

## **Παράρτημα Ι**

**Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη**

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γαλλία	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Τριμεθοπρίμη Σουλφαδιαζίνη	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι), πρόβατα (αμνοί), χοίροι, κόνικλοι, πουλερικά (ορνίθια, ινδόρνιθες, πάπιες)	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Τριμεθοπρίμη Σουλφαδιαζίνη	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Κρεοπαραγωγά ορνίθια	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Τριμεθοπρίμη Σουλφαδιαζίνη	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι), πρόβατα (αμνοί), χοίροι, κόνικλοι, πουλερικά (ορνίθια, ινδόρνιθες, πάπιες)	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	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	Τριμεθοπρίμη Σουλφαδιαζίνη	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Πόσιμο διάλυμα	Κρεοπαραγωγά ορνίθια	Από στόματος χρήση

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της  
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της  
επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

# Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Adjusol tmp sulfa liquide και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα I)

## 1. Εισαγωγή

Το Adjusol tmp sulfa liquide και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (στο εξής Adjusol) είναι ένα διάλυμα για χρήση στο πόσιμο νερό/γάλα το οποίο περιέχει ως δραστικές ουσίες 83,35 mg/ml σουλφαδιαζίνης και 16,65 mg/ml τριμεθοπρίμης. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια τα οποία είναι ευαίσθητα στον συνδυασμό σουλφαδιαζίνης-τριμεθοπρίμης.

Στις 8 Ιουλίου 2019 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή υπέβαλε στην CVMP/στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων κοινοποίηση διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ για το Adjusol tmp sulfa liquide και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παρέπεμψε το ζήτημα λόγω των διαφορετικών εθνικών αποφάσεων που είχαν ληφθεί από τα κράτη μέλη της ΕΕ, οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφορές στις πληροφορίες του προϊόντος για το Adjusol tmp sulfa liquide και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Οι βασικοί τομείς της δυσαρμονίας στις υφιστάμενες πληροφορίες προϊόντος σχετίζονται με τα είδη ζώων, τις ενδείξεις και τη δοσολογία.

## 2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Προς υποστήριξη των προτεινόμενων ενδείξεων στα στοχευόμενα είδη (βλ. παρακάτω), ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλε έναν συνδυασμό δεδομένων ευαισθησίας *in vitro*, δεδομένων φαρμακοκινητικής, μιας προσέγγισης μοντελοποίησης φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD), καθώς και αιτιολογήσεις από την επιστημονική βιβλιογραφία, περιλαμβανομένων των δεδομένων αποτελεσματικότητας με τον προτεινόμενο σταθερό συνδυασμό ή με άλλους συνδυασμούς που συνδυάζουν την τριμεθοπρίμη με μια σουλφοναμίδη.

Για τον προσδιορισμό των αντίστοιχων βακτηρίων για τα οποία πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία συνδυασμού το κάθε είδος ζώου υποβλήθηκε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, η οποία ωστόσο κρίθηκε ανεπαρκής για την υποστήριξη οποιασδήποτε ένδειξης.

Τα διαθέσιμα από τον φάκελο του Adjusol καθώς και από την επιστημονική βιβλιογραφία κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δεν είναι παρά ελάχιστα. Οι μελέτες ήταν συνήθως απαρχαιωμένες, με μικρό μέγεθος δείγματος, με χρήση διαφορετικών δόσεων από τις προτεινόμενες, διαφορετικών υποκατηγοριών ζώων, ενώ η οδός χορήγησης δεν είναι πάντα μέσω του πόσιμου νερού. Σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν άλλες σουλφοναμίδες, εκτός της σουλφαδιαζίνης. Ως εκ τούτου, η CVMP έκρινε ότι η υποβληθείσα βιβλιογραφία δεν είναι βασική, αλλά υποστηρικτική των προτεινόμενων ενδείξεων.

Ελλείπει ισχυρών κλινικών δεδομένων, ο ΚΑΚ παρουσίασε ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής για την αιτιολόγηση των ενδείξεων και των δοσολογικών σχημάτων για όλα τα στοχευόμενα είδη.

Για την περιγραφή της κινητικής συμπεριφοράς των ενώσεων σε όλα τα στοχευόμενα είδη ζώων για τα οποία προορίζεται το προϊόν υποβλήθηκαν και συνοψίστηκαν από τον ΚΑΚ διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές. Η ανασκόπηση είναι εκτενής και πλήρης και ενσωματώνεται δεόντως στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην παράγραφο 5.2 «Φαρμακοκινητικά στοιχεία» της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

Όπως περιγράφεται επαρκώς στην επιστημονική βιβλιογραφία, οι σουλφοναμίδες και η τριμεθοπρίμη αποτελούν βακτηριοστατικές ουσίες όταν κάθε ουσία χρησιμοποιείται μεμονωμένα, ενώ όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό μεταξύ τους, έχουν βακτηριοκτόνο δράση. Οι ενώσεις αυτές έχουν συνεργική δράση κατά των ευαίσθητων βακτηρίων.

Το κλασικό πρότυπο αντιμικροβιακής δράσης στο οποίο ταξινομούνται οι σουλφοναμίδες και η τριμεθοπρίμη είναι η χρονοεξαρτώμενη δράση (θανάτωση ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση), όπου η σχέση  $T > MIC$  (ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση) θεωρείται ο κατάλληλος φαρμακοκινητικός/φαρμακοδυναμικός δείκτης (η συγκέντρωση στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να είναι μικρότερη από μια συγκεκριμένη αποτελεσματική συγκέντρωση στο πλάσμα). Ο ΚΑΚ δεν διενήργησε κάποια αξιολόγηση λαμβάνοντας υπόψη τη συγκεκριμένη προσέγγιση, αλλά αντιθέτως, επέλεξε τον λόγο AUC/MIC ως φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό δείκτη. Όπως καταδείχθηκε από τους Toutain *et al.* (2019)<sup>1</sup> με τη χρήση ημιμηχανιστικού μοντέλου *in silico*, ο λόγος AUC/MIC είναι ο πλέον κατάλληλος δείκτης όταν ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι σχετικά μεγάλος σε σχέση με το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων. Αν και η συγκεκριμένη προσέγγιση κρίθηκε αποδεκτή από τη CVMP, κρίθηκε επίσης σημαντική η επικύρωση του λόγου AUC/MIC ως δείκτη αποτελεσματικότητας προκειμένου να διασφαλιστεί η μη αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής όταν η σχέση  $T > MIC$  αποτελεί πρόσφορο μέτρο. Επιπλέον, είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ότι οι τρεις φαρμακοκινητικοί/φαρμακοδυναμικοί δείκτες (σχέση  $T > MIC$ , λόγος AUC/MIC και σχέση  $C_{max}/MIC$ ) επιδεικνύουν κάποια συγγραμμικότητα (Greko *et al.*, 2003)<sup>2</sup>. Για τους λόγους αυτούς, η CVMP θα είχε ταχθεί υπέρ της διενέργειας μιας ανάλυσης φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής βάσει τόσο της σχέσης  $T > MIC$  όσο και του λόγου AUC/MIC.

Σε ό,τι αφορά την προσέγγιση που επέλεξε ο ΚΑΚ, η τιμή του ορίου ευαισθησίας του φαρμακοκινητικού/φαρμακοδυναμικού δείκτη (λόγος AUC/MIC) για την επίτευξη βακτηριοκτόνου δράσης εκτιμήθηκε ως μεγαλύτερη των 25 ωρών, σύμφωνα με τη δημοσίευση των Cheng *et al.*, (2009)<sup>3</sup>. Η τιμή λήφθηκε από συγκεκριμένο πληθυσμό ανθρώπων (Ταϊλανδών), βάσει ιδίων μελετών χρόνου-θανάτωσης (time-kill) (που διενεργήθηκαν με απομονωθέντα στελέχη *Burkholderia pseudomallei*) και, ως εκ τούτου, δεν αναγνωρίστηκε από την CVMP ως καθολική τιμή. Ωστόσο, παρότι είναι συνήθως αποδεκτό ότι η πιθανή βακτηριοκτόνος δράση επιτυγχάνεται με τιμές της τάξης περίπου του 100, στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 34, η CVMP αποδέχθηκε τη στοχευόμενη τιμή φαρμακοδυναμικής, όπως προτάθηκε από τον ΚΑΚ.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ προέβη σε πολλές προεκβολές στο μοντέλο φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, π.χ., έλαβε υπόψη τη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά, τη χαμηλή μεταβλητότητα στις συγκεντρώσεις και την ομοιότητα στις φαρμακοτεχνικές μορφές. Στο πλαίσιο της παρούσας παραπομπής δύναμει του άρθρου 34, και λαμβανομένου υπόψη του γεγονότος ότι ο συγκεκριμένος αντιμικροβιακός συνδυασμός χρησιμοποιείται εδώ και αρκετές δεκαετίες, καθώς και του γεγονότος ότι οι βιβλιογραφικές αναφορές για τη χρήση πόσιμου νερού είναι λίγες, ενώ οι συγκρίσεις είναι δύσκολες, η CVMP θα μπορούσε να δεχτεί σε γενικές γραμμές τις εν λόγω προεκβολές.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω σημεία, η CVMP επεσήμανε ότι η δομή της αριθμητικής προσέγγισης (με άμεση προεκβολή της AUC κατά τη σύγκριση των δεδομένων που είχαν προκύψει με διαφορετική δόση), καθώς και ο τύπος υπολογισμού ήταν αποδεκτά. Οι αριθμητικοί υπολογισμοί θεωρήθηκαν σωστοί και, ως εκ τούτου, οι τιμές σε επίπεδα υψηλότερα της MIC που προσδιορίστηκαν από τον ΚΑΚ θα μπορούσαν να γίνουν αποδεκτές.

