

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración y titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Francia	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprima Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solución oral	Bovino (terneros), ovino (corderos), porcino, conejos, aves de corral (pollos, pavos, patos)	Vía oral
Grecia	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetoprima Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solución oral	Pollos de engorde	Vía oral
Luxemburgo	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprima Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solución oral	Bovino (terneros), ovino (corderos), porcino, conejos, aves de corral (pollos, pavos, patos)	Vía oral
Portugal	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	Trimetoprima Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solución oral	Pollos de engorde	Vía oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Adjusol TMP Sulfa Liquide y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

1. Introducción

Adjusol TMP Sulfa Liquide y denominaciones asociadas (en adelante, Adjusol) es una solución para administración en agua de bebida o en leche que contiene 83,35 mg/ml de sulfadiazina y 16,65 mg/ml de trimetoprima como principios activos. Este medicamento para uso veterinario está indicado para las infecciones causadas por bacterias sensibles a la asociación de sulfadiazina y trimetoprima.

El 8 de julio de 2019, la Comisión Europea envió una notificación de procedimiento de arbitraje, de conformidad con el artículo 34, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, al CVMP/a la Agencia Europea de Medicamentos en relación con Adjusol TMP Sulfa Liquide y sus denominaciones asociadas. La Comisión Europea remitió el asunto debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros de la UE que dieron lugar a discrepancias en la información sobre el producto de Adjusol TMP Sulfa Liquide y sus denominaciones asociadas.

Los principales desacuerdos en la información sobre el producto actual se refieren a las especies de destino, las indicaciones y la posología.

2. Análisis de los datos disponibles

Con el fin de respaldar las indicaciones propuestas para las especies de destino (ver más abajo), el titular de la autorización de comercialización (TAC) proporcionó una combinación de datos de sensibilidad *in vitro*, datos farmacocinéticos, un enfoque de modelización farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) y justificaciones procedentes de la literatura científica, incluidos los datos de eficacia con la asociación en dosis fijas propuesta o con otras asociaciones de trimetoprima con una sulfonamida.

Se presentó una revisión bibliográfica para determinar las bacterias relevantes que se van a tratar con esta asociación para cada especie, pero se consideró insuficiente para respaldar ninguna indicación.

Los datos clínicos sobre la eficacia de la asociación disponibles en el expediente de registro de Adjusol y en la literatura científica son escasos. Los estudios suelen ser antiguos, con un tamaño muestral pequeño, dosis distintas de las propuestas y subcategorías diferentes de animales, y la vía de administración no siempre es el agua de bebida. En algunos estudios, se utilizan otras sulfonamidas distintas de la sulfadiazina. Por consiguiente, el CVMP consideró que la literatura científica aportada no era fundamental, sino que servía de apoyo a las indicaciones propuestas.

A falta de datos clínicos consistentes, el TAC presentó un modelo de FC/FD para justificar las indicaciones y las pautas posológicas para todas las especies de destino.

El TAC presentó y resumió varias referencias bibliográficas para describir el comportamiento cinético de los compuestos en todas las especies animales de destino. La revisión es amplia y completa, y se aplica correctamente en la información de la sección 5.2 «Datos farmacocinéticos» del resumen de las características del producto (RCP).

En la literatura científica se describe claramente que las sulfonamidas y la trimetoprima son bacteriostáticos cuando se utilizan por separado, mientras que tienen un efecto bactericida cuando se utilizan combinados. Estos compuestos tienen un efecto sinérgico frente a las bacterias sensibles.

La pauta clásica de actividad antimicrobiana en la que se clasifican las sulfonamidas y la trimetoprima es la de actividad dependiente del tiempo (actividad bactericida independiente de la concentración),

para la que $T > CMI$ (concentración mínima inhibitoria) se considera el índice FC/FD adecuado (la concentración plasmática durante el transcurso del tratamiento no debe disminuir por debajo de una determinada concentración plasmática eficaz). El TAC no realizó ninguna evaluación teniendo en cuenta este enfoque; en su lugar, eligió el AUC/CMI como índice FC/FD. Toutain *et al.* (2019) demostraron¹ mediante un modelo informático semimecánico que el índice AUC/CMI es el más adecuado cuando la semivida terminal es relativamente larga respecto al intervalo posológico. Si bien el CVMP consideró aceptable este enfoque, también se juzgó importante validar el AUC/CMI como índice de eficacia para garantizar que no aumente el riesgo de fomentar la resistencia a los antimicrobianos cuando $T > CMI$ es un parámetro pertinente. Además, está bien comprobado que los tres índices FC/FD ($T > CMI$; AUC/CMI y $C_{m\acute{a}x}/CMI$) presentan cierta colinealidad (Greko *et al.*, 2003)². Por estas razones, el CVMP habría preferido un análisis FC/FD basado en $T > CMI$ y en AUC/CMI.

Respecto al enfoque elegido por el TAC, el valor crítico del índice FC/FD (AUC/CMI) para obtener un efecto bactericida se estimó en más de 25 horas, según la publicación de Cheng *et al.* (2009)³. Este valor se obtuvo en una población humana específica (individuos tailandeses), basándose en estudios propios de muerte microbiana en función del tiempo (realizados con cepas aisladas de *Burkholderia pseudomallei*), por lo que el CVMP no lo reconoció como valor universal. Sin embargo, aunque normalmente se acepte el hecho de que el probable efecto bactericida se logra con valores en torno a 100, en el marco de este procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 34, el CVMP aceptó el valor objetivo de FD propuesto por el TAC.

Además, el TAC hizo una serie de extrapolaciones en el modelo FC/FD, p. ej., considerando un comportamiento FC lineal, una baja variabilidad en las concentraciones y la similitud de las formas farmacéuticas. En el contexto de este procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 34, teniendo en cuenta que esta asociación antimicrobiana se lleva utilizando durante varias décadas y que hay pocas referencias bibliográficas que utilicen el agua de bebida, lo que dificulta la comparación, el CVMP podría aceptar estas extrapolaciones en general.

Teniendo en cuenta los puntos anteriores, el CVMP observó que la estructura del enfoque numérico (con una extrapolación directa del AUC cuando los datos que se iban a comprar se obtuvieron con una dosis diferente) y la fórmula eran aceptables. Los cálculos numéricos se consideraron correctos y, por tanto, los valores por encima de la CMI determinados por el TAC fueron aceptados.

Cabe resaltar que se obtiene un valor de CMI para cada principio activo y que, para la comparación con los valores de CMI, solo se puede utilizar un valor (valor de corte de la asociación). Por este motivo, y considerando el efecto sinérgico mencionado anteriormente, el valor límite de CMI utilizado para establecer la eficacia predictiva fue el de la sulfonamida.

