

## **Annexe I**

**Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres**

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
France	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Triméthopri me Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solution orale	Bovins (veaux), ovins (agneaux), porcins, lapins, volailles (poulets, dindes, canards)	Voie orale
Grèce	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Triméthopri me Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solution orale	Poulets de chair	Voie orale
Luxembourg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Triméthopri me Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solution orale	Bovins (veaux), ovins (agneaux), porcins, lapins, volailles (poulets, dindes, canards)	Voie orale
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	Triméthopri me Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solution orale	Poulets de chair	Voie orale

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice**

# Résumé général de l'évaluation scientifique d'Adjusol tmp sulfa liquide et noms associés (voir Annexe I)

## 1. Introduction

Adjusol tmp sulfa liquide et noms associés (ci-après désigné Adjusol) est une solution à utiliser dans l'eau de boisson ou le lait contenant 83,35 mg/ml de sulfadiazine et 16,65 mg/ml de triméthoprimine comme substances actives. Le médicament vétérinaire est indiqué pour les infections causées par des bactéries sensibles à l'association sulfadiazine-triméthoprimine.

Le 8 juillet 2019, la Commission européenne a adressé au CVMP/à l'Agence européenne des médicaments une notification de saisine au titre de l'article 34, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE pour Adjusol tmp sulfa liquide et noms associés. La Commission européenne soumettait la question en raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres de l'Union européenne, qui ont conduit à des contradictions dans les informations sur le produit Adjusol tmp sulfa liquide et noms associés.

Les principaux domaines de désaccord dans les informations sur le produit existantes portent sur les espèces cibles, les indications et la posologie.

## 2. Examen des données disponibles

À l'appui des indications proposées chez les espèces cibles (voir ci-dessous), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a fourni un ensemble de données de sensibilité *in vitro*, de données pharmacocinétiques, une approche de modélisation de la pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) et des justifications issues de la littérature scientifique, notamment des données d'efficacité avec l'association fixe proposée ou avec d'autres associations contenant le triméthoprimine et un sulfamide.

Un examen de la littérature a été présenté pour déterminer les bactéries pertinentes à traiter par l'association pour chaque espèce, mais il a été considéré comme étant insuffisant pour étayer une quelconque indication.

Le dossier d'Adjusol ainsi que la littérature scientifique ne contiennent que de rares données cliniques sur l'efficacité de l'association. Les études étaient généralement anciennes, leur taille d'échantillon était réduite et elles utilisaient des doses différentes de celles proposées, concernaient des sous-catégories animales différentes, et la voie d'administration n'était pas toujours via l'eau de boisson. Certaines études utilisaient des sulfamides autres que la sulfadiazine. Par conséquent, le CVMP a considéré que la littérature fournie n'était pas décisive, mais qu'elle venait appuyer les indications proposées.

En l'absence de données cliniques solides, le titulaire de l'AMM a présenté un modèle PK/PD pour justifier les indications et la posologie pour toutes les espèces cibles.

Le titulaire de l'AMM a fourni et résumé plusieurs références bibliographiques pour décrire le comportement cinétique des composés chez toutes les espèces animales cibles. L'analyse est étendue, complète et bien mise en œuvre dans les informations du résumé des caractéristiques du produit (RCP), rubrique 5.2 «Caractéristiques pharmacocinétiques».

La littérature scientifique décrit bien que les sulfamides et le triméthoprimine sont des agents bactériostatiques lorsque chaque substance est utilisée individuellement, alors qu'ils exercent un effet bactéricide lorsqu'ils sont utilisés en association. Ces composés ont un effet synergique contre les bactéries sensibles.

Les sulfamides et le triméthoprime se classent dans un schéma classique d'activité antimicrobienne temps-dépendante (destruction concentration-indépendante), où la valeur «T > CMI» (concentration minimale inhibitrice) est considérée être l'index PK/PD approprié (la concentration plasmatique au cours du traitement ne doit pas tomber au-dessous d'une concentration plasmatique effective donnée). Le titulaire de l'AMM n'a pas réalisé d'évaluation tenant compte de cette approche et a plutôt opté pour le rapport ASC/CMI en tant qu'index PK/PD. Toutain *et al.* (2019)<sup>1</sup> ont démontré, au moyen d'un modèle *in silico* semi-mécaniste, que le rapport ASC/CMI est l'index le plus approprié lorsque la demi-vie terminale est relativement longue par rapport à l'intervalle posologique. Le CVMP a considéré que cette approche était acceptable, mais il a également estimé qu'il était important de valider le rapport ASC/CMI en tant qu'index d'efficacité, pour veiller à ne pas accroître le risque de favoriser la résistance aux agents antimicrobiens lorsque l'index T>CMI est une mesure pertinente. Par ailleurs, il est bien établi que les trois index PK/PD (T>CMI, ASC/CMI et C<sub>max</sub>/CMI) présentent une certaine colinéarité (Greko *et al.*, 2003)<sup>2</sup>. Pour ces raisons, le CVMP aurait favorisé une analyse du rapport PK/PD basée sur les deux index T>CMI et ASC/CMI.