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.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι για κάθε δραστική ουσία προκύπτει μια τιμή MIC και ότι για τη σύγκριση με τις τιμές MIC μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία μόνο τιμή (τιμή αποκοπής) (η τιμή για τον συνδυασμό). Για τον λόγο αυτό, και λαμβάνοντας υπόψη τη συνεργική δράση που αναφέρθηκε ανωτέρω, η οριακή τιμή της MIC που χρησιμοποιήθηκε για την τεκμηρίωση της προβλεπτικής αποτελεσματικότητας ήταν η αντίστοιχη τιμή για τη σουλφαοναμίδη.

### **Μόσχου πριν από την έναρξη του μηρυκασμού**

Η προτεινόμενη ένδειξη ήταν: «Θεραπεία και μεταφύλαξη αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* ή *Mannheimia haemolytica*, και οξείας εντερίτιδας που προκαλείται από είδη *Salmonella*, και οξείας εντερίτιδας και αρθρίτιδας που προκαλούνται από *Escherichia coli* ή ψψαιμίας που οφείλεται στα ίδια είδη βακτηρίων που είναι ευαίσθητα στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.» Προς υποστήριξη της εν λόγω ένδειξης, ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική των συνδυασμών σουλφαδιαζίνης-τριμεθοπρίμης, μια αιτιολόγηση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και μια βιβλιογραφική ανασκόπηση για τα στοχευόμενα παθογόνα.

Δεν υποβλήθηκαν κλινικά δεδομένα για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού κατά των εν λόγω παθογόνων στην κλινική πρακτική. Υποβλήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση, ωστόσο λόγω των διαφορών στις δραστικές ουσίες, στις δόσεις ή/και στην οδό χορήγησης, κρίθηκε ότι η εν λόγω περίληψη ήταν περιορισμένης αξίας.

Τα στοιχεία αναφοράς παρασχέθηκαν από τους Roussel *et al.* (1991)<sup>4</sup>. Στο εν λόγω άρθρο ανασκόπησης περιγράφεται μια μελέτη από τους White *et al.* (1981)<sup>5</sup>, στο πλαίσιο της οποίας μια πειραματικά επαγόμενη σαλμονέλωση σε μόσχους αντιμετωπίστηκε με τριμεθοπρίμη (4 mg/kg) και σουλφαδιαζίνη (20 mg/kg) που χορηγήθηκαν είτε ενδομυϊκά είτε ενδοφλεβίως. Ωστόσο, πρόκειται για διαφορετικό σκεύασμα από το Adjusol, ενώ διαφέρουν επίσης η οδός χορήγησης και η δόση.

Τα δεδομένα ευαισθησίας που αντλήθηκαν από τα προγράμματα παρακολούθησης VetPath IV (έτη 2015 και 2016), από το Resarpath (από το 2015 έως το 2018) και από τη βιβλιογραφία (από το 1997 και από το 2009 έως το 2012) βρίσκονται σε συμφωνία μεταξύ τους. Σε ό,τι αφορά τα *E. coli*, *Salmonella enterica* ανεξαρτήτως είδους και *S. enterica Typhimurium* (n=5), αναφέρθηκε ευαισθησία της τάξης του 70%, 92% και 100% αντίστοιχα. Επιπλέον, για τα *M. haemolytica* και *P. multocida* υπολογίστηκαν τιμές MIC<sub>90</sub> ίσες με 0,5 και 0,25 µg/ml, αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τη θεωρητική ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής που διενήργησε ο ΚΑΚ (βλ. ανωτέρω γενικό σχόλιο), οι συνιστώμενες για μόσχους δόσεις των 12,5 mg σουλφαδιαζίνης και των 2,5 mg τριμεθοπρίμης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, κάθε 12 ώρες επί 4 έως 7 διαδοχικές ημέρες, επιτρέπουν τη θεραπεία στοχευόμενων βακτηρίων με τιμή MIC μικρότερη των 4,9 µg/ml για τη σουλφαδιαζίνη. Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα για την τριμεθοπρίμη. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, υπολογίστηκαν τιμές αποκοπής ίσες με 0,25, 0,5, 0,25 και 1 µg/ml για τα *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* και *E. coli* αντίστοιχα.

Ωστόσο, σε ό,τι αφορά τη *Salmonella*, θεωρήθηκε ότι η εν λόγω ένδειξη και δόση, που δεν έχουν τεκμηριωθεί επιστημονικά για ένα σκεύασμα τριμεθοπρίμης-σουλφαδιαζίνης σε πόσιμο νερό/γάλα για λοιμώξεις από *Salmonella* σε μόσχους, μπορεί να οδηγήσουν σε αποτυχία της θεραπείας και στη δημιουργία λανθανόντων φορέων, οι οποίοι αποτελούν περαιτέρω κίνδυνο για την υγεία των ζώων και τη δημόσια υγεία. Η θεραπεία και η μεταφύλαξη τίθενται υπό αμφισβήτηση για τις λοιμώξεις από είδη *Salmonella* σε ζώα παραγωγής τροφίμων. Η χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων για τη θεραπεία της κλινικής σαλμονέλλωσης είναι αμφιλεγόμενη για δύο βασικούς λόγους. Πρώτον, η θεραπεία είναι δυνητικά χρήσιμη μόνο στα πρώιμα στάδια της λοίμωξης, και εφόσον χρησιμοποιείται αντιμικροβιακός

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.

παράγοντας που έχει φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά τα οποία μπορούν να είναι αποτελεσματικά. Δεύτερον, η αντιμικροβιακή θεραπεία συνοδεύεται από τον κίνδυνο (ή τους κινδύνους) επαγωγής κατάστασης «φορέα» στα ζώα, καθώς και ενδυνάμωσης στελεχών ανθεκτικής *Salmonella*. Παρόμοια συμπεράσματα έχουν εξαχθεί σε ό,τι αφορά την αντιβιοτική αγωγή για τη μη τυφική *Salmonella* στον άνθρωπο. Με βάση αρκετές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, βρέθηκε ότι η αντιβιοτική αγωγή είχε ως αποτέλεσμα η ανακαλλιέργεια του ίδιου ορότυπου *Salmonella* έναν μήνα μετά τη θεραπεία να είναι σχεδόν δύο φορές πιθανότερη (RR 1,96, ΔΕ 95 %: 1,29 έως 2,98, 112 συμμετέχοντες, τρεις δοκιμές), αποτέλεσμα που ήταν στατιστικά σημαντικό<sup>6</sup>. Επίσης, η είσοδος ζώων που είναι μη κλινικοί φορείς της *Salmonella* στην τροφική αλυσίδα αποτελεί μείζονα παράγοντα ανησυχίας για τη δημόσια υγεία. Επιπλέον, όπως επισημαίνεται στο σημείωμα των CVMP/CHMP σχετικά με την κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)<sup>7</sup>, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι, γενικά, η από του στόματος αντιβιοτική αγωγή προκαλεί μεγαλύτερη μικροβιακή αντοχή σε σύγκριση με τη θεραπεία με ενέσιμα αντιβιοτικά (Zhang *et al.*, 2013<sup>8</sup> και Zhou *et al.*, 2020<sup>9</sup>).

Επιπροσθέτως, η αντοχή στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη περιγράφεται σαφώς σε είδη *Salmonella* (π.χ. γονίδια *sul1*, *sul2*, *dhfr1*) τα οποία μπορεί να υπάρχουν σε κινητά γενετικά στοιχεία, καθώς και σε πολυανθεκτικά ιντεγκρόνια (Randall *et al.*, 2004)<sup>10</sup>. Ως εκ τούτου, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ένδειξη για τα είδη *Salmonella* δεν μπορεί να αιτιολογηθεί.

Σε ό,τι αφορά τον χρόνο αναμονής, ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων σε μόσχους με το προϊόν Adjusol. Για την τεκμηρίωση του προτεινόμενου χρόνου αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς μόσχων, ο ΚΑΚ παρουσίασε δημοσιεύσεις σχετικά με τη μείωση των καταλοίπων σουλφοναμίδων και τριμεθοπρίμης στο εν λόγω στοχευόμενο είδος.

Οι πληροφορίες που παρουσιάστηκαν κρίθηκαν ανεπαρκείς για τον καθορισμό κατάλληλου χρόνου αναμονής για τους μόσχους. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι μόσχοι έχουν εγκριθεί ως στοχευόμενο είδος μόνο στη Γαλλία και στο Λουξεμβούργο, με χρόνο αναμονής 12 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς μόσχων και, ως εκ τούτου, δεν έχουν ληφθεί αποκλίνουσες αποφάσεις.

Λαμβάνοντας υπόψη το πλαίσιο των διαδικασιών παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34 και λαμβανομένου υπόψη ότι δεν υπήρξε ποτέ κάποια αναφορά στον ΚΑΚ σχετικά με υποψίες περί παραβίασης ενός ΑΟΚ από το Adjusol, και προκειμένου να διατηρηθεί η συνεχής διαθεσιμότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η διατήρηση του υφιστάμενου εγκεκριμένου χρόνου αναμονής των 12 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς μόσχων αναφορικά με το Adjusol, όταν χορηγείται στη δόση των 12,5 mg σουλφαδιαζίνης και των 2,5 mg τριμεθοπρίμης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, κάθε 12 ώρες επί 4 έως 7 διαδοχικές ημέρες, θα εξασφάλιζε επαρκώς την ασφάλεια των καταναλωτών.