Terneros prerrumiantes

La indicación propuesta fue: «Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* o *Mannheimia haemolytica*, de enteritis aguda causada por *Salmonella* spp., de enteritis aguda y artritis causadas por *Escherichia coli* o de septicemia debido a las mismas especies de bacterias sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina.» Para respaldarla, el TAC aportó datos sobre la farmacocinética de las asociaciones de sulfadiazina y trimetoprima, una justificación FC/FD y una revisión bibliográfica sobre los patógenos diana.

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.

No se presentaron datos clínicos para respaldar la eficacia de la asociación frente a estos patógenos en la práctica clínica. Se presentó una revisión bibliográfica, pero, debido a las diferencias en los principios activos, las dosis o la vía de administración, se consideró que este resumen tenía un valor limitado.

Se presentó una referencia de Roussel *et al.* (1991)⁴. En dicho artículo de revisión se describe un estudio de White *et al.* (1981)⁵, en el que se trató la salmonelosis inducida experimentalmente en terneros con trimetoprima (4 mg/kg) y sulfadiazina (20 mg/kg) administradas por vía intramuscular o intravenosa. No obstante, se trata de una formulación, una vía de administración y una dosis diferentes de las de Adjusol.

Los datos de sensibilidad obtenidos de los programas de vigilancia Vetpath IV (años 2015 y 2016), de Resapath (2015-2018) y de la literatura científica (de 1997 y de 2009 a 2012) son coherentes entre sí. Se notificó una sensibilidad del 70 % para *E. coli*, del 92 % para *Salmonella enterica* y del 100 % para *S. enterica Typhimurium* ($n = 5$). Además, se calculó una CMI₉₀ de 0,5 µg/ml para *M. haemolytica* y de 0,25 µg/ml para *P. multocida*.

De acuerdo con el análisis teórico de FC/FD realizado por el TAC (ver el comentario general más arriba), las dosis recomendadas para terneros de 12,5 mg de sulfadiazina y 2,5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo, cada 12 horas durante un período de entre 4 y 7 días consecutivos, permiten tratar bacterias diana que presentan una CMI inferior a 4,9 µg/ml para la sulfadiazina. No se proporcionaron datos sobre la trimetoprima. Según los datos disponibles, se calcularon valores de corte de 0,25 µg/ml para *P. multocida*, de 0,5 µg/ml para *M. haemolytica*, de 0,25 µg/ml para *Salmonella* y de 1 µg/ml para *E. coli*.

No obstante, en relación con la *Salmonella*, se consideró que esta indicación y dosis, que no se han justificado científicamente para una formulación de trimetoprima-sulfadiazina en agua de bebida o en leche para infecciones por *Salmonella* en terneros, pueden ocasionar fracasos terapéuticos y dar lugar a portadores latentes que constituyen un riesgo adicional para la salud animal y pública. El tratamiento y la metafilaxis son cuestionables para las infecciones por *Salmonella* spp. en animales de producción. El uso de antimicrobianos para el tratamiento de la salmonelosis clínica es controvertido por dos razones principales. La primera es que el tratamiento solo es potencialmente útil en las primeras fases de la infección, y con un antimicrobiano con características FC/FD que puedan ser eficaces. En segundo lugar, el tratamiento antimicrobiano presenta el riesgo o los riesgos de inducir la condición de «portador» en los animales y de promover la resistencia de *Salmonella* a los antimicrobianos. Se han extraído conclusiones similares con respecto al tratamiento con antibióticos de la infección por *Salmonella* no tifoidea en humanos: según varios estudios controlados con placebo, el tratamiento con antibióticos significó que el paso del mismo serovar de *Salmonella* un mes después del tratamiento era casi el doble de probable (RR 1,96, IC del 95 % 1,29 a 2,98; 112 participantes, tres ensayos), lo cual fue estadísticamente significativo⁶. Asimismo, los animales sin signos clínicos portadores de *Salmonella* que entran en la cadena alimentaria son un motivo de gran preocupación para la salud pública. Además, como se indica en las recomendaciones del CVMP/CHMP sobre la clasificación de los antibióticos (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, datos recientes demuestran que, en general, el

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](#)

tratamiento con antibióticos orales causa más resistencia antimicrobiana que el tratamiento con antibióticos inyectables (Zhang *et al.*, 2013⁸ y Zhou *et al.*, 2020⁹).

La resistencia a la trimetoprima y la sulfadiazina también está bien documentada para *Salmonella* spp. (p. ej. genes *sul1*, *sul2*, *dhfr1*) que pueden estar presentes en elementos genéticos transponibles y en integrones multirresistentes (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Por tanto, el CVMP concluyó que no se podía justificar la indicación para *Salmonella* spp.

Respecto al tiempo de espera, el TAC no presentó estudios sobre eliminación de residuos en terneros con el producto Adjusol. Para justificar el tiempo de espera propuesto para la carne y los despojos de terneros, el TAC presentó publicaciones sobre la eliminación de residuos de sulfonamidas y trimetoprima en esta especie de destino.

La información presentada se consideró insuficiente para establecer un tiempo de espera adecuado para los terneros. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los terneros solo están autorizados como especie de destino en Francia y Luxemburgo, con un tiempo de espera de 12 días para la carne y los despojos de terneros, por lo que no se han adoptado decisiones divergentes.

Considerando el marco de los procedimientos de arbitraje realizados de conformidad con el artículo 34, teniendo en cuenta que el TAC nunca ha recibido una notificación sobre Adjusol de sospecha de incumplimiento del LMR y a fin de mantener la disponibilidad continua de medicamentos veterinarios, se concluyó que mantener el tiempo de espera autorizado actual de 12 días para la carne y los despojos de terneros para Adjusol cuando se administra en una dosis de 12,5 mg de sulfadiazina y 2,5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo, cada 12 horas durante un período de entre 4 y 7 días consecutivos, garantizaría la adecuada seguridad del consumidor.

Corderos prerrumiantes

No se proporcionaron datos para respaldar ninguna indicación en corderos. Sin embargo, en el marco de un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 34, se puede mantener una indicación sobre la base de un uso bien consolidado junto con la falta de pruebas que demuestren la existencia de un riesgo, como nueva información de farmacovigilancia sobre una presunta falta de la eficacia esperada. En Francia, los corderos están autorizados como especie de destino desde hace décadas con las mismas indicaciones que los terneros. Por tanto, se podría aceptar la extrapolación de las indicaciones en terneros para los corderos.