En ce qui concerne l'approche retenue par le titulaire de l'AMM, la valeur seuil de l'index PK/PD (ASC/CMI) pour obtenir un effet bactéricide a été estimée supérieure à 25 heures, d'après la publication de Cheng *et al.* (2009)<sup>3</sup>. La valeur a été obtenue au sein d'une population humaine spécifique (personnes thaïlandaises), d'après des études de cinétique de destruction (réalisées sur des isolats de *Burkholderia pseudomallei*); le CVMP ne l'a donc pas reconnue comme étant une valeur universelle. Toutefois, alors qu'il est généralement accepté que l'effet bactéricide probable est atteint avec des valeurs d'environ 100, le CVMP a accepté la valeur cible de PD proposée par le titulaire de l'AMM dans le cadre de cette saisine au titre de l'article 34.

En outre, le titulaire de l'AMM a réalisé un certain nombre d'extrapolations dans le modèle PK/PD, par exemple en considérant un comportement PK linéaire, une faible variabilité des concentrations et une similitude entre les formes pharmaceutiques. Dans le contexte de cette saisine au titre de l'article 34, et tenant compte du fait que cette association d'agents antimicrobiens est utilisée depuis plusieurs décennies, que peu de références bibliographiques utilisent l'eau de boisson et que la comparaison est difficile, le CVMP a pu accepter ces extrapolations de manière générale.

Tenant compte des points abordés ci-dessus, le CVMP a noté que la structure de l'approche numérique (avec une extrapolation directe de l'ASC lorsque les données à comparer étaient obtenues avec une dose différente) et la formule étaient acceptables. Les calculs numériques ont été considérés corrects et, par conséquent, les valeurs supérieures à la CMI déterminée par le titulaire de l'AMM ont pu être acceptées.

Il convient de tenir compte du fait qu'une valeur de CMI est obtenue pour chaque substance active, et une seule valeur (valeur seuil) peut être utilisée pour la comparaison avec les valeurs de CMI (la valeur pour l'association). Pour cette raison, et compte tenu de l'effet synergique mentionné plus haut, la valeur limite de CMI utilisée pour déterminer l'efficacité prédictive était celle du sulfamide.

## **Veaux préruminants**

L'indication proposée est la suivante: «Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica*, de l'entérite aiguë causée par *Salmonella* spp., de l'entérite aiguë et de l'arthrite causées par *Escherichia coli* ou de la septicémie due aux mêmes

---

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.

espèces bactériennes sensibles au triméthoprim et à la sulfadiazine.» À l'appui de cette indication, le titulaire de l'AMM a fourni des données sur la pharmacocinétique des associations sulfadiazine-triméthoprim, une justification PK/PD et une analyse bibliographique sur les agents pathogènes cibles.

Aucune donnée clinique n'a été présentée pour appuyer l'efficacité de l'association contre ces agents pathogènes en pratique clinique. Une analyse bibliographique a été fournie, mais en raison des différences de substances actives, de doses et/ou de voies d'administration, la valeur de ce résumé a été jugée limitée.

La référence à une publication de Roussel *et al.* (1991)<sup>4</sup> a été fournie. Dans cet article de revue bibliographique, une étude de White *et al.* (1981)<sup>5</sup> est décrite, dans laquelle une salmonellose induite de manière expérimentale chez des veaux était traitée par le triméthoprim (4 mg/kg) et la sulfadiazine (20 mg/kg) administrés par voie intramusculaire ou intraveineuse. Toutefois, il s'agit d'une formulation différente de celle d'Adjusol, d'une voie d'administration différente et d'une dose différente.

Les données de sensibilité extraites des programmes de surveillance Vetpath IV (années 2015 et 2016), du réseau Resapath (de 2015 à 2018) et de la littérature (1997 et de 2009 à 2012) sont cohérentes entre elles. Pour *E. coli*, *Salmonella enterica* d'espèce non précisée et *S. enterica* Typhimurium (n=5), une sensibilité de respectivement 70 %, 92 % et 100% a été rapportée. En outre, la CMI<sub>90</sub> calculée pour *M. haemolytica* et *P. multocida* était respectivement de 0,5 et 0,25 µg/ml.