### **Αμνοί πριν από την έναρξη του μηρυκασμού**

Δεν παρασχέθηκαν δεδομένα για τη στήριξη καμίας ένδειξης σε αμνούς. Παρόλα αυτά, στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34, μια ένδειξη μπορεί να διατηρηθεί βάσει καλώς τεκμηριωμένης χρήσης σε συνδυασμό με έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων που καταδεικνύουν κάποιον κίνδυνο, όπως νέες πληροφορίες φαρμακοεπαγρύπνησης σε σχέση με πιθανολογούμενη έλλειψη της αναμενόμενης αποτελεσματικότητας. Οι αμνοί έχουν εγκριθεί ως στοχευόμενο είδος στη Γαλλία εδώ και

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](#)

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.

δεκαετίες, με τις ίδιες ενδείξεις με τους μόσχους. Συνεπώς, μια προεκβολή των ενδείξεων από μόσχους θα μπορούσε να γίνει αποδεκτή για τους αμνούς.

Σε ό,τι αφορά τον χρόνο αναμονής, ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων σε μόσχους με το προϊόν Adjusol. Για την τεκμηρίωση του προτεινόμενου χρόνου αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς αμνών, ο ΚΑΚ παρουσίασε δημοσιεύσεις σχετικά με τη μείωση των καταλοίπων σουλφοναμίδων και τριμεθοπρίμης στο εν λόγω στοχευόμενο είδος.

Οι πληροφορίες που παρουσιάστηκαν κρίθηκαν ανεπαρκείς για τον καθορισμό κατάλληλου χρόνου αναμονής για τους αμνούς. Ωστόσο, βάσει των ίδιων παραμέτρων που ισχύουν για τους μόσχους, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η διατήρηση του υφιστάμενου εγκεκριμένου χρόνου αναμονής των 12 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς αμνών αναφορικά με το Adjusol, όταν χορηγείται στη δόση των 12,5 mg σουλφαδιαζίνης και των 2,5 mg τριμεθοπρίμης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, κάθε 12 ώρες επί 4 έως 7 διαδοχικές ημέρες, θα εξασφάλιζε επαρκώς την ασφάλεια των καταναλωτών.

### **Χοίροι**

Η προτεινόμενη ένδειξη ήταν: «Θεραπεία και μεταφύλαξη της πολυαρθρίτιδας που προκαλείται από *Streptococcus suis*, των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* ή *Actinobacillus pleuropneumoniae* και της οξείας εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.» Προς υποστήριξη της εν λόγω ένδειξης, ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική των συνδυασμών σουλφαδιαζίνης-τριμεθοπρίμης, μια αιτιολόγηση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και μια βιβλιογραφική ανασκόπηση για τα στοχευόμενα παθογόνα.

Δεν υποβλήθηκαν κλινικά δεδομένα για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού κατά των εν λόγω παθογόνων στην κλινική πρακτική. Υποβλήθηκε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, ωστόσο, παρότι έγινε αποδεκτό ότι ο συνδυασμός χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία των προτεινόμενων ενδείξεων, λόγω των διαφορών στις δραστικές ουσίες, στις δόσεις ή/και στην οδό χορήγησης, κρίθηκε ότι η εν λόγω περίληψη ήταν περιορισμένης αξίας και μπορούσε να θεωρηθεί υποστηρικτική μόνο.

Σύμφωνα με τη ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής που διενήργησε ο ΚΑΚ (βλ. ανωτέρω γενικό σχόλιο), οι συνιστώμενες για χοίρους δόσεις των 25 mg σουλφαδιαζίνης και των 5 mg τριμεθοπρίμης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, κάθε 12 ώρες επί 4 έως 7 διαδοχικές ημέρες, επιτρέπουν τη θεραπεία στοχευόμενων βακτηρίων με τιμή MIC μικρότερη των 4,6 µg/ml για τη σουλφαδιαζίνη και των 0,18 µg/ml για την τριμεθοπρίμη. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, υπολογίστηκαν τιμές αποκοπής ίσες με 4, 1 και 1 µg/ml για τα *S. suis*, *P. multocida* και *E. coli*, αντίστοιχα. Για τον *A. pleuropneumoniae*, αναφέρθηκε τιμή MIC<sub>90</sub> ίση με 0,25 µg/ml.

Επιπλέον, τα δεδομένα που αντλήθηκαν από τα προγράμματα VetPath IV, από το RESAPATH και από τη βιβλιογραφία αναφέρουν πολύ χαμηλή ευαισθησία για *E. coli*, ενώ για τα *P. multocida* και *S. suis* η ευαισθησία παραμένει υψηλή. Από την άλλη πλευρά, οι τριμεθοπρίμη/σουλφαδιαζίνη ταξινομούνται ως αντιμικροβιακοί παράγοντες κατηγορίας D και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, όπου αυτό είναι εφικτό. Αντιθέτως, στις εναλλακτικές επιλογές για τη θεραπεία της κολιβακιλλίωσης σε χοίρους περιλαμβάνονται οι αμινογλυκοσίδες (κατηγορία C), οι κινολόνες (κατηγορία B) και η κολιστίνη (κατηγορία A). Ως εκ τούτου, η CVMP θεώρησε αιτιολογημένη την αποδοχή της προτεινόμενης ένδειξης (ιδίως επειδή αφορά ειδικά το ευαίσθητο *E. coli* και δεδομένου ότι στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση» αναφέρεται ότι η βακτηριολογική δειγματοληψία και ο έλεγχος ευαισθησίας έχουν ιδιαίτερη σημασία για το *E. coli* λόγω αντοχής) και, συνεπώς, διατηρεί τη δυνατότητα χρήσης του συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαδιαζίνης ως θεραπείας πρώτης γραμμής για την κολιβακιλλίωση σε περιοχές/αγροκτήματα όπου το προφίλ ευαισθησίας του *E. coli* το επιτρέπει.



Σε ό,τι αφορά τον χρόνο αναμονής, ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων σε μύσχους με το προϊόν Adjusol. Για την τεκμηρίωση του προτεινόμενου χρόνου αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς χοίρων, ο ΚΑΚ παρουσίασε δημοσιεύσεις σχετικά με τη μείωση των καταλοίπων σουλφοναμίδων και τριμεθοπρίμης στο εν λόγω στοχευόμενο είδος.

Οι πληροφορίες που παρουσιάστηκαν κρίθηκαν ανεπαρκείς για τον καθορισμό κατάλληλου χρόνου αναμονής για τους χοίρους. Ωστόσο, βάσει των ίδιων παραμέτρων που ισχύουν για τους μύσχους, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η διατήρηση του υφιστάμενου εγκεκριμένου χρόνου αναμονής των 12 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς χοίρων αναφορικά με το Adjusol, όταν χορηγείται στη δόση των 25 mg σουλφαδιαζίνης και των 5 mg τριμεθοπρίμης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, κάθε 12 ώρες επί 4 έως 7 διαδοχικές ημέρες, θα εξασφάλιζε επαρκώς την ασφάλεια των καταναλωτών.

### **Κόνικλοι**

Η προτεινόμενη ένδειξη ήταν: «Θεραπεία και μεταφύλαξη των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* και της οξείας εντερίτιδας που προκαλείται από *Escherichia coli* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη. Θεραπεία της μαστίτιδας ή της δερματικής νόσου που προκαλούνται από *Staphylococcus aureus* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.» Προς υποστήριξη της εν λόγω ένδειξης, ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική των συνδυασμών σουλφαδιαζίνης-τριμεθοπρίμης, μια αιτιολόγηση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και μια βιβλιογραφική ανασκόπηση για τα στοχευόμενα παθογόνα.

Δεν υποβλήθηκαν κλινικά δεδομένα ή βιβλιογραφικές αναφορές για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού κατά των εν λόγω παθογόνων στην κλινική πρακτική.

Σύμφωνα με την ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής που διενήργησε ο ΚΑΚ (βλ. ανωτέρω γενικό σχόλιο), προσδιορίστηκε ότι η τιμή αποκοπής υποτίθεται ότι ήταν υψηλότερη από 1,8, ωστόσο, δεν υποβλήθηκαν τιμές αποκοπής αναφοράς για τα διάφορα παθογόνα και, ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατόν να συναχθούν συμπεράσματα.

Τα δεδομένα που αντλήθηκαν από το Resapath (από το 2015 έως το 2018) καταδεικνύουν πολύ σταθερή και υψηλή ευαισθησία στον συνδυασμό *P. multocida* (πάνω από 91%).

Σε ό,τι αφορά το *E. coli*, το 2018 αναφέρθηκε πολύ χαμηλή ευαισθησία της τάξης του 34 %. Ωστόσο, οι τριμεθοπρίμη/σουλφαδιαζίνη ταξινομούνται ως αντιμικροβιακοί παράγοντες κατηγορίας D και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, όπου αυτό είναι εφικτό. Αντιθέτως, εναλλακτικές επιλογές για τη θεραπεία της κολιβακιλλίωσης σε κόνικλους περιλαμβάνουν τις αμινογλυκοσίδες (κατηγορία C), τις κινολόνες (κατηγορία B) και την κολιστίνη (κατηγορία A). Βάσει αυτών, η CVMP θεώρησε αιτιολογημένη την αποδοχή της προτεινόμενης ένδειξης (ιδίως επειδή αφορά ειδικά το ευαίσθητο *E. coli* και δεδομένου ότι στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση» αναφέρεται ότι η βακτηριολογική δειγματοληψία και ο έλεγχος ευαισθησίας έχουν ιδιαίτερη σημασία για το *E. coli* λόγω αντοχής) και, συνεπώς, διατηρεί τη δυνατότητα χρήσης του συνδυασμού τριμεθοπρίμης/σουλφαδιαζίνης ως θεραπείας πρώτης γραμμής για την κολιβακιλλίωση σε περιοχές/αγροκτήματα όπου το προφίλ ευαισθησίας του *E. coli* το επιτρέπει.