Respecto al tiempo de espera, el TAC no presentó estudios sobre eliminación de residuos en corderos con el producto Adjusol. Para justificar el tiempo de espera propuesto para la carne y los despojos de corderos, el TAC presentó publicaciones sobre la eliminación de residuos de sulfonamidas y trimetoprima en esta especie de destino.

La información presentada se consideró insuficiente para establecer un tiempo de espera adecuado para los corderos. Sin embargo, basándose en las mismas consideraciones que para los terneros, se concluyó que mantener el tiempo de espera autorizado actual de 12 días para la carne y los despojos de corderos para Adjusol cuando se administra en una dosis de 12,5 mg de sulfadiazina y 2,5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo, cada 12 horas durante un período de entre 4 y 7 días consecutivos, garantizaría la adecuada seguridad del consumidor.

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.

Porcino

La indicación propuesta fue: «Tratamiento y metafilaxis de poliartritis causada por *Streptococcus suis*, de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae* y de enteritis aguda causada por *Escherichia coli* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina.» Para respaldarla, el TAC aportó datos sobre la farmacocinética de las asociaciones de sulfadiazina y trimetoprima, una justificación FC/FD y una revisión bibliográfica sobre los patógenos diana.

No se presentaron datos clínicos para respaldar la eficacia de la asociación frente a estos patógenos en la práctica clínica. Se presentó una revisión bibliográfica, pero aunque se aceptó que es una asociación muy utilizada en el tratamiento de las indicaciones propuestas, debido a las diferencias en los principios activos, las dosis o la vía de administración, se consideró que este resumen tenía un valor limitado y solo se podría considerar como apoyo a las indicaciones.

De acuerdo con el análisis FC/FD realizado por el TAC (ver el comentario general más arriba), las dosis recomendadas para porcino de 25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo, cada 12 horas durante un período de entre 4 y 7 días consecutivos, permiten tratar las bacterias diana que presentan una CMI inferior a 4,6 µg/ml para la sulfadiazina y a 0,18 µg/ml para la trimetoprima. Según los datos disponibles, se calcularon valores de corte de 4 µg/ml para *S. suis*, de 1 µg/ml para *P. multocida* y de 1 µg/ml para *E. coli*. En el caso de *A. pleuropneumoniae*, se notificó una CMI₉₀ de 0,25 µg/ml.

Asimismo, los datos obtenidos de Vetpath IV, de Resapath y de la literatura científica indican una sensibilidad muy baja para *E. coli*, mientras que la sensibilidad para *P. multocida* y *S. suis* sigue siendo alta. Por otro lado, la trimetoprima/sulfadiazina se clasifican como antimicrobianos de categoría D, por lo que se deben utilizar como tratamiento de primera línea siempre que sea posible. En cambio, entre las alternativas para tratar la colibacilosis en porcino están los aminoglucósidos (categoría C), las quinolonas (categoría B) y la colistina (categoría A). Por consiguiente, el CVMP consideró justificado aceptar la indicación propuesta (sobre todo en lo que se refiere a *E. coli* sensibles y teniendo en cuenta que en la sección 4.5 «Precauciones especiales de empleo» del RCP figura que el muestreo bacteriológico y los ensayos de sensibilidad son especialmente importantes para *E. coli* debido a la resistencia) y, por tanto, mantener la posibilidad de utilizar trimetoprima/sulfadiazina como tratamiento de primera línea para la colibacilosis en aquellas regiones y granjas donde el perfil de sensibilidad de *E. coli* a los antimicrobianos lo permita.

Respecto al tiempo de espera, el TAC no presentó estudios sobre eliminación de residuos en porcino con el producto Adjusol. Para justificar el tiempo de espera propuesto para la carne y los despojos de porcino, el TAC presentó publicaciones sobre la eliminación de residuos de sulfonamidas y trimetoprima en esta especie de destino.

La información presentada se consideró insuficiente para establecer un tiempo de espera adecuado para porcino. Sin embargo, basándose en las mismas consideraciones que para los terneros, se concluyó que mantener el tiempo de espera autorizado actual de 12 días para la carne y los despojos de porcino para Adjusol cuando se administra en una dosis de 25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo, cada 12 horas durante un período de entre 4 y 7 días consecutivos, garantizaría la adecuada seguridad del consumidor.

Conejos

La indicación propuesta fue: «Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* y de enteritis aguda causada por *Escherichia coli* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina. Tratamiento de mastitis o dermatopatía causadas por *Staphylococcus aureus* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina.» Para respaldarla, el TAC aportó datos sobre la farmacocinética de las

asociaciones de sulfadiazina y trimetoprima, una justificación FC/FD y una revisión bibliográfica sobre los patógenos diana.

No se presentaron datos clínicos ni referencias bibliográficas para respaldar la eficacia de la asociación frente a estos patógenos en la práctica clínica.

De acuerdo con el análisis FC/FD realizado por el TAC (ver el comentario general más arriba), se estableció que el valor de corte debía ser superior a 1,8. Sin embargo, no se proporcionaron valores de corte de referencia para los distintos patógenos, por lo que no se pudieron extraer conclusiones.

Los datos obtenidos de Resapath (2015-2018) muestran una sensibilidad muy estable y alta de *P. multocida* a la asociación (más del 91 %).

Para *E. coli*, se notificó una sensibilidad muy baja del 34 % en 2018. Sin embargo, la trimetoprima/sulfadiazina se clasifican como antimicrobianos de categoría D, por lo que se deben utilizar como tratamiento de primera línea siempre que sea posible. En cambio, entre las alternativas para tratar la colibacilosis en conejos están los aminoglucósidos (categoría C), las quinolonas (categoría B) y la colistina (categoría A). Basándose en lo anterior, el CVMP consideró justificado aceptar la indicación propuesta (sobre todo en lo que se refiere a *E. coli* sensibles y teniendo en cuenta que en la sección 4.5 «Precauciones especiales de uso» del RCP figura que el muestreo bacteriológico y los ensayos de sensibilidad son especialmente importantes para *E. coli* debido a la resistencia) y, por tanto, mantener la posibilidad de utilizar trimetoprima/sulfadiazina como tratamiento de primera línea para la colibacilosis en aquellas regiones y granjas donde el perfil de sensibilidad de *E. coli* a los antimicrobianos lo permita.

