literaturu týkající se podání této kombinace v pitné vodě a porovnání je obtížné, mohl výbor CVMP tyto extrapolace obecně přijmout.

Výbor CVMP zvážil výše uvedené body a konstatoval, že struktura numerického přístupu (s přímou extrapolací AUC, pokud byly porovnávány údaje získány za použití odlišné dávky) a léková forma jsou přijatelné. Numerické výpočty považoval za správné, a proto mohl akceptovat hodnoty nad MIC stanovené držitelem rozhodnutí o registraci.

Je třeba vzít v úvahu, že hodnota MIC je získána pro každou léčivou látku a pro porovnání s hodnotami MIC lze použít pouze jednu hodnotu (mezní hodnotu) (hodnotu pro kombinaci). Z tohoto důvodu a při zohlednění výše zmiňovaného synergického účinku byla hodnotou omezující MIC použitou ke stanovení prediktivní účinnosti hodnota pro sulfonamid.

Dosud nepřežvýková telata

Navrhovanou indikací byla: „léčba a metafylaxe respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* nebo *Mannheimia haemolytica*, akutní enteritidy způsobené bakterií *Salmonella* spp. a akutní enteritidy a artritidy způsobené bakterií *Escherichia coli* nebo septikemie způsobené stejnými druhy bakterií citlivými na trimethoprim a sulfadiazin“. Na podporu této indikace předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o farmakokinetice kombinací sulfadiazinu a trimethoprimu, farmakokinetické/farmakodynamické odůvodnění a přehled literatury pro cílové patogeny.

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.

Na podporu účinnosti této kombinace vůči uvedeným patogenům v klinické praxi nebyly předloženy žádné klinické údaje. Byl předložen přehled literatury, vzhledem k rozdílům v léčivých látkách, dávkách a/nebo způsobu podání však výbor usoudil, že tento přehled má omezenou hodnotu.

Byl předložen odkaz na článek autorů Roussel a kol. (1991)⁴. V tomto souhrnném článku je popsána studie provedená autory White a kol. (1981)⁵, ve které byla experimentálně navozená salmonelóza telat léčena trimethoprimem (4 mg/kg) a sulfadiazinem (20 mg/kg) podávanými buď intramuskulárně, nebo intravenózně. V porovnání s přípravkem Adjusol se však jedná o odlišnou lékovou formu, odlišný způsob podání a odlišnou dávku.

Údaje o citlivosti získané z monitorovacích programů Vetpath IV (v letech 2015 a 2016), Resapath (od roku 2015 do roku 2018) a z literatury (z roku 1997 a od roku 2009 do roku 2012) jsou navzájem konzistentní. U bakterií *E. coli* a *Salmonella enterica* nespécifikovaného sérotypu a bakterie *S. enterica* *Typhimurium* (n = 5) byla v uvedeném pořadí hlášena citlivost 70 %, 92 % a 100 %. Kromě toho byla pro bakterie *M. haemolytica* a *P. multocida* vypočítána hodnota MIC₉₀ rovnající se po řadě 0,5 a 0,25 µg/ml.

Podle teoretické farmakokinetické/farmakodynamické analýzy provedené držitelem rozhodnutí o registraci (viz obecná poznámka výše) umožňují doporučené dávky pro telata (12,5 mg sulfadiazinu a 2,5 mg trimethoprimu na kg živé hmotnosti podávaných každých 12 hodin po 4 až 7 po sobě následujících dnů) léčit infekci způsobenou cílovými bakteriemi vykazujícími MIC pro sulfadiazin nižší než 4,9 µg/ml. O trimethoprimu nebyly předloženy žádné údaje. Na základě dostupných údajů byly vypočítány mezní hodnoty 0,25; 0,5; 0,25 a 1 µg/ml pro bakterie *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* a *E. coli* (v uvedeném pořadí).

Pokud však jde o rod *Salmonella*, výbor usoudil, že tato indikace a dávka, které nebyly vědecky odůvodněny pro kombinaci trimethoprimu a sulfadiazinu podávanou v pitné vodě / mléce u infekcí způsobených bakteriemi rodu *Salmonella* u telat, mohou vést k selhání léčby a latentním nosičům, kteří představují další riziko pro zdraví zvířat i veřejné zdraví. Léčba a metafylaxe infekcí způsobených bakteriemi *Salmonella* spp. u zvířat určených k produkci potravin jsou problematické. Použití antimikrobiálních léčivých přípravků k léčbě klinické salmonelózy je sporné ze dvou hlavních důvodů. Prvním z nich je skutečnost, že léčba je potenciálně užitečná pouze v časných fázích infekce a pouze antimikrobiotikem s potenciálně účinnými farmakokinetickými/farmakodynamickými vlastnostmi. Za druhé je antimikrobiální léčba spojena s rizikem (riziky) navození stavu „nosičství“ u zvířat a přispěním ke vzniku rezistentní bakterie *Salmonella*. K podobným závěrům se dospělo, pokud jde o antibiotickou léčbu netyfoidního sérotypu bakterií *Salmonella* u člověka, kde se na základě několika placebem kontrolovaných studií vyvodilo, že antibiotická léčba znamenala, že pasáž stejného sérotypu bakterií *Salmonella* jeden měsíc po léčbě je téměř dvakrát tak pravděpodobná (RR 1,96, 95% CI 1,29 až 2,98; 112 účastníků, tři klinické studie), což bylo statisticky významné⁶. Pro veřejné zdraví představují velkou obavu rovněž zvířata bez klinických příznaků přenášející bakterie *Salmonella* a vstupující do potravního řetězce. Navíc, jak je konstatováno v doporučení výborů CVMP/CHMP ohledně kategorizace antibiotik (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, z nedávných důkazů vyplývá, že perorální antibiotická

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.

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

léčba způsobuje obecně větší antimikrobiální rezistenci než léčba injekčně podávanými antibiotiky (Zhang a kol., 2013⁸ a Zhou a kol., 2020⁹).

Kromě toho je u bakterií *Salmonella* spp. dobře popsána rezistence vůči trimethoprimu a sulfadiazinu (např. geny *sul1*, *sul2* a *dhfr1*), která může být přítomna na mobilních genetických elementech a rovněž v multirezistentních integronech (Randall a kol., 2004)¹⁰. Výbor CVMP proto dospěl k závěru, že indikaci pro bakterie *Salmonella* spp. nelze odůvodnit.