Ο *S. aureus* έχει παρουσιάσει βελτίωση της ευαισθησίας, από 50% το 2010 σε 72% το 2018. Ωστόσο, ο ισχυρισμός του ΚΑΚ για τη θεραπεία του *S. aureus* δεν κρίθηκε αποδεκτός, καθώς το σκεύασμα του προϊόντος (προϊόν που αναμειγνύεται με πόσιμο νερό) καθιστά εφικτή την αξίωση για θεραπεία και μεταφύλαξη μόνο σε περίπτωση ζώων εκτροφής, σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP για

την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αντιμικροβιακές ουσίες (EMA/CVMP/627/2001-Αναθ.1)<sup>11</sup>.

Παρά την έλλειψη δεδομένων που να αιτιολογούν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος στις προτεινόμενες ενδείξεις, η CVMP έκρινε ότι στο πλαίσιο της παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34, μια ένδειξη μπορεί να διατηρηθεί βάσει καλώς τεκμηριωμένης χρήσης σε συνδυασμό με έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων που καταδεικνύουν κάποιον κίνδυνο, όπως νέες πληροφορίες φαρμακοεπαγρύπνησης σε σχέση με πιθανολογούμενη έλλειψη της αναμενόμενης αποτελεσματικότητας. Οι κόνικλοι έχουν εγκριθεί ως στοχευόμενο είδος στη Γαλλία εδώ και δεκαετίες για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια τα οποία είναι ευαίσθητα στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη και, προκειμένου να διατηρηθεί η διαθεσιμότητα του Adjusol για τη θεραπεία σημαντικών νόσων σε αυτά τα είδη ήσσονος σημασίας, εξήχθη το συμπέρασμα ότι οι ενδείξεις για τους κόνικλους, μόνο για λοιμώξεις που προκαλούνται από *P. multocida* και *E. coli*, θα μπορούσαν να γίνουν αποδεκτές με βάση τα δεδομένα ευαισθησίας.

Σε ό,τι αφορά τον χρόνο αναμονής, ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων σε κόνικλους με το προϊόν Adjusol. Για την τεκμηρίωση του προτεινόμενου χρόνου αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς κόνικλων, ο ΚΑΚ παρουσίασε δημοσιεύσεις σχετικά με τη μείωση των καταλοίπων σουλφοναμίδων και τριμεθοπρίμης στο εν λόγω στοχευόμενο είδος.

Οι πληροφορίες που παρουσιάστηκαν κρίθηκαν ανεπαρκείς για τον καθορισμό κατάλληλου χρόνου αναμονής για τους κόνικλους. Ωστόσο, βάσει των ίδιων παραμέτρων που ισχύουν για τους μόσχους, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η διατήρηση του υφιστάμενου εγκεκριμένου χρόνου αναμονής των 12 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς κόνικλων με το Adjusol, όταν χορηγείται στη δόση των 25 mg σουλφαδιαζίνης και των 5 mg τριμεθοπρίμης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, κάθε 12 ώρες επί 4 έως 7 διαδοχικές ημέρες, θα εξασφάλιζε επαρκώς την ασφάλεια των καταναλωτών.

### **Ορνίθια**

Η προτεινόμενη ένδειξη ήταν: «Θεραπεία και μεταφύλαξη των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida*, της λοιμώδους ρινίτιδας που προκαλείται από *Avibacterium paragallinarum* και των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Escherichia coli* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη. Θεραπεία της αρθρίτιδας ή της σηψαιμίας που προκαλούνται από *Staphylococcus aureus* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.» Προς υποστήριξη της εν λόγω ένδειξης, ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική των συνδυασμών σουλφαδιαζίνης-τριμεθοπρίμης, μια αιτιολόγηση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και μια βιβλιογραφική ανασκόπηση για τα στοχευόμενα παθογόνα.

Σύμφωνα με τη ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής που διενήργησε ο ΚΑΚ (βλ. ανωτέρω γενικό σχόλιο), οι συνιστώμενες για ορνίθια δόσεις των 25 mg σουλφαδιαζίνης και των 5 mg τριμεθοπρίμης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, επί 4 έως 7 διαδοχικές ημέρες, επιτρέπουν τη θεραπεία στοχευόμενων βακτηρίων με τιμή MIC μικρότερη ή ίση με 1,8 μg/ml για τη σουλφαδιαζίνη και 0,04 μg/ml για την τριμεθοπρίμη.

Για το *E. coli* υπολογίστηκε τιμή αποκοπής ίση με 1 μg/ml. Το πρόσφατο ποσοστό ευαισθησίας του *E. coli* στο συνδυασμό είναι αρκετά καλό (80%) και παραμένει σταθερό με την πάροδο του χρόνου.

Σε ό,τι αφορά τον *Staphylococcus aureus*, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σουλφαδιαζίνης-τριμεθοπρίμης διερευνήθηκε σε ένα πειραματικό μοντέλο επαγόμενης αρθρίτιδας σε

---

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

κρεοπαραγωγά ορνίθια από τους Mosleh *et al* (2016)<sup>12</sup>, και καταδείχθηκε ότι ο σταθερός συνδυασμός, ο οποίος χορηγείται επί 5 ημέρες σε ελαφρώς χαμηλότερη δόση, είναι αποτελεσματικός για τη θεραπεία λοίμωξης από *S. aureus*. Επιπλέον, ο *S. aureus* είναι και παραμένει πολύ ευαίσθητος στον συνδυασμό σύμφωνα με τα δεδομένα των προγραμμάτων Resarpath. Ωστόσο, ο ισχυρισμός του ΚΑΚ για τη θεραπεία του *S. aureus* δεν κρίθηκε αποδεκτός, καθώς το σκεύασμα του προϊόντος (προϊόν που αναμειγνύεται με πόσιμο νερό) καθιστά εφικτή την αξίωση για θεραπεία και μεταφύλαξη μόνο σε περίπτωση ζώων εκτροφής, σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αντιμικροβιακές ουσίες (EMA/CVMP/627/2001-Αναθ.1)<sup>11</sup>.

Προς υποστήριξη της ένδειξης για τον *A. paragallinarum* υποβλήθηκε μόνο μία βιβλιογραφική αναφορά από τις ΗΠΑ (Crispo *et al.*, 2019)<sup>13</sup>, ενώ δεν υποβλήθηκαν άλλα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένης της απουσίας δεδομένων ευαισθησίας από τα προγράμματα Resarpath. Οι πληροφορίες αυτές κρίθηκαν ανεπαρκείς για την αποδοχή της ένδειξης.

Σε ό,τι αφορά την *Pasteurella multocida*, υποβλήθηκε μια κλινική επιτόπια μελέτη των White *et al.* (1983)<sup>14</sup>, η οποία συμπεριλήφθηκε στον αρχικό φάκελο χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, ωστόσο η εν λόγω μελέτη θεωρήθηκε περιορισμένης αξίας. Καμία από τις βιβλιογραφικές αναφορές που υποβλήθηκαν δεν τεκμηρίωσε τη χρήση του συνδυασμού σουλφαδιαζίνης-τριμεθοπρίμης στην προτεινόμενη δόση σε ορνίθια. Ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε δεδομένα ευαισθησίας. Κατά συνέπεια, τα εν λόγω δεδομένα θεωρήθηκαν ανεπαρκή για την υποστήριξη της ένδειξης.

Σε ό,τι αφορά τον χρόνο αναμονής, ο ΚΑΚ υπέβαλε μια αποκλειστική μελέτη καταλοίπων σε κρεοπαραγωγά ορνίθια, η οποία διεξήχθη πριν από τον καθορισμό των οριστικών τιμών ΑΟΚ για την τριμεθοπρίμη, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) του ΟΟΣΑ. Σε κρεοπαραγωγά ορνίθια χορηγήθηκε θεραπεία με Adjusol tmp sulfa liquide *ad libitum* κατά τη διάρκεια 5 ημερών με μέση πραγματική δόση σουλφαδιαζίνης 43,9 ± 12,0 mg/kg/ημέρα και τριμεθοπρίμης 8,6 ± 2,3 mg/kg/ημέρα.

Ο αριθμός των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη (35) και ο χρόνος συλλογής των δειγμάτων κρίθηκαν επαρκείς για την αξιολόγηση των δεδομένων. Θεωρήθηκε ότι η λαμβανόμενη δόση ήταν ενδεικτική της φυσιολογικής χορήγησης του προϊόντος και σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα σε Ελλάδα και Πορτογαλία.

Σε ό,τι αφορά τη σουλφαδιαζίνη, η στατιστική μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση του δέρματος, από την οποία προκύπτει χρόνος αναμονής 9 ημερών, χωρίς ωστόσο να πληρούται το κριτήριο της γραμμικότητας. Για τους υπόλοιπους ιστούς, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η στατιστική μέθοδος, καθώς στην πλειονότητά τους οι συγκεντρώσεις κατά τον χρόνο σφαγής βρέθηκαν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (LOQ) στους διάφορους ιστούς των υπό μελέτη ζώων. Ως εκ τούτου, για τον υπολογισμό του χρόνου αναμονής πρέπει να χρησιμοποιηθεί η εναλλακτική μέθοδος. Στην περίπτωση αυτή, την ημέρα 10, το σύνολο των καταλοίπων σε όλους τους ιστούς βρίσκεται κάτω από το ΑΟΚ για τη σουλφαδιαζίνη και μετά την προσθήκη χρονικού διαστήματος ασφαλείας της τάξης του 20%, ο χρόνος αναμονής των 12 ημερών για τη σουλφαδιαζίνη θα μπορούσε να θεωρηθεί επαρκής.