S. aureus ha demostrado una mayor sensibilidad, del 50 % en 2010 al 72 % en 2018. Sin embargo, la reivindicación de tratamiento propuesta por el TAC para *S. aureus* no se consideró aceptable, ya que la formulación del producto (que se debe mezclar en agua de bebida) permite una sola reivindicación de tratamiento y metafílaxia en el caso de los animales de granja, de acuerdo con la directriz del CVMP sobre la demostración de la eficacia para medicamentos de uso veterinario que contienen sustancias antimicrobianas (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

A pesar de la falta de datos que justifiquen la eficacia del producto en las indicaciones propuestas, el CVMP consideró que, en el marco de un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 34, se puede mantener una indicación sobre la base de un uso bien consolidado junto con la falta de pruebas que demuestren la existencia de un riesgo, como nueva información de farmacovigilancia sobre una presunta falta de la eficacia esperada. En Francia, los conejos están autorizados como especie de destino desde hace décadas para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina; así pues, a fin de mantener la disponibilidad de Adjusol para el tratamiento de enfermedades importantes en esta especie menor, se concluyó que las indicaciones para conejos, limitadas a las infecciones causadas por *P. multocida* y *E. coli*, se podrían aceptar sobre la base de los datos de sensibilidad.

Respecto al tiempo de espera, el TAC no presentó estudios sobre eliminación de residuos en conejos con el producto Adjusol. Para justificar el tiempo de espera propuesto para la carne y los despojos de conejos, el TAC presentó publicaciones sobre la eliminación de residuos de sulfonamidas y trimetoprima en esta especie de destino.

La información presentada se consideró insuficiente para establecer un tiempo de espera adecuado para los conejos. Sin embargo, basándose en las mismas consideraciones que para los terneros, se concluyó que mantener el tiempo de espera autorizado actual de 12 días para la carne y los despojos

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

de conejos para Adjusol cuando se administra en una dosis de 25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo, cada 12 horas durante un período de entre 4 y 7 días consecutivos, garantizaría la adecuada seguridad del consumidor.

Pollos

La indicación propuesta fue: «Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida*, de coriza infecciosa causada por *Avibacterium paragallinarum* y de infecciones respiratorias causadas por *Escherichia coli* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina. Tratamiento de artritis o septicemia causadas por *Staphylococcus aureus* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina.» Para respaldarla, el TAC aportó datos sobre la farmacocinética de las asociaciones de sulfadiazina y trimetoprima, una justificación FC/FD y una revisión bibliográfica sobre los patógenos diana.

De acuerdo con el análisis FC/FD realizado cabo por el TAC (ver comentario general más arriba), las dosis recomendadas para pollos de 25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo, durante un período de entre 4 y 7 días consecutivos, permiten tratar las bacterias diana que presentan una CMI inferior o igual a 1,8 µg/ml para la sulfadiazina y a 0,04 µg/ml para la trimetoprima.

Para *E. coli*, se calculó un valor de corte de 1 µg/ml. *E. coli* muestra una tasa de sensibilidad (80 %) reciente muy buena a la asociación y es estable a lo largo del tiempo.

En cuanto a *Staphylococcus aureus*, Mosleh *et al.* (2016)¹² investigaron la eficacia terapéutica de sulfadiazina-trimetoprima en un modelo experimental de artritis inducida en pollos de engorde, y demostraron que la asociación en dosis fijas administrada durante 5 días en una dosis ligeramente inferior es eficaz para el tratamiento de la infección por *S. aureus*. Además, *S. aureus* sigue siendo muy sensible a la asociación, según los datos de Resapath. Sin embargo, la reivindicación de tratamiento propuesta por el TAC para *S. aureus* no se consideró aceptable, ya que la formulación del producto (que se debe mezclar en agua de bebida) permite una sola reivindicación de tratamiento y metafilaxis en el caso de los animales de granja, de acuerdo con la directriz del CVMP sobre la demostración de la eficacia para medicamentos de uso veterinario que contienen sustancias antimicrobianas (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

En apoyo de la indicación para *A. paragallinarum*, solo se presentó una referencia bibliográfica de EE. UU. (Crispo *et al.*, 2019)¹³, sin que se aportaran más datos, ni siquiera datos de sensibilidad de Resapath. Esta información se consideró insuficiente para aceptar la indicación.

En relación con *Pasteurella multocida*, White *et al.* (1983)¹⁴ presentaron un estudio clínico de campo que se había incluido en el expediente de registro inicial, pero dicho estudio se consideró de valor limitado. Ninguna de las referencias bibliográficas aportadas justificaba el uso de la asociación de sulfadiazina y trimetoprima en la dosis propuesta en pollos. El TAC no notificó ningún dato sobre sensibilidad. Por tanto, estos datos se consideraron insuficientes para apoyar la indicación.

Respecto al tiempo de espera, el TAC presentó un estudio de residuos en pollos de engorde realizado por cuenta propia antes del establecimiento de LMR definitivos para la trimetoprima, de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio (BPL) de la OCDE. Los pollos de engorde fueron tratados durante 5 días con Adjusol TMP Sulfa Liquide mezclado en el agua de bebida, a la que tuvieron acceso libre, en una dosis real media de 43,9 ± 12,0 mg/kg/día de sulfadiazina y 8,6 ± 2,3 mg/kg/día para la trimetoprima.

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.

El número de animales utilizado en el estudio (35) y el tiempo de obtención de muestras se consideraron adecuados para permitir la evaluación de los datos. Se consideró que la dosis recibida era representativa de una administración normal del producto y que estaba en consonancia con la pauta posológica en Grecia y Portugal.

En cuanto a la sulfadiazina, se puede utilizar el método estadístico en el caso de la piel, dando lugar a un tiempo de espera de 9 días. Sin embargo, no se cumple el criterio de linealidad. Para el resto de tejidos, no se puede utilizar el método estadístico, puesto que, en la mayoría de los tiempos de sacrificio, las concentraciones se hallaban por debajo del límite de cuantificación en los diversos tejidos de los distintos animales en estudio. Por tanto, se debe utilizar el método alternativo para calcular el tiempo de espera. En este caso, en el 10.º día, todos los residuos en todos los tejidos están por debajo del LMR para la sulfadiazina y, tras añadir un margen de seguridad del 20 %, se podría considerar adecuado un tiempo de espera de 12 días.

En el caso de la trimetoprima, dado que el límite de cuantificación es el mismo que el LMR (50 µg/kg), no es posible conocer el comportamiento de sus residuos, por lo que no se ha podido establecer un tiempo de espera.