Pokud jde o ochrannou lhůtu, držitel rozhodnutí o registraci nepředložil u telat studie deplece reziduí přípravku Adjusol. K odůvodnění navrhované ochranné lhůty pro maso telat předložil držitel rozhodnutí o registraci publikace o depleci reziduí sulfonamidu a trimethoprimu u tohoto cílového druhu.

Předkládané informace byly považovány za nedostačující ke stanovení dostatečné ochranné lhůty pro telata. Je však třeba poznamenat, že telata byla schválena jako cílový druh pouze ve Francii a Lucembursku s ochrannou lhůtou 12 dnů pro maso telat, a proto nebyla přijata rozdílná rozhodnutí.

S ohledem na rámec přezkoumání podle článku 34, skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nikdy neobdržel žádné hlášení o přípravku Adjusol s podezřením na porušení maximálního limitu reziduí (MLR), jakož i snahu o zachování neustálé dostupnosti veterinárních léčivých přípravků se dospělo k závěru, že zachování aktuálně schválené ochranné lhůty 12 dnů pro maso telat u přípravku Adjusol podávaného v dávce 12,5 sulfadiazinu a 2,5 mg trimethoprimu na kg živé hmotnosti každých 12 hodin po 4 až 7 po sobě následujících dnů by dostatečnou bezpečnost spotřebitelů zaručilo.

Dosud nepřežvýkává jehňata

Na podporu jakékoli indikace u jehňat nebyly předloženy žádné údaje. V rámci přezkoumání podle článku 34 lze tuto indikaci nicméně zachovat na základě dobře zavedeného použití a neexistence důkazů, jež by svědčily o riziku, jako jsou nové farmakovigilanční informace o podezření na nižší účinnost, než se očekávalo. Jehňata jsou po desetiletí schválena jako cílový druh ve Francii se stejnými indikacemi jako telata. Proto lze akceptovat extrapolaci indikací z telat na jehňata.

Pokud jde o ochrannou lhůtu, držitel rozhodnutí o registraci nepředložil u jehňat studie deplece reziduí přípravku Adjusol. K odůvodnění navrhované ochranné lhůty pro maso jehňat předložil držitel rozhodnutí o registraci publikace o depleci reziduí sulfonamidu a trimethoprimu u tohoto cílového druhu.

Předkládané informace byly považovány za nedostačující ke stanovení dostatečné ochranné lhůty pro jehňata. Na základě stejné úvahy jako v případě telat se nicméně dospělo k závěru, že zachování aktuálně schválené ochranné lhůty 12 dnů pro maso jehňat u přípravku Adjusol podávaného v dávce 12,5 mg sulfadiazinu a 2,5 mg trimethoprimu na kg živé hmotnosti každých 12 hodin po 4 až 7 po sobě následujících dnů by dostatečnou bezpečnost spotřebitelů zaručilo.

Prasata

Navrhovanou indikací byla: „léčba a metafylaxe polyartritidy způsobené bakteriemi *Streptococcus suis*, respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* nebo *Actinobacillus pleuropneumoniae* a akutní enteritidy způsobené bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin“. Na podporu této indikace předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o farmakokinetice

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.

kombinací sulfadiazinu a trimethoprimu, farmakokinetické/farmakodynamické odůvodnění a přehled literatury pro cílové patogeny.

Na podporu účinnosti této kombinace vůči uvedeným patogenům v klinické praxi nebyly předloženy žádné klinické údaje. Byl předložen přehled literatury, avšak třebaže bylo uznáno, že se tato kombinace široce používá při léčbě navrhovaných indikací, vzhledem k rozdílům v léčivých látkách, dávkách a/nebo způsobu podání se usoudilo, že tento přehled má omezenou hodnotu, a nelze jej tedy považovat za podpůrný.

Podle farmakokinetické/farmakodynamické analýzy provedené držitelem rozhodnutí o registraci (viz obecná poznámka výše) umožňují doporučené dávky pro prasata (25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg živé hmotnosti podávaných každých 12 hodin po 4 až 7 po sobě následujících dnů) léčit infekci způsobenou cílovými bakteriemi s hodnotou MIC nižší než 4,6 µg/ml pro sulfadiazin a 0,18 µg/ml pro trimethoprim. Na základě dostupných údajů byly vypočítány mezní hodnoty 4, 1 a 1 µg/ml pro bakterie *S. suis*, *P. multocida* a *E. coli* (v uvedeném pořadí). U bakterie *A. pleuropneumoniae* byla hlášena hodnota MIC₉₀ = 0,25 µg/ml.

Kromě toho údaje získané z programů Vetpath IV a Resapath a z literatury dokládají velmi nízkou citlivost u bakterie *E. coli*, zatímco citlivost bakterií *P. multocida* a *S. suis* je nadále vysoká. Na druhou stranu jsou trimethoprim/sulfadiazin klasifikovány jako antimikrobiální látky kategorie D, a tudíž by se měly používat jako léčba první linie, kdykoli je to možné. Naproti tomu alternativní možnosti léčby kolibacilózy u prasat zahrnují aminoglykosidy (kategorie C), chinolony (kategorie B) a kolistin (kategorie A). Výbor CVMP proto považoval za odůvodněné akceptovat navrhovanou indikaci (zejména protože se týká výhradně citlivé bakterie *E. coli* a protože je v bodě 4.5 „Zvláštní opatření pro použití“ souhrnu údajů o přípravku uvedeno, že u bakterie *E. coli* je kvůli rezistenci obzvlášť důležité odebírat bakteriologické vzorky a testovat citlivost) a zachovat tak možnost použít trimethoprim/sulfadiazin jako léčbu první linie kolibacilózy v oblastech / na farmách, kde to profil citlivosti bakterie *E. coli* umožňuje.

Pokud jde o ochrannou lhůtu, držitel rozhodnutí o registraci nepředložil u prasat studie deplece reziduí přípravku Adjusol. K odůvodnění navrhované ochranné lhůty pro maso prasat předložil držitel rozhodnutí o registraci publikace o depleci reziduí sulfonamidu a trimethoprimu u tohoto cílového druhu.