Σε ό,τι αφορά την τριμεθοπρίμη, επειδή το LOQ για την τριμεθοπρίμη είναι ίδιο με το ΑΟΚ (50 µg/kg), η συμπεριφορά των καταλοίπων τριμεθοπρίμης δεν είναι γνωστή και, ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός του χρόνου αναμονής.

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.

Εντοπίστηκε ωστόσο ένας σημαντικός περιορισμός σχετικά με τις πληροφορίες για τη σταθερότητα των δραστικών ουσιών σε συνθήκες κατάψυξης. Δεν παρέχεται σταθερότητα της τριμεθοπρίμης σε κατεψυγμένους ιστούς. Η σουλφαδιαζίνη φαίνεται ότι δεν παραμένει σταθερή σε κατεψυγμένους νεφρικούς ιστούς (πράγματι, οι συγκεντρώσεις καταλοίπων είναι χαμηλότερες από το LOQ ακόμη και αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας). Ο ΚΑΚ δεν παρείχε κάποια εξήγηση για τη συγκεκριμένη παρατήρηση. Ως εκ τούτου, η μείωση της σουλφαδιαζίνης στους νεφρούς κρίνεται άγνωστη από τη συγκεκριμένη μελέτη. Επίσης, δεν παρασχέθηκαν πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο φύλαξης των δειγμάτων καταλοίπων στους ιστούς σε θερμοκρασία  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Λόγω των περιορισμών αυτών δεν είναι εφικτή η εξαγωγή συμπερασμάτων από την υποβληθείσα μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ υπέβαλε υποστηρικτική τεκμηρίωση σχετικά με τη μείωση των καταλοίπων σουλφοναμίδων και τριμεθοπρίμης στο συγκεκριμένο είδος ζώου. Τα έγγραφα αυτά περιελάμβαναν διαφορετικές παραπομπές σχετικά με τα κατάλοιπα εντός της συνοπτικής έκθεσης της τριμεθοπρίμης<sup>15</sup> και βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με τα κατάλοιπα σουλφοναμίδων και τριμεθοπρίμης.

Λαμβανόμενα υπόψη μεμονωμένα, τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν κρίθηκαν ανεπαρκή για τον καθορισμό κατάλληλου χρόνου αναμονής για τα ορνίθια. Ωστόσο, εξετάζοντας τα συνολικά δεδομένα που υποβλήθηκαν και λαμβανομένου επίσης υπόψη του πλαισίου των διαδικασιών παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η διατήρηση του υφιστάμενου εγκεκριμένου χρόνου αναμονής των 12 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς ορνιθίων με το Adjusol, όταν χορηγείται στη δόση των 25 mg σουλφαδιαζίνης και των 5 mg τριμεθοπρίμης ανά χιλιόγραμμα σωματικού βάρους, επί 4 έως 7 διαδοχικές ημέρες, θα εξασφάλιζε επαρκώς την ασφάλεια των καταναλωτών.

### 3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

#### Εισαγωγή

Η εν λόγω αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου διενεργείται στο πλαίσιο του άρθρου 34 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, με σκοπό την εναρμόνιση εντός της ΕΕ των όρων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Adjusol tmp sulfa liquide και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του. Η παραπομπή οδηγεί σε πλήρη εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος. Η εν λόγω εκτίμηση επικεντρώνεται σε ζητήματα σχετικά με την εναρμόνιση, τα οποία μπορούν να μεταβάλουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου.

Το Adjusol είναι ένα διάλυμα για χρήση στο πόσιμο νερό/γάλα το οποίο περιέχει 83,35 mg/ml σουλφαδιαζίνης και 16,65 mg/ml τριμεθοπρίμης ως δραστικές ουσίες. Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια τα οποία είναι ευαίσθητα στον συνδυασμό σουλφαδιαζίνης-τριμεθοπρίμης.

#### Αξιολόγηση οφέλους

Βάσει των υποβληθέντων δεδομένων για το Adjusol μπορούν να τεκμηριωθούν οι ακόλουθες ενδείξεις:

Μόσχοι και αμνοί πριν από την έναρξη του μηρυκασμού:

Θεραπεία και μεταφύλαξη των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* ή *Mannheimia haemolytica* και λοιμώξεων που προκαλούνται από *Escherichia coli* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία νόσου στην ομάδα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

Χοίροι:

---

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

Θεραπεία και μεταφύλαξη των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* ή *Actinobacillus pleuropneumoniae* και λοιμώξεων που προκαλούνται από *Streptococcus suis* ή *Escherichia coli* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία νόσου στην ομάδα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

**Κόνικλοι:**

Θεραπεία και μεταφύλαξη των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* και της κολιβακιλλώσεως που προκαλείται από *Escherichia coli* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία νόσου στην ομάδα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

**Ορνίθια:**

Θεραπεία και μεταφύλαξη της κολιβακιλλώσεως που προκαλείται από *Escherichia coli* με ευαισθησία στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία νόσου στο σμήνος πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

Προς υποστήριξη των εν λόγω ενδείξεων, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλε έναν συνδυασμό δεδομένων ευαισθησίας *in vitro*, δεδομένων φαρμακοκινητικής, μιας προσέγγισης μοντελοποίησης φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD), καθώς και αιτιολογήσεις από την επιστημονική βιβλιογραφία, περιλαμβανομένων των δεδομένων αποτελεσματικότητας με τον προτεινόμενο σταθερό συνδυασμό ή με άλλους συνδυασμούς που συνδυάζουν την τριμεθοπρίμη με μια σουλφοναμίδη.

Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα τεκμηριώθηκε για κάθε στοχευόμενο βακτηριακό είδος, μέσω ενός συνδυασμού φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής προσέγγισης, επικαιροποιημένων τιμών MIC όποτε αυτές υπήρξαν διαθέσιμες και αναφερόμενων στη βιβλιογραφία δεδομένων αποτελεσματικότητας, προς υποστήριξη του προτεινόμενου δοσολογικού σχήματος.

### **Αξιολόγηση κινδύνου**

Επειδή τα δοσολογικά σχήματα που συνιστώνται δεν έχουν αυξηθεί και οι ενδείξεις δεν έχουν επεκταθεί σε σχέση με εκείνες που έχουν ήδη εγκριθεί, δεν προέκυψαν νέα ζητήματα από την αξιολόγηση της ασφάλειας των στοχευόμενων ειδών ζώων, του κινδύνου για το περιβάλλον και της ασφάλειας του χρήστη.

Οι εναρμονισμένες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που προτείνονται στις πληροφορίες προϊόντος θεωρούνται επαρκείς για τη διασφάλιση της ασφάλειας των στοχευόμενων ζώων και των χρηστών του προϊόντος. Η πληροφορία σχετικά με την εμμένουσα παραμονή της τριμεθοπρίμης στο έδαφος έχει προστεθεί στις πληροφορίες προϊόντος.

Υποβλήθηκε μία μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων σε ορνίθια, η οποία ήταν ασαφής ως προς την αξιοπιστία των δεδομένων και την επικύρωση και, κατ' επέκταση, του αποτελέσματος. Για την αιτιολόγηση των προτεινόμενων χρόνων αναμονής για όλα τα στοχευόμενα είδη, ο ΚΑΚ υπέβαλε επίσης βιβλιογραφικές αναφορές. Βάσει της αξιολόγησης των συνολικών διαθέσιμων πληροφοριών, η διατήρηση των καθιερωμένων χρόνων αναμονής για όλα τα στοχευόμενα είδη κρίθηκε ασφαλής για τους καταναλωτές.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση όσον αφορά την αντοχή στον συνδυασμό τριμεθοπρίμης/σουλφοναμίδων. Οι προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα έχουν συμπληρωθεί στις πληροφορίες προϊόντος προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι ισχύουσες συστάσεις σχετικά με τη συνετή και ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών. Οι πληροφορίες σχετικά με τις

φαρμακοδυναμικές ιδιότητες επικαιροποιήθηκαν με τα παρατηρούμενα ποσοστά ευαισθησίας για το *E. coli* σε κάθε στοχευόμενο είδος ζώου.

### **Μέτρα διαχείρισης ή άμβλυνσης του κινδύνου**

Οι εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος για το Adjusol περιέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες ώστε να διασφαλίζεται η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του προϊόντος στα στοχευόμενα είδη ζώων.

Το Adjusol περιλαμβάνει προειδοποιήσεις σχετικά με τη συνετή χρήση των αντιμικροβιακών ουσιών σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP σχετικά με την ΠΧΠ των αντιμικροβιακών παραγόντων (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>16</sup>.

Συνιστάται στους χρήστες να λαμβάνουν τις ενδεδειγμένες προφυλάξεις κατά τον χειρισμό του προϊόντος προκειμένου να αποφύγουν την έκθεση σε αυτό.

Οι χρόνοι αναμονής επανεξετάστηκαν μετά από αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την απομάκρυνση καταλοίπων προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών.