Sin embargo, se ha identificado una limitación importante en lo que se refiere a la información sobre la estabilidad de los principios activos a la congelación. No se proporciona la estabilidad de la trimetoprima en los tejidos congelados. La sulfadiazina parece no ser estable en los tejidos congelados de riñón (de hecho, las concentraciones de residuos están por debajo del límite de cuantificación, incluso justo después del final del tratamiento). El TAC no ofreció ninguna explicación para esta observación. Así pues, la eliminación de la sulfadiazina en el riñón se considera desconocida según este estudio. Tampoco se facilitó información sobre el período de almacenamiento aplicado para las muestras de residuos en tejidos a -20°C. Debido a estas limitaciones, no fue posible extraer conclusiones del estudio de eliminación de residuos presentado.

Asimismo, el TAC proporcionó documentación complementaria sobre la eliminación de residuos de la trimetoprima y las sulfonamidas en esta especie de destino. Dicha documentación consistió en diferentes citas sobre residuos del informe resumido de la trimetoprima¹⁵ y en referencias bibliográficas sobre los residuos de la sulfonamida y la trimetoprima.

Tomados individualmente, los datos presentados se consideraron insuficientes para establecer un tiempo de espera adecuado para los pollos. Sin embargo, considerando en su totalidad los datos globales presentados y teniendo en cuenta el marco del procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 34, se concluyó que mantener el tiempo de espera autorizado actual de 12 días para la carne y los despojos de pollos para Adjusol cuando se administra en una dosis de 25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo, durante un período de entre 4 a 7 días consecutivos, garantizaría la adecuada seguridad del consumidor.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Esta evaluación de riesgos y beneficios se lleva a cabo conforme al artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE, con la finalidad de armonizar dentro de la UE las condiciones de autorización del medicamento para uso veterinario Adjusol TMP Sulfa Liquide y sus denominaciones asociadas. El procedimiento de arbitraje lleva a la completa armonización de la información sobre el producto. Esta evaluación se centra en cuestiones relacionadas con la armonización que pueden alterar la relación riesgo/beneficio.

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

Adjusol es una solución para administración en agua de bebida o en leche que contiene 83,35 mg/ml de sulfadiazina y 16,65 mg/ml de trimetoprima como principios activos. Este medicamento para uso veterinario está indicado para las infecciones causadas por bacterias sensibles a la asociación de sulfadiazina y trimetoprima.

Evaluación del beneficio

Las siguientes indicaciones de Adjusol se pueden justificar con los datos presentados:

Terneros y corderos prerrumiantes:

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* o *Mannheimia haemolytica*, y de infecciones causadas por *Escherichia coli* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el producto.

Porcino:

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae*, y de infecciones causadas por *Streptococcus suis* o *Escherichia coli* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el producto.

Conejos:

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* y de colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el producto.

Pollos:

Tratamiento y metafilaxis de colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensibles a la trimetoprima y la sulfadiazina.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el producto.

En apoyo de estas indicaciones, el titular de la autorización de comercialización proporcionó una combinación de datos de sensibilidad *in vitro*, datos farmacocinéticos, un enfoque de modelización FC/FD y justificaciones procedentes de la literatura científica, incluidos los datos de eficacia con la asociación en dosis fijas propuesta o con otras asociaciones de trimetoprima con una sulfonamida.

Se justificó la pauta posológica autorizada, para cada una de las especies bacterianas diana, mediante la combinación de un enfoque FC/FD, CMI actualizadas cuando estaban disponibles y datos de eficacia recogidos de la literatura científica y que respaldan la pauta posológica propuesta.

Evaluación del riesgo

Dado que las pautas posológicas recomendadas no se han incrementado, ni se han ampliado las indicaciones con respecto a las ya aprobadas, la evaluación de la seguridad en los animales de destino, del riesgo para el medio ambiente y de la seguridad para el usuario no presenta nuevos aspectos.

Las advertencias y precauciones armonizadas propuestas en la información sobre el producto se consideran adecuadas para garantizar la seguridad del producto para los animales de destino y los usuarios. La información de que la trimetoprima es persistente en los suelos se ha añadido a la información sobre el producto.

Se facilitó un estudio sobre la eliminación de residuos en pollos, que no fue concluyente en términos de fiabilidad de los datos y de validación y, por consiguiente, de resultados. El TAC también presentó una serie de referencias bibliográficas para justificar los tiempos de espera propuestos para todas las especies de destino. Tras la evaluación de la información general disponible, se consideró que mantener los tiempos de espera establecidos en la actualidad para todas las especies de destino es seguro para el consumidor.

El TAC ha aportado información sobre la situación actual de la resistencia a la asociación de trimetoprima y sulfonamidas. Las precauciones de uso en animales se han completado en la información sobre el producto para tener en cuenta las recomendaciones actuales sobre el uso prudente y racional de los antimicrobianos. La información sobre las propiedades farmacodinámicas se ha actualizado con los porcentajes de sensibilidad observados para *E. coli* en cada especie animal de destino.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

La información sobre el producto armonizada de Adjusol contiene la información necesaria para garantizar un uso seguro y eficaz del producto en las especies animales de destino.

Adjusol incluye advertencias sobre el uso prudente de las sustancias antimicrobianas conforme a la directriz del CVMP sobre el RCP de los productos antimicrobianos (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Se recomienda a los usuarios que tomen las debidas precauciones durante la manipulación del producto para evitar la exposición.

Se han revisado los tiempos de espera tras evaluar los datos disponibles sobre eliminación de residuos para garantizar la seguridad del consumidor.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

Se ha aceptado el uso de Adjusol en las indicaciones en terneros y corderos prerrumiantes, porcino, conejos y pollos enumeradas anteriormente. La situación de resistencia de los patógenos diana se considera favorable.

Existen pocas pruebas de reacciones adversas graves, excepto cuando se utiliza en animales afectados por enfermedad hepática o renal grave, oliguria o anuria.

Los riesgos para los usuarios se consideraron bajos y en la información sobre el producto se incluye información adecuada para garantizar la seguridad para el usuario.

Se han fijado tiempos de espera satisfactorios para garantizar la seguridad de los consumidores.

Tras considerar los motivos del procedimiento de arbitraje y los datos presentados por el TAC, el CVMP concluyó que la relación riesgo/beneficio del producto sigue siendo positiva, sujeta a los cambios recomendados en la información sobre el producto.

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

Motivos de la modificación de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que:

- El CVMP ha estimado que el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto;
- El CVMP ha revisado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización y ha examinado todos los datos globales presentados;

El CVMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización para Adjusol TMP Sulfa Liquide y sus denominaciones asociadas indicadas en el Anexo I, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluye en el Anexo III.

Anexo III

Ficha técnica o resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

(Nombre de fantasía del medicamento veterinario) 83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml solución para administración en agua de bebida o en leche.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Sustancias activas:

Sulfadiazina	83,35 mg
Trimetoprima	16,65 mg

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para administración en agua de bebida o en leche.