Předkládané informace byly považovány za nedostačující ke stanovení dostatečné ochranné lhůty pro prasata. Na základě stejné úvahy jako v případě telat se nicméně dospělo k závěru, že zachování aktuálně schválené ochranné lhůty 12 dnů pro maso prasat u přípravku Adjusol podávaného v dávce 25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg živé hmotnosti každých 12 hodin po 4 až 7 po sobě následujících dnů by dostatečnou bezpečnost spotřebitelů zaručilo.

Králíci

Navrhovanou indikací byla: „léčba a metafylaxe respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* a akutní enteritidy způsobené bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin; léčba mastitidy nebo kožního onemocnění způsobeného bakteriemi *Staphylococcus aureus* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin“. Na podporu této indikace předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o farmakokinetice kombinací sulfadiazinu a trimethoprimu, farmakokinetické/farmakodynamické odůvodnění a přehled literatury pro cílové patogeny.

Na podporu účinnosti této kombinace vůči uvedeným patogenům v klinické praxi nebyly předloženy žádné klinické údaje ani odkazy na literaturu.

Na základě farmakokinetické/farmakodynamické analýzy provedené držitelem rozhodnutí o registraci (viz obecná poznámka výše) bylo stanoveno, že mezní hodnota by měla být vyšší než 1,8, nebyly však

předloženy žádné referenční mezní hodnoty pro různé patogeny, a proto nebylo možné učinit žádné závěry.

Údaje získané z programu Resapath (od roku 2015 do roku 2018) dokládají velmi stabilní a vysokou citlivost bakterie *P. multocida* vůči této kombinaci (více než 91%).

U bakterie *E. coli* byla v roce 2018 hlášena velmi nízká citlivost, a sice 34%. Trimethoprim/sulfadiazin jsou nicméně klasifikovány jako antimikrobiální látky kategorie D, a tudíž by se měly používat jako léčba první linie, kdykoli je to možné. Naproti tomu alternativní možnosti léčby kolibacilózy u králíků zahrnují aminoglykosidy (kategorie C), chinolony (kategorie B) a kolistin (kategorie A). Výbor CVMP na základě této skutečnosti považoval za odůvodněné akceptovat navrhovanou indikaci (zejména protože se týká výhradně citlivé bakterie *E. coli* a protože je v bodě 4.5 „Zvláštní opatření pro použití“ souhrnu údajů o přípravku uvedeno, že u bakterie *E. coli* je kvůli rezistenci obzvláště důležité odebrat bakteriologické vzorky a testovat citlivost) a zachovat tak možnost použít trimethoprim/sulfadiazin jako léčbu první linie kolibacilózy v oblastech / na farmách, kde to profil citlivosti bakterie *E. coli* umožňuje.

U bakterie *S. aureus* bylo prokázáno zlepšení citlivosti z 50 % v roce 2010 na 72 % v roce 2018. Nárokovaná léčba navržená držitelem rozhodnutí o registraci pro bakterii *S. aureus* nicméně nebyla považována za přijatelnou, neboť léková forma přípravku (přípravek je určen k zamíchání do pitné vody) umožňuje pouze nárokovat jak léčbu, tak metafylaxi v případě hospodářských zvířat, a sice dle pokynů výboru CVMP pro prokázání účinnosti veterinárních léčivých přípravků obsahujících antimikrobiální látky (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Navzdory chybějícím údajům pro odůvodnění účinnosti přípravku v navrhovaných indikacích výbor CVMP usoudil, že v rámci přezkoumání podle článku 34 lze indikaci zachovat na základě dobře zavedeného použití a neexistence důkazů, jež by svědčily o riziku, jako jsou nové farmakovigilanční informace o podezření na nižší účinnost, než se očekávalo. Králíci jsou ve Francii již po desetiletí schváleni jako cílový druh pro léčbu infekcí způsobených bakteriemi citlivými na trimethoprim a sulfadiazin. Za účelem zachování dostupnosti přípravku Adjusol pro léčbu závažných onemocnění u tohoto minoritního druhu se usoudilo, že indikace pro králíky, omezené na infekce způsobené bakteriemi *P. multocida* a *E. coli*, lze na základě údajů o citlivosti akceptovat.

Pokud jde o ochrannou lhůtu, držitel rozhodnutí o registraci nepředložil u králíků studie deplece reziduí přípravku Adjusol. K odůvodnění navrhované ochranné lhůty pro maso králíků předložil držitel rozhodnutí o registraci publikace o depleci reziduí sulfonamidu a trimethoprimu u tohoto cílového druhu.

Předkládané informace byly považovány za nedostačující ke stanovení dostatečné ochranné lhůty pro králíky. Na základě stejné úvahy jako v případě telat se nicméně dospělo k závěru, že zachování aktuálně schválené ochranné lhůty 12 dnů pro maso králíků u přípravku Adjusol podávaného v dávce 25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg živé hmotnosti každých 12 hodin po 4 až 7 po sobě následujících dnů by dostatečnou bezpečnost spotřebitelů zaručilo.

Kur domácí

Navrhovanou indikací byla: „léčba a metafylaxe respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida*, infekční koryzy (rýmy) způsobené bakteriemi *Avibacterium paragallinarum* a respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin; léčba artritidy nebo septikemie způsobené bakteriemi *Staphylococcus aureus* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin“. Na podporu této indikace předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje o farmakokinetice

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

kombinací sulfadiazinu a trimethoprimu, farmakokinetické/farmakodynamické odůvodnění a přehled literatury pro cílové patogeny.

Podle farmakokinetické/farmakodynamické analýzy provedené držitelem rozhodnutí o registraci (viz obecná poznámka výše) umožňují doporučené dávky pro kura domácího (25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg živé hmotnosti podávaných po 4 až 7 po sobě následujících dnů) léčit infekci způsobenou cílovými bakteriemi vykazujícími hodnotu MIC nižší než nebo rovnající se 1,8 µg/ml pro sulfadiazin a 0,04 µg/ml pro trimethoprim.

U bakterie *E. coli* byla vypočítána mezní hodnota 1 µg/ml. Bakterie *E. coli* vykazuje vůči této kombinaci poslední dobou poměrně dobrou míru citlivosti (80%), která je v průběhu času stabilní.