### **Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου**

Το Adjusol έχει γίνει αποδεκτό για τις προαναφερόμενες ενδείξεις σε μόσχους και αμνούς πριν από την έναρξη του μηρυκασμού, σε χοίρους, σε κονίκλους και σε ορνίθια. Η κατάσταση αντοχής για τα στοχευόμενα παθογόνα θεωρείται ευνοϊκή.

Εκτός από αυτές που αφορούν τη χρήση σε ζώα που πάσχουν από σοβαρή ηπατική ή νεφρική νόσο, ολιγουρία ή ανουρία, οι ενδείξεις που υπάρχουν σχετικά με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελάχιστες.

Οι κίνδυνοι για τους χρήστες θεωρήθηκαν χαμηλοί, ενώ επαρκείς πληροφορίες περιλαμβάνονται στις πληροφορίες προϊόντος για τη διασφάλιση της ασφάλειας του χρήστη.

Ορίσθηκαν ικανοποιητικοί χρόνοι αναμονής ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια των καταναλωτών.

Έχοντας εξετάσει τους λόγους της παραπομπής και τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τον ΚΑΚ, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

## **Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Εκτιμώντας ότι

- η CVMP έκρινε ότι σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η CVMP ανασκόπησε την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας και έλαβε υπόψη όλα τα συνολικά δεδομένα που υποβλήθηκαν

η CVMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για το Adjusol tmp sulfa liquide και για τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, όπως αναφέρεται στο Παράρτημα I. Οι σχετικές περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα II.

---

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

## **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης**

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(Επινοηθείσα ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει:

### Δραστικό(ά) συστατικό(ά):

Sulfadiazine 83,35 mg

Trimethoprim 16,65 mg

Βλ. τον πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό / γάλα.

Ανοιχτό κίτρινο διάλυμα, ελαφρώς ιξώδες.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 4.1 Είδη ζώων

Μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), χοίροι, κόνικλοι και ορνίθια.

### 4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού)

Θεραπεία και μεταφυλαξία των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* ή *Mannheimia haemolytica* και λοιμώξεις που προκαλούνται από *Escherichia coli* ευαίσθητα στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία της νόσου στο κοπάδι πρέπει να αποδειχθεί πριν από τη χρήση του προϊόντος.

#### Χοίροι

Θεραπεία και μεταφυλαξία των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* ή *Actinobacillus pleuropneumoniae* και λοιμώξεις που προκαλούνται από *Streptococcus suis* ή *Escherichia coli* ευαίσθητες στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία της νόσου στη μονάδα πρέπει να αποδειχθεί πριν από τη χρήση του προϊόντος.

#### Κόνικλοι

Θεραπεία και μεταφυλαξία των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* και κολιβακίλλωση που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητα στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία της νόσου στην μονάδα πρέπει να αποδειχθεί πριν από τη χρήση του προϊόντος.

## Ορνίθια

Θεραπεία και μεταφυλαξία της κολιβακίλλωσης που προκαλείται από το *Escherichia coli* ευαίσθητο στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία της νόσου στη μονάδα πρέπει να αποδειχθεί πριν από τη χρήση του προϊόντος.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μην το χρησιμοποιείτε σε ζώα που πάσχουν από σοβαρή ηπατική ή νεφρική νόσο, ολιγουρία ή ανουρία.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου**

Τα σοβαρά άρρωστα ζώα μπορεί να έχουν μειωμένη όρεξη και κατανάλωση νερού. Εάν είναι απαραίτητο, η συγκέντρωση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο πόσιμο νερό πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διασφαλίζεται ότι καταναλώνεται η συνιστώμενη δοσολογία.

Χοίροι, μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού) και κόνικλοι: Η λήψη φαρμάκων από ζώα μπορεί να μεταβληθεί ως συνέπεια της ασθένειας. Σε περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης νερού, τα ζώα πρέπει να αντιμετωπίζονται παρεντερικά με ένα κατάλληλο ενέσιμο προϊόν που συνταγογραφείται από τον κτηνίατρο.

### **4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Λόγω της πιθανής μεταβλητότητας (χρόνος, γεωγραφική τοποθεσία) στην ευαισθησία των βακτηρίων για σουλφοναμίδες με ενισχυμένη δράση, η εμφάνιση αντοχής των βακτηρίων μπορεί να διαφέρει από χώρα σε χώρα και ακόμη και από κτηνοτροφική μονάδα σε κτηνοτροφική μονάδα, και επομένως συνιστάται η βακτηριολογική δειγματοληψία και η δοκιμή ευαισθησίας. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό για λοιμώξεις από *E.coli* όπου παρατηρούνται υψηλά ποσοστά αντοχής (βλ. Παράγραφο 5.1).

Η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται σε δοκιμή ευαισθησίας βακτηρίων που έχουν απομονωθεί από το ζώο. Εάν δεν είναι δυνατόν, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (περιφερειακές, επίπεδο μονάδας) επιδημιολογικές πολιτικές σχετικά με την ευαισθησία των βακτηρίων στόχων.

Η χρήση του προϊόντος που αποκλίνει από τις οδηγίες που δίνονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) μπορεί να αυξήσει τον επιπολασμό βακτηρίων ανθεκτικών στη σουλφαδιαζίνη και την τριμεθοπρίμη και μπορεί επίσης να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συνδυασμών τριμεθοπρίμης με άλλες σουλφοναμίδες λόγω της πιθανότητας διασταυρούμενης αντοχής.

Οι επίσημες, εθνικές και περιφερειακές αντιμικροβιακές πολιτικές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χρήση του προϊόντος.

Για να αποφευχθεί η επιδείνωση των νεφρών λόγω κρυσταλλουρίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διασφαλιστεί ότι το ζώο λαμβάνει επαρκή ποσότητα πόσιμου νερού.

#### Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Αυτό το προϊόν περιέχει σουλφαδιαζίνη, τριμεθοπρίμη και μακρογόλη, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις σε ορισμένα άτομα. Η υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες μπορεί να οδηγήσει σε διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλα αντιβιοτικά. Οι αλλεργικές αντιδράσεις σε αυτές τις ουσίες μπορεί περιστασιακά να είναι σοβαρές.

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία (αλλεργία) στις σουλφοναμίδες, την τριμεθοπρίμη ή τη μακρογόλη πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του δέρματος ή των οφθαλμών. Κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση φαρμακευτικού πόσιμου νερού, η επαφή με το δέρμα και τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να φοράτε ατομικό προστατευτικό εξοπλισμό που αποτελείται από αδιάβροχα γάντια και γυαλιά ασφαλείας κατά το χειρισμό του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με τα μάτια ή το δέρμα, πλένετε την εκτεθειμένη περιοχή με άφθονο νερό και εάν εμφανιστεί δερματικό εξάνθημα, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα

Πλένετε τα χέρια μετά τη χρήση.

Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να είναι επιβλαβές σε περίπτωση κατάποσης. Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών χρήσης ή την ετικέτα.

#### **4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)**

Μειωμένη πρόσληψη νερού έχει αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις στα ορνίθια.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών).

#### **4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία**

Από τις εργαστηριακές μελέτες σε μύες και κονίκλους διαπιστώθηκαν ενδείξεις τερατογένεσης και εμβρυοτοξικότητας.

Να μην χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας ή κατά την ωοτοκία.

#### **4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Να μη χορηγείτε ταυτόχρονα με κοκκιδιοστατικά ή κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σουλφοναμίδες.

Να μη συνδυάζεται με ουσίες PABA (παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ).

Οι σουλφοναμίδες ενισχύουν τη δράση των αντιπηκτικών.

#### **4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Οδός χορήγησης:

Για χρήση από το στόμα με πόσιμο νερό/υποκατάστατο γάλακτος.

Δοσολογία χορήγησης:

Μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού)

12,5 mg σουλφαδιαζίνης και 2,5 mg τριμεθοπρίμης ανά kg σωματικού βάρους (που αντιστοιχεί σε 1,5 mL διαλύματος ανά 10 kg σωματικού βάρους), κάθε 12 ώρες για 4 έως 7 συνεχόμενες ημέρες, για ανάμιξη με το υποκατάστατο γάλακτος (κατά την προσθήκη του νερού).

#### Χοίροι και κόνικλοι

25 mg σουλφαδιαζίνης και 5 mg τριμεθοπρίμης ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα (που αντιστοιχεί σε 3 mL διαλύματος ανά 10 kg σωματικού βάρους ανά ημέρα αδιάκοπα), για 4 έως 7 συνεχόμενες ημέρες, για αραίωση σε πόσιμο νερό.

#### Ορνίθια

25 mg σουλφαδιαζίνης και 5 mg τριμεθοπρίμης ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα (που αντιστοιχεί σε 0,3 mL διαλύματος ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα αδιάκοπα), για 4 έως 7 συνεχόμενες ημέρες, για αραίωση σε πόσιμο νερό.

#### Οδηγίες για την προετοιμασία πόσιμων φαρμακευτικών διαλυμάτων:

Για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία, το σωματικό βάρος πρέπει να υπολογίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα για να αποφευχθεί η υποδοσία. Η πρόσληψη φαρμακευτικού πόσιμου νερού εξαρτάται από τη φυσιολογική και κλινική κατάσταση των ζώων. Προκειμένου να επιτευχθεί η σωστή δοσολογία, η συγκέντρωση της σουλφαδιαζίνης και της τριμεθοπρίμης πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα.