Solución de color amarillo pálido, ligeramente viscosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Terneros pre-rumiantes, corderos pre-rumiantes, cerdos, conejos y pollos.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Terneros y corderos pre-ruminantes

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* o *Mannheimia haemolytica* e infecciones causadas por *Escherichia coli* sensibles a la combinación de trimetoprima y sulfadiazina.

La presencia de la enfermedad en el grupo debe confirmarse antes del tratamiento con este medicamento veterinario.

Cerdos

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae*, e infecciones causadas por *Streptococcus suis* o *Escherichia coli* sensibles a la combinación de trimetoprima y sulfadiazina.

La presencia de la enfermedad en el grupo debe confirmarse antes del tratamiento con este medicamento veterinario.

Conejos

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida*, y colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensibles a la combinación de trimetoprima y sulfadiazina.

La presencia de la enfermedad en el grupo debe confirmarse antes del tratamiento con este medicamento veterinario.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensible a la combinación de trimetoprima y sulfadiazina.

La presencia de la enfermedad en el grupo debe confirmarse antes del tratamiento con este medicamento veterinario.

4.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente.

No usar en animales con enfermedad hepática o renal grave, oliguria o anuria.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Los animales gravemente enfermos pueden sufrir una disminución del apetito y del consumo de agua. Si es necesario, debe ajustarse la concentración del medicamento veterinario en el agua de bebida para asegurarse que se consume la dosis recomendada.

Cerdos, terneros pre-rumiantes, corderos pre-rumiantes y conejos: la absorción del medicamento por los animales puede verse alterada como consecuencia de la enfermedad. En caso de ingesta insuficiente de agua, los animales deberán tratarse por vía parenteral utilizando en su lugar un medicamento veterinario inyectable adecuado prescrito por el veterinario.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Debido a la probable variabilidad (tiempo, geografía) en la sensibilidad de bacterias para las sulfonamidas potenciadas, la aparición de resistencia de bacterias puede variar entre países e incluso de una granja a otra, por lo que se recomienda el muestreo bacteriológico y las pruebas de sensibilidad. Es particularmente importante para las infecciones por *E. coli* donde se observan altos porcentajes de resistencia (ver sección 5.1).

El uso del medicamento veterinario debe basarse en las pruebas de sensibilidad de bacterias aisladas del animal. Si esto no es posible, la terapia debe basarse en información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las bacterias diana.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en el Resumen de las características del producto (RCP) puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la sulfadiazina y a la trimetoprima y también puede disminuir la eficacia de las combinaciones de trimetoprima con otras sulfonamidas como consecuencia de la potencial aparición de resistencias cruzadas.

Cuando se utilice este medicamento veterinario deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales o regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

Para evitar el deterioro de los riñones debido a la cristaluria durante el tratamiento, se debe asegurar que el animal reciba suficiente cantidad de agua de bebida.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Este medicamento veterinario contiene sulfadiazina, trimetoprima y macrogol, que pueden causar reacciones alérgicas en algunas personas. La hipersensibilidad a las sulfonamidas puede provocar reacciones cruzadas con otros antibióticos. Las reacciones alérgicas a estas sustancias pueden ser ocasionalmente graves.

Las personas con hipersensibilidad conocida (alergia) a las sulfonamidas, trimetoprima o macrogol deben evitar el contacto con este medicamento veterinario.

Este medicamento veterinario puede causar irritación de la piel o los ojos. Durante la preparación y administración del agua de bebida medicamentosa, debe evitarse el contacto con la piel y los ojos. Usar un equipo de protección individual consistente en guantes impermeables y gafas de seguridad al manipular el medicamento veterinario. En caso de contacto accidental con los ojos o la piel, lave la zona afectada con abundante agua y, si se produce una erupción cutánea, consulte inmediatamente con el médico y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Lávese las manos después de su uso.

Este medicamento veterinario puede ser dañino si se ingiere. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Se ha notificado una ingesta reducida de agua en pollos muy raras ocasiones. Las reacciones de hipersensibilidad se han descrito en reseñas bibliográficas.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos han demostrado efectos teratogénicos y tóxicos para el feto.

No usar durante la gestación, la lactancia y la puesta.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No administrar de forma concomitante con coccidiostatos o medicamentos veterinarios que contengan sulfonamidas.

No asociar con PABA (ácido para-aminobenzoico).

Las sulfonamidas potencian la acción de los anticoagulantes.

4.9 Posología y vía de administración

Vía de administración:

Administración en agua de bebida o en leche.

Cantidad a administrar:

Terneros y corderos pre-ruminantes

12,5 mg de sulfadiazina y 2,5 mg de trimetoprima por kg de peso corporal (equivalente a 1,5 ml de solución por cada 10 kg de peso corporal), cada 12 horas durante 4 a 7 días consecutivos, para mezclarse con el lactoreemplazante (al añadir el agua).

Cerdos y conejos

25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo por día (equivalente a 3 ml de solución por 10 kg de peso vivo por día en continuo), durante 4 a 7 días consecutivos, para diluirse en agua de bebida.

Pollos

25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo por día (equivalente a 0,3 ml de solución por kg de peso vivo por día en continuo), durante 4 a 7 días consecutivos, para diluirse en agua de bebida.

Instrucciones para la preparación de soluciones del medicamento veterinario:

Para asegurar la dosis correcta, debe determinarse el peso del animal con la mayor exactitud posible para evitar una dosificación insuficiente. El consumo de agua de bebida medicamentosa depende de la condición fisiológica y clínica de los animales. Para obtener la dosis correcta, la concentración de sulfadiazina y trimetoprima debe ajustarse en consecuencia.

La cantidad de medicamento veterinario a incorporar debe establecerse de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (mg de medicamento veterinario por kg de peso y día)} \times \text{Peso corporal medio (kg) de los animales a tratar}}{\text{Consumo medio diario de agua (litros) por animal y día}} = \text{mg de medicamento veterinario por litro de agua de bebida/leche}$$

El agua de bebida medicamentosa debe ser la única fuente de agua durante el tratamiento. Se debe desechar cualquier agua de bebida medicamentosa que no se consuma en un plazo de 24 horas.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

La sobredosis de sulfonamidas causa toxicidad renal. En este caso, la administración del medicamento veterinario debe suspenderse.

4.11 Tiempo(s) de espera

Terneros:

Carne: 12 días.

Corderos:

Carne: 12 días.

Cerdos:

Carne: 12 días.

Conejos:

Carne: 12 días.

Pollos:

Carne: 12 días.