U bakterie *Staphylococcus aureus* byla terapeutická účinnost kombinace sulfadiazinu a trimethoprimu zkoumána v experimentálním modelu navozené artritidy u brojlerů, a to autory Mosleh a kol. (2016)¹², kteří prokázali, že fixní kombinace podávaná 5 dnů v nepatrně nižší dávce je v rámci léčby infekce způsobené bakterií *S. aureus* účinná. Navíc podle údajů z programu Resapath bakterie *S. aureus* jsou a zůstávají vůči této kombinaci velmi citlivé. Nárokovaná léčba navržená držitelem rozhodnutí o registraci pro bakterii *S. aureus* nicméně nebyla považována za přijatelnou, neboť léková forma přípravku (přípravek je určen k zamíchání do pitné vody) umožňuje pouze nárokovat jak léčbu, tak metafylaxi v případě hospodářských zvířat, a sice dle pokynů výboru CVMP pro prokázání účinnosti veterinárních léčivých přípravků obsahujících antimikrobiální látky (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Na podporu indikace v souvislosti s bakterií *A. paragallinarum* byly předloženy pouze odkazy na literaturu z USA (Crispo a kol., 2019)¹³ a nebyly předloženy žádné jiné údaje, ani údaje o citlivosti z programu Resapath. Tyto informace se považovaly za nedostačující pro schválení indikace.

Pokud jde o bakterii *Pasteurella multocida*, byla předložena klinická terénní studie autorů White a kol. (1983)¹⁴, která byla zahrnuta v původní registrační dokumentaci, dospělo se však k závěru, že tato studie má omezenou hodnotu. Žádný z předložených odkazů na literaturu nepodporoval použití kombinace sulfadiazinu a trimethoprimu v navrhované dávce u kura domácího. Držitel rozhodnutí o registraci nepředložil žádné údaje o citlivosti. Tyto údaje se tudíž považovaly za nedostačující na podporu uvedené indikace.

Pokud jde o ochrannou lhůtu, předložil držitel rozhodnutí o registraci vlastní studii reziduí u brojlerů provedenou před stanovením definitivních hodnot MLR pro trimethoprim podle pokynů organizace OECD pro správnou laboratorní praxi. Brojleři byli léčeni přípravkem Adjusol tmp sulfa liquide podávaným v pitné vodě *ad libitum* v průběhu 5 dnů při průměrné skutečné dávce 43,9 ± 12,0 mg/kg/den sulfadiazinu a 8,6 ± 2,3 mg/kg/den trimethoprimu.

Počet zvířat ve studii (35) a časy odběru vzorků se považovaly za dostačující pro vyhodnocení údajů. Usoudilo se, že podávaná dávka je reprezentativní pro normální podávání přípravku a je v souladu s režimem dávkování v Řecku a Portugalsku.

U sulfadiazinu lze v případě kůže použít statistickou metodu, na jejímž základě byla stanovena ochranná lhůta 9 dnů, není však splněno kritérium linearitu. U ostatních tkání tuto statistickou metodu použít nelze, neboť většina koncentrací v různých tkáních různých zkoumaných zvířat se v době porážky nacházela pod limitem kvantifikace. Proto bylo nutné použít pro výpočet ochranné lhůty alternativní metodu. V tomto případě se 10. den všechna rezidua ve všech tkáních nacházejí pod MLR

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.

pro sulfadiazin a po přidání 20% bezpečnostního rozpětí lze považovat ochrannou lhůtu 12 dnů pro sulfadiazin za dostačující.

V případě trimethoprimu, protože je hodnota limitu kvantifikace pro trimethoprim stejná jako MLR (50 µg/kg), nelze stanovit chování reziduí trimethoprimu, a nebylo proto možné stanovit ochrannou lhůtu.

Je však identifikováno významné omezení týkající se informací o stabilitě léčivých látek při zmrazení. Údaje o stabilitě trimethoprimu ve zmrazených tkáních nebyly předloženy. Zdá se, že sulfadiazin není stabilní ve zmrazených tkáních ledvin (koncentrace reziduí jsou vskutku nižší než limit kvantifikace ihned po ukončení léčby). Držitel rozhodnutí o registraci toto pozorování nevysvětlil. Deplece sulfadiazinu v ledvinách se tak na základě této studie považuje za neznámou. Nebyly předloženy také informace o použité době uchovávání vzorků tkání určených ke stanovení reziduí při teplotě -20 °C. Vzhledem k těmto omezením nebylo možné z předložené studie deplece reziduí vyvodit žádné závěry.

Navíc držitel rozhodnutí o registraci předložil u tohoto cílového druhu podpůrnou dokumentaci o depleci reziduí sulfonamidu a trimethoprimu. Tato dokumentace sestávala z různých citací o reziduích v rámci souhrnné zprávy o trimethoprimu¹⁵ a odkazů na literaturu o reziduích sulfonamidu a trimethoprimu.

Při individuálním posuzování byly předkládané údaje považovány za nedostačující ke stanovení dostatečné ochranné lhůty pro kura domácího. Pokud se nicméně posuzovaly veškeré předložené údaje celkově a rovněž vzal-li se v úvahu rámec přezkoumání podle článku 34, dospělo se k závěru, že zachování aktuálně schválené ochranné lhůty 12 dnů pro maso kura domácího u přípravku Adjusol podávaného v dávce 25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg živé hmotnosti po 4 až 7 po sobě následujících dnech by dostatečnou bezpečnost spotřebitelů zaručilo.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Toto hodnocení poměru přínosů a rizik se provádí v kontextu článku 34 směrnice 2001/82/ES s cílem harmonizovat podmínky registrace veterinárního léčivého přípravku Adjusol tmp sulfa liquide a souvisejících názvů v EU. Předložení záležitosti k přezkoumání vede k úplnému sjednocení informací o přípravku. Toto hodnocení se zaměřuje na otázky týkající se harmonizace, které mohou změnit poměr přínosů a rizik.

Přípravek Adjusol je roztok pro podání v pitné vodě / mléce obsahující jako léčivé látky 83,35 mg/ml sulfadiazinu a 16,65 mg/ml trimethoprimu. Tento veterinární léčivý přípravek je určen k léčbě infekcí způsobených bakteriemi citlivými na kombinaci sulfadiazinu a trimethoprimu.