Η δοσολογία του προϊόντος που πρέπει να ενσωματωθεί πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{Δοσολογία (mg προϊόντος ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα)} \times \text{Μ.Ο. σωματικού βάρους (kg) των ζώων υπό θεραπεία}}{\text{Μ.Ο. ημερήσιας κατανάλωσης νερού (litre) ανά ζώο ανά ημέρα}} = \text{___ mg προϊόντος ανά λίτρο πόσιμου νερού/γάλακτος}$$

Το φαρμακευτικό πόσιμο νερό πρέπει να είναι η μόνη πηγή πόσιμου νερού για τη διάρκεια της θεραπείας. Κάθε φαρμακευτικό πόσιμο νερό που δεν καταναλώνεται εντός 24 ωρών πρέπει να απορρίπτεται.

#### **4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα**

Η υπερδοσολογία με σουλφοναμίδες προκαλεί νεφρική τοξικότητα. Σε αυτήν την περίπτωση, η χρήση του προϊόντος πρέπει να διακοπεί.

#### **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής**

Μόσχοι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Αμνοί:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Κόνικλοι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Ορνίθια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Αυγά: Δεν επιτρέπεται η χρήση σε πτηνά τα οποία παράγουν ή πρόκειται να παράξουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντι-μολυσματικά για συστηματική χρήση.  
Κωδικός ATCvet : QJ01EW10.

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η τριμεθοπρίμη και η σουλφαδιαζίνη έχουν ένα ευρύ φάσμα δραστηριότητας έναντι θετικών κατά gram και αρνητικών κατά gram βακτηρίων συμπεριλαμβανομένων των *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* και *E. coli in vitro*. Οι σουλφοναμίδες εμποδίζουν τη μετατροπή του παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος σε διυδροφολικό οξύ. Η επίδρασή τους είναι βακτηριοστατική.

Η τριμεθοπρίμη αναστέλλει την αναγωγή διυδροφολικού οξέος, η οποία μετατρέπει το διυδροφολικό σε τετραϋδροφολικό οξύ.

Το αποτέλεσμα της τριμεθοπρίμης σε συνδυασμό με τις σουλφοναμίδες είναι βακτηριοκτόνο. Οι σουλφοναμίδες και η τριμεθοπρίμη προκαλούν έτσι μια διαδοχική απόφραξη δύο ενζύμων που παίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των βακτηρίων. Η επίδρασή τους είναι συνεργιστική και εξαρτάται από το χρόνο.

Η βακτηριακή αντοχή στην τριμεθοπρίμη και στις σουλφοναμίδες μπορεί να μεσολαβηθεί μέσω 5 κύριων μηχανισμών: (1) αλλαγές στο φράγμα διαπερατότητας και/ή αντλίες εκροής, (2) φυσικά μη ευαίσθητα ένζυμα στόχος, (3) αλλαγές στα ένζυμα στόχος, (4) μεταλλαγή ή ανασυνδυαστικές αλλαγές στα ένζυμα στόχος, και (5) απέκτησαν αντοχή από ανθεκτικά στα φάρμακα ένζυμα στόχος.

Παρακάτω παρουσιάζεται μια περίληψη των διαθέσιμων δεδομένων ευαισθησίας του *E. coli* από το Vetpath IV (έτη 2015 και 2016) και από την έκθεση του προγράμματος Resapath 2019.

Τα δεδομένα ευαισθησίας που παρουσιάστηκαν έδειξαν υψηλά επίπεδα αντοχής μεταξύ *E. coli* που απομονώθηκαν από χοίρους (39% ταξινομήθηκαν ως ευαίσθητα στα δεδομένα VetPath IV - n = 333 - και 51% στα δεδομένα Resapath - n = 1834).

Για τους μόσχους, τα δεδομένα του VetPath IV (n = 230) έδειξαν ευαισθησία 70%, ενώ στο πρόγραμμα Resapath για μόσχους (πριν την έναρξη του μηρυκασμού) (n = 4148) και αμνούς (n = 334), το ποσοστό ευαισθησίας ήταν 60% και 61%, αντίστοιχα. Αυτή η παρατήρηση έχει ήδη εξηγηθεί με την ύπαρξη ενός ανθεκτικού πληθυσμού που τονίζεται από μια διτροπική κατανομή.

Για το *E. coli* από κονίκλους, σύμφωνα με στοιχεία που ελήφθησαν από το πρόγραμμα Resapath, το ποσοστό ευαισθησίας ήταν μόνο 34% (n = 227).

Για τα ορνίθια και τις γαλοπούλες, τα δεδομένα που ελήφθησαν από το πρόγραμμα VetPath IV (n = 65) έδειξαν ευαισθησία του *E. Coli* 83%.

### 5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σουλφαδιαζίνης και της τριμεθοπρίμης εξαρτώνται από τα είδη. Με συνεχή χορήγηση στο πόσιμο νερό, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται σε περίπου 2 ημέρες.

Συνολικά, η σουλφαδιαζίνη έχει σχεδόν πλήρη και ταχεία απορρόφηση από το στόμα με πολύ επίμονα ποσοστά πλάσματος και βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος που κυμαίνεται μεταξύ 80 και 90%, εκτός από τους κονίκλους (29%). Η δέσμευσή του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 28 και 80%,

ανάλογα με το είδος (28% χοίροι, 49% μόσχοι, 80% ορνίθια). Παρουσιάζει μια ευρεία κατανομή στους περισσότερους ιστούς και όργανα σε όλα τα είδη. Η σουλφαδιαζίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα.

Η τριμεθοπρίμη απορροφάται ταχέως και καλά μετά την από του στόματος χορήγηση με βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος που κυμαίνεται από 80 έως 90%. Περίπου το 30% έως 60% της τριμεθοπρίμης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, σε ποσοστά που ποικίλλουν ανάλογα με το είδος (49% χοίροι, 57% μόσχοι, 77% ορνίθια) και παρουσιάζει ευρεία κατανομή στους περισσότερους ιστούς και όργανα σε όλα τα είδη. Οι συγκεντρώσεις ιστών, ειδικά στους πνεύμονες, το ήπαρ και τους νεφρούς είναι συχνά υψηλότερες από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η τριμεθοπρίμη πιθανώς μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Το ποσοστό απομάκρυνσης της τριμεθοπρίμης είναι γενικά ταχύτερο από αυτό της σουλφαδιαζίνης σε όλα τα είδη.

### **Περιβαλλοντικές ιδιότητες**

Η τριμεθοπρίμη είναι ανθεκτική στα εδάφη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Macrogol 200  
Sodium hydroxide (for pH adjustment)  
Purified water

### **6.2 Κύριες ασυμβατότητες**

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 2 χρόνια.  
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: χρησιμοποιήστε αμέσως.  
Διάρκεια ζωής μετά την αραιώση σε πόσιμο νερό σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες.  
Διάρκεια ζωής μετά την αραιώση του στο γάλα σύμφωνα με τις οδηγίες: 2 ώρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ξηρό μέρος.  
Προστατεύστε από το φως.

### **6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας**

Φιάλες ή δοχεία πολυαιθυλενίου κλειστά με πλαστικό βιδωτό πώμα.

Μεγέθη συσκευασίας:

Κουτί από χαρτόνι που περιέχει μια φιάλη των 100 ml, 250 ml, 500 ml ή 1 l.  
Δοχείο των 2 l, 5 l, 10 l.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν**

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

*Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.*

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

*Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.*

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

*Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.*

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Κουτί από χαρτόνι και φιάλη 100 ml, 250 ml, 500 ml ή 1 l

Δοχείο 2 l, 5 l, 10 l

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

(Επινοηθείσα ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml  
διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει:  
83,35 mg Sulfadiazine  
16,65 mg Trimethoprim

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα.

**4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

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

**5. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)**

Μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), χοίροι, κόνικλοι  
και ορνίθια.

**6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)**

**7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

**8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

Μόσχοι

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Αμνοί

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Χοίροι

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Κόνικλοι

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί 12 ημέρες.

Ορνίθια

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Αυγά: Δεν επιτρέπεται η χρήση σε πτηνά τα οποία παράγουν ή πρόκειται να παράξουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση.

**9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {μήνας/έτος}

Μετά το πρώτο άνοιγμα άμεση χρήση.

**11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Φυλάσσετε σε ξηρό μέρος.

Προστατεύστε από το φως.

**12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ,ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ**

Απόρριψη: βλέπετε εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, αν υπάρχουν**

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση. Να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

**14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

*Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.*

**17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Παρτίδα {αριθμός }

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ:

(Επινοηθείσα ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml  
διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα

### 1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Γαλλία

### 2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(Επινοηθείσα ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml  
διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό/γάλα

Sulfadiazine

Trimethoprim

### 3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ) ΚΑΙ ΆΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε mL περιέχει:

#### Δραστικά συστατικά:

Sulfadiazine 83,35 mg

Trimethoprim 16,65 mg

Ανοιχτό κίτρινο διάλυμα, ελαφρώς ιξώδες.

### 4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού)

Θεραπεία και μεταφυλαξία των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* ή *Mannheimia haemolytica* και λοιμώξεις που προκαλούνται από *Escherichia coli* ευαίσθητα στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία της νόσου στο κοπάδι πρέπει να αποδειχθεί πριν από τη χρήση του προϊόντος.

#### Χοίροι

Θεραπεία και μεταφυλαξία των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* ή *Actinobacillus pleuropneumoniae* και λοιμώξεις που προκαλούνται από *Streptococcus suis* ή *Escherichia coli* ευαίσθητες στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία της νόσου στη μονάδα πρέπει να αποδειχθεί πριν από τη χρήση του προϊόντος.