Huevos No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos para uso sistémico.
Código ATC vet: QJ01EW10.

5.1 Propiedades farmacodinámicas:

La trimetoprima y la sulfadiazina tienen un amplio espectro de actividad frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas incluyendo *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* y *E. coli* in vitro. Las sulfonamidas bloquean la conversión del ácido para-aminobenzoico en ácido dihidrofólico. Su efecto es bacteriostático.

La trimetoprima inhibe la reductasa del ácido dihidrofólico, que convierte el dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico.

El efecto de la trimetoprima en combinación con sulfonamidas es bactericida. Las sulfonamidas y la trimetoprima causan así un bloqueo sucesivo de dos enzimas que desempeñan un papel importante en el metabolismo de las bacterias. Su efecto es sinérgico y tiempo-dependiente.

La resistencia bacteriana a la trimetoprima y a las sulfonamidas puede medirse a través de 5 mecanismos principales: (1) cambios en la permeabilidad de la barrera y/o bombas de eflujo, (2) enzimas diana naturalmente insensibles, (3) cambios en las enzimas diana, (4) mutación o recombinación en las enzimas diana, y (5) resistencia adquirida por enzimas diana resistentes a los medicamentos.

A continuación se presenta un resumen de los datos de sensibilidad disponibles de *E. coli* del programa Vetpath IV (años 2015 y 2016) y del informe del programa Resapath de 2019.

Los datos de sensibilidad presentados mostraron altos niveles de resistencia entre *E. coli* aislados de cerdos (39% clasificados como sensibles en los datos de VetPath IV (n=333) y 51% en datos de Resapath - no 1834).

En el caso de los terneros, los datos de VetPath IV (n=230) mostraron una sensibilidad del 70%, mientras que en el programa Resapath para terneros no rumiantes (n=4148) y corderos (n=334), el porcentaje de susceptibilidad fue del 60% y 61%, respectivamente. Esta observación ya se ha explicado con la existencia de una población resistente destacada por una distribución bimodal.

Para *E. coli* de conejos, según datos tomados del programa Resapath, el porcentaje de sensibilidad fue de solo el 34% (n=227).

En el caso de los pollos y los pavos, los datos tomados del programa VetPath IV (n=65) mostraron una sensibilidad de *E. coli* del 83%.

5.2 Datos farmacocinéticos

Las propiedades farmacocinéticas de la sulfadiazina y la trimetoprima dependen de las especies. Con la administración continua en el agua de bebida, las concentraciones alcanzan el estado estacionario en aproximadamente 2 días.

En general, la sulfadiazina administrada por vía oral tiene una absorción rápida y casi completa con tasas plasmáticas muy persistentes y una biodisponibilidad oral que oscila entre el 80% y el 90% excepto en conejos (29%). Su unión a las proteínas plasmáticas varía entre el 28% y el 80%, según la especie (28% cerdos, 49% terneros, 80% pollos). Presenta una amplia distribución en la mayoría de los tejidos y órganos de todas las especies. La sulfadiazina se metaboliza en el hígado, y se excreta principalmente en la orina.

La trimetoprima se absorbe rápidamente después de la administración oral con una biodisponibilidad que oscila entre el 80% y el 90%. Aproximadamente entre el 30% y el 60% de trimetoprima se une a las proteínas plasmáticas en porcentajes que varían según la especie (49% cerdos, 57% terneros, 77% pollos)

y presenta una amplia distribución en la mayoría de los tejidos y órganos de todas las especies. Las concentraciones en tejidos, especialmente en pulmones, hígado y riñones son a menudo más altas que las concentraciones plasmáticas. Es probable que la trimetoprima se metabolice en el hígado y se excrete principalmente en la orina. La tasa de eliminación de la trimetoprima es generalmente más rápida que la de sulfadiazina en todas las especies.

Propiedades medioambientales

La trimetoprima es persistente en los suelos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista de excipientes:

Macrogol 200
Hidróxido de sodio (ajuste de pH)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades principales

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.
Período de validez después de abierto el envase primario: uso inmediato.
Período de validez después de su disolución en el agua de bebida según las instrucciones: 24 horas.
Período de validez después de su disolución en la leche según las instrucciones: 2 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en lugar seco.
Proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Frascos o envases de polietileno cerrados con tapón de plástico.

Formatos:

Caja de cartón que contiene una botella de 100 ml, 250 ml, 500 ml o 1 l.
Envases de 2 l, 5 l o 10 l.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso:

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Para completar a nivel nacional

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para completar a nivel nacional

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ENVASE PRIMARIO

Cajas de cartón y frascos de 100 ml, 250 ml, 500 ml o 1 l.

Envases de 2 l, 5 l o 10 l.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre de fantasía> 83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml solución para administración en agua de bebida o en leche.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S)

Cada ml contiene:
83,35 mg sulfadiazina
16,65 mg trimetoprima

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para administración en agua de bebida o en leche.

4. TAMAÑO DEL ENVASE

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

5. ESPECIES DE DESTINO

Terneros pre-rumiantes, corderos pre-rumiantes, cerdos, conejos y pollos.

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

Terneros:

Carne: 12 días.

Corderos:

Carne: 12 días.

Cerdos:

Carne: 12 días.

Conejos:

Carne: 12 días.

Pollos:

Carne: 12 días.

Huevos: No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano.

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}

Una vez abierto, uso inmediato.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco.

Proteger de la luz.

12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Eliminación: lea el prospecto.

13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, SI PROCEDE

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lote {número}

B. PROSPECTO

PROSPECTO:

<Nombre de fantasía> 83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml solución para administración en agua de bebida o en leche.

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización y fabricante responsable de la liberación del lote:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francia

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre de fantasía> 83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml solución para administración en agua de bebida o en leche

sulfadiazina

trimetoprima

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Cada ml contiene:

Sustancias activas:

Sulfadiazina 83,35 mg

Trimetoprima 16,65 mg

Solución de color amarillo pálido, ligeramente viscosa.

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Terneros y corderos pre-ruminantes

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* o *Mannheimia haemolytica* e infecciones causadas por *Escherichia coli* sensibles a la combinación de trimetoprima y sulfadiazina.

La presencia de la enfermedad en el grupo debe confirmarse antes del tratamiento con este medicamento veterinario.

Cerdos

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae*, e infecciones causadas por *Streptococcus suis* o *Escherichia coli* sensibles a la combinación de trimetoprima y sulfadiazina.

La presencia de la enfermedad en el grupo debe confirmarse antes del tratamiento con este medicamento veterinario.