Vyhodnocení přínosů

Na základě poskytnutých údajů lze podpořit tyto indikace přípravku Adjusol a souvisejících názvů:

Dosud nepřezvýchává telata a jehňata:

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* nebo *Mannheimia haemolytica* a infekcí způsobených bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Prasata:

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

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* nebo *Actinobacillus pleuropneumoniae* a infekcí způsobených bakteriemi *Streptococcus suis* nebo *Escherichia coli* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Králíci:

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí způsobených bakteriemi *Pasteurella multocida* a kolibacilózy způsobené bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Kur domácí:

Léčba a metafylaxe kolibacilózy způsobené bakteriemi *Escherichia coli* citlivými na trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění v hejnu.

Na podporu těchto indikací předložil držitel rozhodnutí o registraci kombinaci údajů o citlivosti *in vitro*, farmakokinetických údajů, postupu pro farmakokinetické/farmakodynamické modelování a zdůvodnění z vědecké literatury, včetně údajů o účinnosti u navrhované fixní kombinace nebo u jiných kombinací trimethoprimu a sulfonamidu.

Schválený režim dávkování byl odůvodněn pro každý cílový druh bakterií, a sice kombinací farmakokinetického/farmakodynamického přístupu, aktualizovaných hodnot MIC, pokud byly k dispozici, a hlášených údajů o účinnosti nalezených v literatuře a podporujících navrhovaný režim dávkování.

Vyhodnocení rizik

Vzhledem k tomu, že doporučené režimy dávkování nebyly navýšeny a indikace nebyly rozšířeny s ohledem na ty, které již byly schváleny, nebyly v rámci bezpečnosti cílových druhů zvířat, rizika pro životní prostředí a bezpečnosti uživatelů zjištěny žádné nové problematické otázky.

Harmonizovaná upozornění a opatření navržená v informacích o přípravku jsou považována za dostatečná k zajištění bezpečnosti přípravku pro cílová zvířata a uživatele. Do informací o přípravku byla doplněna informace, že trimethoprim je perzistentní v půdě.

Byla předložena jedna studie deplece reziduí u kura domácího, která byla neprůkazná, pokud jde o spolehlivost údajů a validaci, a tudíž i její závěry. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž předložil řadu odkazů na literaturu za účelem odůvodnění navrhovaných ochranných lhůt pro všechny cílové druhy. Na základě hodnocení celkových dostupných informací se považovalo zachování stávajících zavedených ochranných lhůt pro všechny cílové druhy za bezpečné pro spotřebitele.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil informace o stávající situaci, pokud jde o rezistenci vůči kombinaci trimethoprimu a sulfonamidů. V informacích o přípravku byla doplněna opatření pro použití u zvířat tak, aby zohledňovala stávající doporučení o uvážlivém a rozumném používání antimikrobiálních léčivých přípravků. Informace o farmakodynamických vlastnostech byly doplněny o pozorovanou procentuální citlivost bakterie *E. coli* u jednotlivých cílových druhů zvířat.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Harmonizované informace o přípravku Adjusol obsahují informace nezbytné k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku u cílových druhů zvířat.

Informace o přípravku Adjusol rovněž zahrnují upozornění o uvážlivém používání antimikrobiálních látek podle pokynů výboru CVMP pro souhrny údajů o přípravku pro antimikrobiální léčivé přípravky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Uživatelům se doporučuje, aby při manipulaci s přípravkem přijali náležitá opatření k zabránění expozice.

Aby se zajistila bezpečnost spotřebitelů, byly po vyhodnocení dostupných údajů o depleci reziduí přezkoumány ochranné lhůty.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Přípravek Adjusol byl schválen ve výše uvedených indikacích u dosud nepřežvýkavých telat a jehňat, prasat, králíků a kura domácího. Situace s ohledem na rezistenci cílových patogenů je považována za příznivou.

Existuje málo důkazů o závažných nežádoucích účincích, vyjma použití u zvířat se závažným onemocněním jater nebo ledvin, oligurií nebo anurií.

Rizika pro uživatele byla považována za nízká a do informací o přípravku jsou zahrnuty odpovídající informace nutné pro zajištění bezpečnosti uživatelů.

S ohledem na zajištění bezpečnosti spotřebitelů byly stanoveny uspokojivé ochranné lhůty.

Na základě posouzení zdůvodnění předložené záležitosti k přezkoumání a údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci výbor CVMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku zůstává příznivý za předpokladu provedení doporučených změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP usoudil, že předmětem přezkoumání bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,
- výbor CVMP přezkoumal souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci navržené držiteli rozhodnutí o registraci a celkově posoudil všechny předložené údaje,

výbor CVMP doporučil změnu registrací pro přípravek Adjusol tmp sulfa liquide a související názvy uvedené v příloze I, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

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

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

(Smyslený název veterinárního léčivého přípravku) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě/mléce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml obsahuje:

Léčivé látky:

Sulfadiazinum	83,35 mg
Trimethoprimum	16,65 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro podání v pitné vodě/mléce.

Světle žlutý mírně viskózní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Cílové druhy zvířat

Neruminující telata, neruminující jehňata, prasata, králíci a kur domácí.

4.2. Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Neruminující telata a jehňata

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí vyvolaných *Pasteurella multocida* a *Mannheimia haemolytica* a infekcí vyvolaných *Escherichia coli* citlivými ke kombinaci trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Prasata

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí vyvolaných *Pasteurella multocida* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, a infekcí vyvolaných *Streptococcus suis* a *Escherichia coli* citlivými ke kombinaci trimethoprim and sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Králíci

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí vyvolaných *Pasteurella multocida*, a kolibacilózy vyvolané *Escherichia coli* citlivými ke kombinaci trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Kur domácí

Léčba a metafylaxe kolibacilózy vyvolané *Escherichia coli* citlivou ke kombinaci trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění v hejnu.

4.3. Kontraindikace

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.
Nepoužívat u zvířat trpících závažným onemocněním jater nebo ledvin, oligurií nebo anurií.

4.4. Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Těžce nemocná zvířata mohou mít snížený apetit a sníženou spotřebu vody. Je-li to nutné, měla by být koncentrace veterinárního léčivého přípravku v pitné vodě upravena tak, aby byl zajištěn příjem doporučené dávky přípravku.