#### Κόνικλοι

Θεραπεία και μεταφυλαξία των αναπνευστικών λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pasteurella multocida* και κολιβακίλλωση που προκαλείται από *Escherichia coli* ευαίσθητα στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία της νόσου στην μονάδα πρέπει να αποδειχθεί πριν από τη χρήση του προϊόντος.

#### Ορνίθια

Θεραπεία και μεταφυλαξία της κολιβακίλλωσης που προκαλείται από το *Escherichia coli* ευαίσθητο στην τριμεθοπρίμη και τη σουλφαδιαζίνη.

Η παρουσία της νόσου στη μονάδα πρέπει να αποδειχθεί πριν από τη χρήση του προϊόντος.

### **5. ANTEΠΕΙΞΕΙΣ**

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Μην το χρησιμοποιείτε σε ζώα που πάσχουν από σοβαρή ηπατική ή νεφρική νόσο, ολιγουρία ή ανουρία.

### **6. ANEΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Μειωμένη πρόσληψη νερού έχει αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις στα ορνίθια.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών).

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ακόμα και αν δεν αναφέρεται στο εσώκλειστο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης ή αμφιβάλετε για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικά τον κτηνίατρό σας.

### **7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ**

Μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), χοίροι, κόνικλοι και ορνίθια.

### **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

#### Οδός χορήγησης:

Για χρήση από το στόμα με πόσιμο νερό/υποκατάστατο γάλακτος.

#### Δοσολογία χορήγησης:

Μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού)

12,5 mg σουλφαδιαζίνης και 2,5 mg τριμεθοπρίμης ανά kg σωματικού βάρους (που αντιστοιχεί σε 1,5 mL διαλύματος ανά 10 kg σωματικού βάρους), κάθε 12 ώρες για 4 έως 7 συνεχόμενες ημέρες, για ανάμιξη με το υποκατάστατο γάλακτος (κατά την προσθήκη του νερού).

### Χοίροι και κόνικλοι

25 mg σουλφαδιαζίνης και 5 mg τριμεθοπρίμης ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα (που αντιστοιχεί σε 3 mL διαλύματος ανά 10 kg σωματικού βάρους ανά ημέρα αδιάκοπα), για 4 έως 7 συνεχόμενες ημέρες, για αραίωση σε πόσιμο νερό.

### Ορνίθια

25 mg σουλφαδιαζίνης και 5 mg τριμεθοπρίμης ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα (που αντιστοιχεί σε 0,3 mL διαλύματος ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα αδιάκοπα), για 4 έως 7 συνεχόμενες ημέρες, για αραίωση σε πόσιμο νερό.

### Οδηγίες για την προετοιμασία πόσιμων φαρμακευτικών διαλυμάτων:

Για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία, το σωματικό βάρος πρέπει να υπολογίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα για να αποφευχθεί η υποδοσία. Η πρόσληψη φαρμακευτικού πόσιμου νερού εξαρτάται από τη φυσιολογική και κλινική κατάσταση των ζώων. Προκειμένου να επιτευχθεί η σωστή δοσολογία, η συγκέντρωση της σουλφαδιαζίνης και της τριμεθοπρίμης πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα.

Η δοσολογία του προϊόντος που πρέπει να ενσωματωθεί πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{Δοσολογία (mg προϊόντος ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα)} \times \text{Μ.Ο. σωματικού βάρους (kg) των ζώων υπό θεραπεία}}{\text{Μ.Ο. ημερήσιας κατανάλωσης νερού (litre) ανά ζώο ανά ημέρα}} = \text{___ mg προϊόντος ανά λίτρο πόσιμου νερού/γάλακτος}$$

## **9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ**

Το φαρμακευτικό πόσιμο νερό πρέπει να είναι η μόνη πηγή πόσιμου νερού για τη διάρκεια της θεραπείας.

Κάθε φαρμακευτικό πόσιμο νερό που δεν καταναλώνεται εντός 24 ωρών πρέπει να απορρίπτεται.

## **10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ**

### Μόσχοι

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

### Αμνοί

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

### Χοίροι

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

### Κόνικλοι

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

### Ορνίθια

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 12 ημέρες.

Αυγά: Δεν επιτρέπεται η χρήση σε πτηνά τα οποία παράγουν ή πρόκειται να παράξουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση.

## **11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**



Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά  
Φυλάσσετε σε ξηρό μέρος.  
Προστατεύσετε από το φως.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα μετά EXP. Η ημερομηνία λήξης συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: χρησιμοποιήστε αμέσως.  
Διάρκεια ζωής μετά την αραιώση σε πόσιμο νερό σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες.  
Διάρκεια ζωής μετά την αραιώση του στο γάλα σύμφωνα με τις οδηγίες: 2 ώρες.

## **12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)**

### Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου:

Τα σοβαρά άρρωστα ζώα μπορεί να έχουν μειωμένη όρεξη και κατανάλωση νερού. Εάν είναι απαραίτητο, η συγκέντρωση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο πόσιμο νερό πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διασφαλίζεται ότι καταναλώνεται η συνιστώμενη δοσολογία.

Χοίροι, μόσχοι (πριν την έναρξη του μηρυκασμού), αμνοί (πριν την έναρξη του μηρυκασμού) και κόνικλοι: Η λήψη φαρμάκων από ζώα μπορεί να μεταβληθεί ως συνέπεια της ασθένειας. Σε περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης νερού, τα ζώα πρέπει να αντιμετωπίζονται παρεντερικά με ένα κατάλληλο ενέσιμο προϊόν που συνταγογραφείται από τον κτηνίατρο.

### Ειδική προφύλαξη για τη χορήγηση στα ζώα:

Λόγω της πιθανής μεταβλητότητας (χρόνος, γεωγραφική τοποθεσία) στην ευαισθησία των βακτηρίων για σουλφοναμίδες με ενισχυμένη δράση, η εμφάνιση αντοχής των βακτηρίων μπορεί να διαφέρει από χώρα σε χώρα και ακόμη και από κτηνοτροφική μονάδα σε κτηνοτροφική μονάδα, και επομένως συνιστάται η βακτηριολογική δειγματοληψία και η δοκιμή ευαισθησίας. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό για λοιμώξεις από *E.coli* όπου παρατηρούνται υψηλά ποσοστά αντοχής.

Η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται σε δοκιμή ευαισθησίας βακτηρίων που έχουν απομονωθεί από το ζώο. Εάν δεν είναι δυνατόν, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (περιφερειακές, επίπεδο μονάδας) επιδημιολογικές πολιτικές σχετικά με την ευαισθησία των βακτηρίων στόχων.

Η χρήση του προϊόντος που αποκλίνει από τις οδηγίες που δίνονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) μπορεί να αυξήσει τον επιπολασμό βακτηρίων ανθεκτικών στη σουλφαδιαζίνη και την τριμεθοπρίμη και μπορεί επίσης να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συνδυασμών τριμεθοπρίμης με άλλες σουλφοναμίδες λόγω της πιθανότητας διασταυρούμενης αντοχής.

Οι επίσημες, εθνικές και περιφερειακές αντιμικροβιακές πολιτικές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χρήση του προϊόντος.

Για να αποφευχθεί η επιδείνωση των νεφρών λόγω κρυσταλλουρίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διασφαλιστεί ότι το ζώο λαμβάνει επαρκή ποσότητα πόσιμου νερού.

### Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Αυτό το προϊόν περιέχει σουλφαδιαζίνη, τριμεθοπρίμη και μακρογόλη, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις σε ορισμένα άτομα. Η υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες μπορεί να οδηγήσει σε διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλα αντιβιοτικά. Οι αλλεργικές αντιδράσεις σε αυτές τις ουσίες μπορεί περιστασιακά να είναι σοβαρές.

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία (αλλεργία) στις σουλφοναμίδες, την τριμεθοπρίμη ή τη μακρογόλη πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του δέρματος ή των οφθαλμών. Κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση φαρμακευτικού πόσιμου νερού, η επαφή με το δέρμα και τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να φοράτε ατομικό προστατευτικό εξοπλισμό που αποτελείται από αδιάβροχα γάντια και γυαλιά ασφαλείας κατά το χειρισμό του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με τα μάτια ή το δέρμα, πλένετε την εκτεθειμένη περιοχή με άφθονο νερό και εάν εμφανιστεί δερματικό εξάνθημα, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα.

Πλένετε τα χέρια μετά τη χρήση.

Αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να είναι επιβλαβές σε περίπτωση κατάποσης. Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε στον ιατρό το φύλλο οδηγιών χρήσης ή την ετικέτα.

Εγκυμοσύνη και γαλουχία ή ωοτοκία:

Από τις εργαστηριακές μελέτες σε μύες και κονίκλους διαπιστώθηκαν ενδείξεις τερατογένεσης και εμβρυοτοξικότητας.

Να μην χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας ή κατά την ωοτοκία.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Να μη χορηγείτε ταυτόχρονα με κοκκιδιοστατικά ή κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σουλφοναμίδες.

Να μη συνδυάζεται με ουσίες ΡΑΒΑ (παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ).

Οι σουλφοναμίδες ενισχύουν τη δράση των αντιπηκτικών.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα):

Η υπερδοσολογία με σουλφοναμίδες προκαλεί νεφρική τοξικότητα. Σε αυτήν την περίπτωση, η χρήση του προϊόντος πρέπει να διακοπεί.

Ασυμβατότητες:

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

**13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ**

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

**15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**Μεγέθη συσκευασίας:**

Κουτί από χαρτόνι που περιέχει μια φιάλη των 100 ml, 250 ml, 500 ml ή 1 l.  
Δοχείο των 2 l, 5 l, 10 l.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.