Conejos

Tratamiento y metafilaxis de infecciones respiratorias causadas por *Pasteurella multocida*, y colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensibles a la combinación de trimetoprima y sulfadiazina.

La presencia de la enfermedad en el grupo debe confirmarse antes del tratamiento con este medicamento veterinario.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la colibacilosis causada por *Escherichia coli* sensibles a la combinación de trimetoprima y sulfadiazina.

La presencia de la enfermedad en el grupo debe confirmarse antes del tratamiento con este medicamento veterinario.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en casos de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente.

No usar en animales con enfermedad hepática o renal grave, oliguria o anuria.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se ha notificado una ingesta reducida de agua en pollos en muy raras ocasiones.

Las reacciones de hipersensibilidad se han descrito en reseñas bibliográficas.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Terneros pre-ruminantes, corderos pre-ruminantes, cerdos, conejos y pollo.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración

Administración en agua de bebida o en leche.

Cantidad a administrar:

Terneros y corderos pre-ruminantes

12,5 mg de sulfadiazina y 2,5 mg de trimetoprima por kg de peso corporal (equivalente a 1,5 ml de solución por cada 10 kg de peso corporal), cada 12 horas durante 4 a 7 días consecutivos, para mezclarse con el lactoreemplazante (al añadir el agua).

Cerdos y conejos

25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo por día (equivalente a 3 ml de solución por 10 kg de peso vivo por día en continuo), durante 4 a 7 días consecutivos, para diluirse en agua de bebida.

Pollos

25 mg de sulfadiazina y 5 mg de trimetoprima por kg de peso vivo por día (equivalente a 0,3 ml de solución por kg de peso vivo por día en continuo), durante 4 a 7 días consecutivos, para diluirse en agua de bebida.

Instrucciones para la preparación de soluciones del medicamento veterinario:

Para asegurar la dosis correcta, debe determinarse el peso corporal con la mayor exactitud posible para evitar la una dosificación insuficiente. El consumo de agua de bebida medicamentosa depende de la condición fisiológica y clínica de los animales. Para obtener la dosis correcta, la concentración de sulfadiazina y trimetoprima debe ajustarse en consecuencia.

La cantidad de medicamento veterinario a incorporar debe establecerse de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (mg de medicamento veterinario por kg de peso y día)} \times \text{Peso corporal medio (kg) de los animales a tratar}}{\text{Consumo medio diario de agua (litros) por animal y día}} = \text{___mg de medicamento veterinario por litro de agua de bebida/leche}$$

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

El agua de bebida medicamentosa debe ser la única fuente de agua durante el tratamiento. Se debe desechar cualquier agua de bebida medicamentosa que no se consuma en un plazo de 24 horas.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Terneros

Carne: 12 días.

Corderos

Carne: 12 días.

Cerdos

Carne: 12 días.

Conejos

Carne: 12 días.

Pollos

Carne: 12 días.

Huevos: No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Conservar en lugar seco.
Proteger de la luz.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de EXP. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

Período de validez después de abierto el envase: uso inmediato.

Período de validez después de su dilución en el agua de bebida según las instrucciones: 24 horas.

Período de validez después de su disolución en la leche según las instrucciones: 2 horas.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

Los animales gravemente enfermos pueden sufrir una disminución del apetito y del consumo de agua. Si es necesario, debe ajustarse la concentración del medicamento veterinario en el agua de bebida para asegurarse que se consume la dosis recomendada.

Cerdos, terneros pre-rumiantes, corderos pre-rumiantes y conejos: la absorción del medicamento por los animales puede verse alterada como consecuencia de la enfermedad. En caso de ingesta insuficiente de agua, los animales deberán tratarse por vía parenteral utilizando en su lugar un medicamento veterinario inyectable adecuado prescrito por el veterinario.

Precauciones especiales para su uso en animales:

Debido a la probable variabilidad (tiempo, geografía) en la sensibilidad de bacterias para las sulfonamidas potenciadas, la aparición de resistencia de bacterias puede variar entre países e incluso de una granja a otra, por lo que se recomienda el muestreo bacteriológico y las pruebas de sensibilidad. Es particularmente importante para las infecciones por E. coli donde se observan altos porcentajes de resistencia (ver sección 5.1).

El uso del medicamento veterinario debe basarse en las pruebas de sensibilidad de bacterias aisladas del animal. Si esto no es posible, la terapia debe basarse en información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las bacterias diana.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en el Resumen de las características del producto (RCP) puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la sulfadiazina y a la trimetoprima y también puede disminuir la eficacia de las combinaciones de trimetoprima con otras como consecuencia de la potencial aparición de resistencias cruzadas.

Cuando se utilice este medicamento veterinario deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales o regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

Para evitar el deterioro de los riñones debido a la cristaluria durante el tratamiento, se debe asegurar que el animal reciba suficiente cantidad de agua de bebida.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:

Este medicamento veterinario contiene sulfadiazina, trimetoprima y macrogol, que pueden causar reacciones alérgicas en algunas personas. La hipersensibilidad a las sulfonamidas puede provocar reacciones cruzadas con otros antibióticos. Las reacciones alérgicas a estas sustancias pueden ser ocasionalmente graves.

Las personas con hipersensibilidad conocida (alergia) a las sulfonamidas, trimetoprima o macrogol deben evitar el contacto con este medicamento veterinario.

Este medicamento veterinario puede causar irritación de la piel o los ojos. Durante la preparación y administración del agua de bebida medicamentosa, debe evitarse el contacto con la piel y los ojos. Usar un equipo de protección individual consistente en guantes impermeables y gafas de seguridad al manipular el medicamento veterinario. En caso de contacto accidental con los ojos o la piel, lave la zona afectada con abundante agua y, si se produce una erupción cutánea, consulte inmediatamente con el médico y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Lávese las manos después de su uso.

Este medicamento veterinario puede ser dañino si se ingiere. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Gestación, lactancia y puesta:

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos han demostrado efectos teratogénicos y tóxicos para el feto.

No usar durante la gestación, la lactancia y la puesta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No administrar de forma concomitante con coccidiostatos o medicamentos veterinarios que contengan sulfonamidas.

No asociar con PABA (ácido para-aminobenzoico).

Las sulfonamidas potencian la acción de los anticoagulantes.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

La sobredosis de sulfonamidas causa toxicidad renal. En este caso, la administración del medicamento veterinario debe suspenderse.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Pregunte a su veterinario cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

<DD/MM/YYYY>

Para completar a nivel nacional

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Formatos:

Cajas de cartón que contienen un frasco de 100 ml, 250 ml, 500 ml o 1 l.

Envases de 2 l, 5 l o 10 l.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.