Prasata, neruminující telata a jehňata a králíci: Následkem nemoci může být změněn příjem léčiva. V případě nedostatečného příjmu vody by zvířata měla být léčena parenterálně pomocí vhodného injekčního přípravku předepsaného veterinárním lékařem.

4.5. Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Vzhledem k pravděpodobné variabilitě (časové, geografické) v citlivosti bakterií na potencované sulfonamidy, se výskyt rezistence bakterií může lišit v jednotlivých zemích a dokonce i na jednotlivých farmách a proto se doporučuje provést odběr vzorků na bakteriologické vyšetření a stanovení citlivosti. To je zvláště důležité u infekcí *E. coli*, kde je pozorováno vysoké procento rezistence (viz část 5.1).

Použití přípravku by mělo být založeno na výsledcích testů citlivosti bakterií izolovaných ze zvířat. Pokud to není možné, měla by být léčba založena na místních epidemiologických informacích (na regionální úrovni, na úrovni farmy) o citlivosti cílových bakterií.

Použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v souhrnu údajů o přípravku (SPC) může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních na kombinaci sulfadiazin a trimethoprim a může také snížit účinnost kombinací trimethoprimu s jinými sulfonamidy kvůli možné zkřížené rezistenci.

Při použití přípravku by měla být brána v úvahu oficiální, národní a místní pravidla antibiotické politiky.

Aby se zabránilo poškození ledvin během léčby v důsledku krystalurie, mělo by být zajištěno, aby zvíře přijímalo dostatečné množství pitné vody.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Tento přípravek obsahuje sulfadiazin, trimethoprim a makrogol, jež mohou u některých lidí vyvolat alergické reakce. Přecitlivělost na sulfonamidy může vést ke zkříženým reakcím s jinými antibiotiky. Alergické reakce na tyto látky mohou být v některých případech vážné.

Lidé se známou přecitlivělostí (alergií) na sulfonamidy, trimethoprim nebo makrogol by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Tento veterinární léčivý přípravek může vyvolat podráždění kůže nebo očí. Během přípravy a podávání medikované pitné vody zabraňte kontaktu s kůží a očima. Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z nepropustných rukavic a ochranných brýlí. V případě náhodného kontaktu s očima nebo kůží omyjte postižené místo velkým množstvím vody, a pokud se objeví kožní vyrážka, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

Tento veterinární léčivý přípravek může být při požití škodlivý. V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

4.6. Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

U kura domácího byl ve velmi vzácných případech hlášen snížený příjem vody.

V literatuře byly popsány hypersenzitivní reakce.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7. Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Laboratorní studie na potkanech a králících prokázaly teratogenní a fetotoxické účinky.

Nepoužívat během březosti, laktace nebo snášky.

4.8. Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Nepodávat současně s kokcidostatiky nebo veterinárními léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidy.

Nepodávejte současně s PABA (kyselinou paraaminobenzoovou).

Sulfonamidy zesilují účinek antikoagulancií.

4.9. Podávané množství a způsob podání

Způsob podání:

Perorální podání v pitné vodě/mléčné náhražce.

Dávka:

Neruminující telata a jehňata

12,5 mg sulfadiazinu a 2,5 mg trimethoprimu na kg ž.hm. (což odpovídá 1,5 ml roztoku na 10 kg ž.hm.) každých 12 hodin 4 až 7 po sobě jdoucích dní. Dávku smíchat s mléčnou náhražkou (při přidávání vody).

Prasata a králíci

25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg ž.hm. a den (což odpovídá 3 ml roztoku na 10 kg ž.hm. na den kontinuálně) 4 až 7 po sobě jdoucích dnů. Přípravek naředit v pitné vodě.

Kur domácí

25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg ž.hm. na den (což odpovídá 0,3 ml roztoku na kg ž.hm. na den kontinuálně) 4 až 7 po sobě jdoucích dnů. Přípravek naředit v pitné vodě.

Pokyny pro přípravu roztoku z přípravku:

K zajištění správného dávkování by měla být co nejpřesněji stanovena živá hmotnost, aby nedošlo k poddávkování. Příjem medikované vody závisí na fyziologickém a klinickém stavu zvířat. K dosažení správného dávkování je třeba odpovídajícím způsobem upravit koncentraci sulfadiazinu a trimethoprimu.

Dávka přípravku, která má být použita by měla být stanovena podle následujícího vzorce:

$$\frac{\text{Dávka (mg přípravku na kg ž.hm. a den)} \times \text{Průměrná živá hmotnost (v kg) léčených zvířat}}{\text{Průměrný denní příjem vody (v litrech) na zvíře a den}} = \text{mg přípravku na litr pitné vody/mléka}$$

Během léčby by měla být medikovaná pitná voda jediným zdrojem pitné vody.
Medikovaná pitná voda, která není spotřebována v průběhu 24 hodin, by měla být zlikvidována.

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

Předávkování sulfonamidy způsobuje renální toxicitu. V takovém případě musí být podávání přípravku zastaveno.

4.11. Ochranná(é) lhůta(y)

Telata:

Maso: 12 dní.

Jehňata:

Maso: 12 dní.

Prasata:

Maso: 12 dní.

Králíci:

Maso: 12 dní.

Kur domácí:

Maso: 12 dní.

Vejce: Nepoužívat u nosnic snášejících nebo určených ke snášce vajec pro lidskou spotřebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, sulfadiazin a trimethoprim.
ATCvet kód: QJ01EW10.

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Trimethoprim a sulfadiazin mají široké spektrum účinku proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím včetně *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* a *E. coli* v podmínkách *in vitro*. Sulfonamidy blokují konverzi kyseliny paraaminobenzoové na kyselinu dihydroolistovou. Jejich účinek je bakteriostatický.

Trimethoprim inhibuje reduktázu kyseliny dihydroolistové, která přeměňuje kyselinu dihydroolistovou na kyselinu tetrahydroolistovou.

Účinek trimethoprimu v kombinaci se sulfonamidy je baktericidní. Sulfonamidy a trimethoprim tak způsobují následnou blokádu dvou enzymů, které hrají důležitou roli v metabolismu bakterií. Jejich účinky jsou synergické a časově závislé.

Rezistence bakterií na trimethoprim a sulfonamidy je vyvolána 5 hlavními mechanismy: (1) změnami permeabilní bariéry a/nebo efluxních pump, (2) přirozenou necitlivostí cílových enzymů, (3) změnami cílových enzymů, (4) mutací nebo rekombinací vyvolanými změnami cílových enzymů, a (5) získanou rezistencí cílových enzymů na léčivé látky.

Níže je uveden souhrn dostupných údajů o citlivosti *E. coli* z Vetpath IV (z let 2015 a 2016) a ze zprávy programu Resapath z roku 2019.

Prezentované údaje o citlivosti ukázaly vysokou hladinu rezistence u *E. coli* izolovaných z prasat (39 % klasifikováno jako citlivé v datech VetPath IV - n = 333 - a 51 % v datech Resapath - n = 1834).

U telat vykazovala data VetPath IV (n = 230) citlivost 70 %, zatímco v programu Resapath u neruminujících telat (n = 4148) a jehňat (n = 334) bylo procento citlivosti 60 % a 61 %. Toto pozorování bylo vysvětleno existencí rezistentní populace zvýrazněné bimodální distribucí.

U *E. coli* z králíků bylo podle údajů převzatých z programu Resapath procento citlivosti pouze 34 % (n = 227).

U kura domácího a krůt údaje získané z programu VetPath IV vykazovaly citlivost na *E. coli* 83 % (n = 65).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti sulfadiazinu a trimethoprimu jsou druhově závislé. Při kontinuálním podávání v pitné vodě je koncentrace v ustáleném stavu dosaženo přibližně za 2 dny.

Celkově má sulfadiazin téměř úplnou a rychlou perorální absorpci s velkou mírou persistence v plasmě a biologickou dostupností v rozmezí 80 až 90 %, s výjimkou králíků (29 %). Jeho vazba na plazmatické bílkoviny se pohybuje mezi 28 až 80 %, podle druhu (28 % prasata, 49 % telata, 80 % kur domácí). Široce se distribuuje ve většině tkání a orgánech u všech druhů. Sulfadiazin je metabolizován v játrech a vylučován hlavně močí.

Trimethoprim se po perorálním podání rychle a dobře vstřebává s perorální biologickou dostupností v rozmezí od 80 do 90 %. Přibližně 30 % až 60 % trimethoprimu se váže na plazmatické bílkoviny, v procentech, které se liší podle druhu (49 % prasata, 57 % telata, 77 % kur domácí) a představuje širokou distribuci ve většině tkání a orgánů u všech druhů. Koncentrace ve tkáních, zejména v plicích, játrech a ledvinách, jsou často vyšší než odpovídající plazmatické koncentrace. Trimethoprim je pravděpodobně metabolizován v játrech a vylučován hlavně močí. Rychlost eliminace trimethoprimu je obecně rychlejší než rychlost vylučování sulfadiazinu u všech druhů.

Environmentální vlastnosti

Trimethoprim je perzistentní v půdě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Makrogol 200
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Čištěná voda

6.2. Hlavní inkompatibility

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

6.3. Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: spotřebujte ihned.
Doba použitelnosti po naředění v pitné vodě podle návodu: 24 hodin.
Doba použitelnosti po naředění v mléce podle návodu: 2 hodiny.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v suchu.
Chraňte před světlem.

6.5. Druh a složení vnitřního obalu

Polyethylenové lahve nebo nádoby uzavřené plastovým šroubovacím uzávěrem.

Velikosti balení:

Papírová krabice obsahující jednu láhev o objemu 100 ml, 250 ml, 500 ml nebo 1 l.
Nádoba o objemu 2 l, 5 l nebo 10 l.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIRBAC
1ère Avenue - 2065 m - LID
06516 Carros
Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Bude doplněno na národní úrovni.

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Bude doplněno na národní úrovni.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Bude doplněno na národní úrovni.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Papírová krabice a láhev o objemu 100 ml, 250 ml, 500 ml nebo 1 l

Nádoba o objemu 2 l, 5 l, 10 l

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyšlený název> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě/mléce

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Každý ml obsahuje:

83,35 mg sulfadiazinum

16,65 mg trimethoprimum

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro podání v pitné vodě/mléce.

4. VELIKOST BALENÍ

100 ml

250 ml

500 ml

1 l

2 l

5 l

10 l

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Neruminující telata, neruminující jehňata, prasata, králíci a kur domácí.

6. INDIKACE

7. ZPŮSOB A CESTA(Y) PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Telata

Maso: 12 dní.

Jehňata

Maso: 12 dní.

Prasata

Maso: 12 dní.

Králíci

Maso: 12 dní.

Kur domácí

Maso: 12 dní.

Vejce: Nepoužívat u nosnic snášejících nebo určených ke snášce vajec pro lidskou spotřebu.

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

10. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

Po 1. otevření spotřebujte ihned.

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v suchu.

Chraňte před světlem.

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Zneškodňování odpadu: čtěte příbalovou informaci.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francie

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude doplněno na národní úrovni.

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Šarže: {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE:

<Smyšlený název> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě/mléce

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francie

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyšlený název> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě/mléce

Sulfadiazinum

Trimethoprimum

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Každý ml obsahuje:

Léčivé látky:

Sulfadiazinum 83,35 mg

Trimethoprimum 16,65 mg

Světle žlutý mírně viskózní roztok.

4. INDIKACE

Neruminující telata a jehňata

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí vyvolaných *Pasteurella multocida* a *Mannheimia haemolytica* a infekcí vyvolaných *Escherichia coli* citlivými ke kombinaci trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Prasata

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí vyvolaných *Pasteurella multocida* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, a infekcí vyvolaných *Streptococcus suis* a *Escherichia coli* citlivými ke kombinaci trimethoprim and sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Králíci

Léčba a metafylaxe respiračních infekcí vyvolaných *Pasteurella multocida*, a kolibacilózy vyvolané *Escherichia coli* citlivými ke kombinaci trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Kur domácí

Léčba a metafylaxe kolibacilózy vyvolané *Escherichia coli* citlivými ke kombinaci trimethoprim a sulfadiazin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění v hejnu.

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek. Nepoužívat u zvířat trpících závažným onemocněním jater nebo ledvin, oligurií nebo anurií.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

U kura domácího byl ve velmi vzácných případech hlášen snížený příjem vody.

V literatuře byly popsány hypersenzitivní reakce.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo není účinné, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÉ DRUHY ZVÍŘAT

Neruminující telata, neruminující jehňata, prasata, králíci a kur domácí.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Způsob podání:

Perorální podání v pitné vodě/mléčné náhražce.

Dávka:

Neruminující telata a jehňata

12,5 mg sulfadiazinu a 2,5 mg trimethoprimu na kg ž.hm. (což odpovídá 1,5 ml roztoku na 10 kg ž.hm.) každých 12 hodin 4 až 7 po sobě jdoucích dní. Dávku smíchat s mléčnou náhražkou (při přidávání vody).

Prasata a králíci

25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg ž.hm a den (což odpovídá 3 ml roztoku na 10 kg ž.hm na den kontinuálně) 4 až 7 po sobě jdoucích dnů. Přípravek naředit v pitné vodě.

Kur domácí

25 mg sulfadiazinu a 5 mg trimethoprimu na kg ž.hm. a den (což odpovídá 0,3 ml roztoku na kg ž.hm. na den kontinuálně) 4 až 7 po sobě jdoucích dnů. Přípravek naředit v pitné vodě.

Pokyny pro přípravu roztoku z přípravku:

K zajištění správného dávkování by měla být co nejpřesněji stanovena živá hmotnost, aby nedošlo k poddávkování. Příjem medikované vody závisí na fyziologickém a klinickém stavu zvířat. K dosažení správného dávkování je třeba odpovídajícím způsobem upravit koncentraci sulfadiazinu a trimethoprimu.

Dávka přípravku, která má být použita by měla být stanovena podle následujícího vzorce:

$$\frac{\text{Dávka (mg přípravku na kg ž.hm. a den)}}{\text{Průměrný denní příjem vody (v litrech) na zvíře a den}} \times \text{Průměrná živá hmotnost (v kg) léčených zvířat} = \text{mg přípravku na litr pitné vody/mléka}$$

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Během léčby by měla být medikovaná pitná voda jediným zdrojem pitné vody.

Medikovaná pitná voda, která není spotřebována v průběhu 24 hodin, by měla být zlikvidována.

10. OCHRANNÉ LHŮTY

Telata

Maso: 12 dní.

Jehňata

Maso: 12 dní.

Prasata

Maso: 12 dní.

Králíci

Maso: 12 dní.

Kur domácí

Maso: 12 dní.

Vejsce: Nepoužívat u nosnic snášejících nebo určených ke snášce vajec pro lidskou spotřebu.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v suchu.

Chraňte před světlem.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na etiketě po EXP. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: spotřebujte ihned.

Doba použitelnosti po naředění v pitné vodě podle návodu: 24 hodin.

Doba použitelnosti po naředění v mléce podle návodu: 2 hodiny.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh:

Těžce nemocná zvířata mohou mít snížený apetit a sníženou spotřebu vody. Je-li to nutné, měla by být koncentrace veterinárního léčivého přípravku v pitné vodě upravena tak, aby byl zajištěn příjem doporučené dávky přípravku.

Prasata, neruminující telata a jehňata a králíci: Následkem nemoci může být příjem léčiv změněn. V případě nedostatečného příjmu vody by měla být zvířata léčena parenterálně pomocí vhodného injekčního přípravku předepsaného veterinárním lékařem.

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Vzhledem k pravděpodobné variabilitě (časové, geografické) v citlivosti bakterií na potencionálně sulfonamidy, se výskyt rezistence bakterií může lišit v jednotlivých zemích a dokonce i na jednotlivých farmách a proto se doporučuje provést odběr vzorků na bakteriologické vyšetření a stanovení citlivosti. To je zvláště důležité u infekcí *E. coli*, kde je pozorováno vysoké procento rezistence.

Použití přípravku by mělo být založeno na výsledcích testů citlivosti bakterií izolovaných ze zvířat. Pokud to není možné, měla by být léčba založena na místních epidemiologických informacích (na regionální úrovni, na úrovni farmy) o citlivosti cílových bakterií.

Použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v této příbalové informaci může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních na kombinaci sulfadiazin a trimethoprim a může také snížit účinnost kombinací trimethoprimu s jinými sulfonamidy kvůli možné zkřížené rezistenci.

Při použití přípravku by měla být brána v úvahu oficiální, národní a místní pravidla antibiotické politiky.

Aby se zabránilo poškození ledvin během léčby v důsledku krystalurie, mělo by být zajištěno, aby zvíře přijímalo dostatečné množství pitné vody.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Tento přípravek obsahuje sulfadiazin, trimethoprim a makrogol, jež mohou u některých lidí vyvolat alergické reakce. Přecitlivělost na sulfonamidy může vést ke zkříženým reakcím s jinými antibiotiky. Alergické reakce na tyto látky mohou být v některých případech vážné.

Lidé se známou přecitlivělostí (alergií) na sulfonamidy, trimethoprim nebo makrogol by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem.

Tento veterinární léčivý přípravek může vyvolat podráždění kůže nebo očí. Během přípravy a podávání medikované pitné vody zabraňte kontaktu s kůží a očima. Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z nepropustných rukavic a ochranných brýlí. V případě náhodného kontaktu s očima nebo kůží omyjte postižené místo velkým množstvím vody, a pokud se objeví kožní vyrážka, okamžitě ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

Tento veterinární léčivý přípravek může být při požití škodlivý. V případě náhodného požití vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Březost, laktace nebo snáška:

Laboratorní studie na potkanech a králících prokázaly teratogenní a fetotoxické účinky.

Nepoužívat během březosti, laktace nebo snášky.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Nepodávat současně s kokcidiostatiky nebo veterinárními léčivými přípravky obsahujícími sulfonamidy.

Nepodávat současně s PABA (kyselinou paraaminobenzoovou).

Sulfonamidy zesilují antikoagulační účinek.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota:

Předávkování sulfonamidy způsobuje renální toxicitu. V takovém případě musí být podávání přípravku zastaveno.

Inkompatibility:

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

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

<DD/MM/RRRR>

Bude doplněno na národní úrovni.

15. DALŠÍ INFORMACE

Velikosti balení:

Papírová krabice obsahující jednu láhev o objemu 100 ml, 250 ml, 500 ml nebo 1 l.
Nádoba o objemu 2 l, 5 l nebo 10 l.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.