D'après l'analyse PK/PD théorique réalisée par le titulaire de l'AMM (voir commentaire général ci-dessus), les doses recommandées pour les veaux de 12,5 mg de sulfadiazine et de 2,5 mg de triméthoprim par kg de poids vif, toutes les 12 heures pendant 4 à 7 jours consécutifs, permettent de traiter les bactéries ciblées dont la CMI est inférieure à 4,9 µg/ml pour la sulfadiazine. Aucune donnée n'a été fournie pour le triméthoprim. D'après les données disponibles, des valeurs seuil de 0,25, 0,5, 0,25 and 1 µg/ml ont été calculées respectivement pour *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* et *E. coli*.

Néanmoins, s'agissant de *Salmonella*, il a été considéré que l'indication et la dose, qui n'ont pas été justifiées sur le plan scientifique pour une formulation d'association triméthoprim-sulfadiazine dans l'eau de boisson/le lait pour les infections à *Salmonella* chez les veaux, peuvent entraîner des échecs thérapeutiques et conduire à la présence de porteurs latents, qui constituent un risque supplémentaire pour l'animal et pour la santé publique. Le traitement et la métaphylaxie sont discutables pour les infections à *Salmonella* spp. chez les animaux destinés à la consommation. L'utilisation d'agents antimicrobiens pour le traitement de la salmonellose clinique est controversée pour deux raisons principales. Tout d'abord, le traitement n'est potentiellement utile qu'aux premiers stades de l'infection et avec un agent antimicrobien disposant de caractéristiques PK/PD compatibles avec l'efficacité. Ensuite, le traitement antimicrobien présente le/les risque(s) d'induire un statut de «porteur» chez les animaux et de favoriser les *Salmonella* résistantes. Des conclusions semblables ont été tirées à propos du traitement antibiotique des *Salmonella* non typhoïdes chez l'homme, où il a été conclu d'après plusieurs études contrôlées par placebo qu'un traitement antibiotique entraînait une probabilité de présence du même sérovar de *Salmonella* un mois après le traitement quasiment doublée (RR 1,96; IC à 95 % 1,29 à 2,98 ; 112 participants; trois essais), ce qui est significatif sur le plan statistique<sup>6</sup>. De même, les animaux porteurs non cliniques de *Salmonella* entrant dans la chaîne alimentaire représentent une inquiétude majeure pour la santé publique. Par ailleurs, ainsi qu'il ressort de l'avis du

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.

CVMP/CHMP sur la classification des antibiotiques (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)<sup>7</sup>, des preuves récentes montrent qu'en général, un traitement antibiotique par voie orale entraîne davantage de résistance aux agents antimicrobiens qu'un traitement par antibiotiques injectables (Zhang *et al.*, 2013<sup>8</sup> et Zhou *et al.*, 2020<sup>9</sup>).

En outre, la résistance au triméthoprim et à la sulfadiazine est bien décrite chez *Salmonella* spp. (par ex., gènes *sul1*, *sul2*, *dhfr1*) et peut se situer sur des éléments génétiques mobiles, ainsi que sous forme d'intégrons de multirésistance (Randall *et al.*, 2004)<sup>10</sup>. Par conséquent, le CVMP a conclu que l'indication pour *Salmonella* spp. ne pouvait pas être justifiée.

En ce qui concerne le temps d'attente, le titulaire de l'AMM n'a pas présenté d'études sur la déplétion des résidus chez les veaux avec le produit Adjusol. Pour justifier le temps d'attente proposé pour la viande et les abats de veau, le titulaire de l'AMM a présenté des publications sur la déplétion des résidus de sulfamide et de triméthoprim chez cette espèce cible.

Les informations présentées ont été jugées insuffisantes pour établir un temps d'attente adéquat pour les veaux. Cependant, il convient de noter que les veaux étaient autorisés comme espèce cible uniquement en France et au Luxembourg, avec un temps d'attente de 12 jours pour la viande et les abats de veau, et aucune décision divergente n'a par conséquent été prise.

Considérant le cadre des procédures de saisine au titre de l'article 34, compte tenu du fait qu'aucune suspicion de violation de la limite maximale de résidus (LMR) n'a jamais été signalée au titulaire de l'AMM concernant Adjusol, et afin de maintenir la disponibilité continue des médicaments vétérinaires, il a été conclu que le maintien du temps d'attente actuellement autorisé de 12 jours pour la viande et les abats de veau pour Adjusol administré à la dose de 12,5 mg de sulfadiazine et de 2,5 mg de triméthoprim par kg de poids vif toutes les 12 heures pendant 4 à 7 jours consécutifs garantirait une sécurité adéquate pour le consommateur.

### **Agneaux préruminants**

Aucune donnée n'a été fournie pour appuyer une quelconque indication chez les agneaux. Néanmoins, dans le cadre d'une saisine au titre de l'article 34, une indication peut être maintenue en se basant sur une utilisation bien établie ainsi que sur le manque de preuves faisant état d'un risque, comme une nouvelle information de pharmacovigilance en rapport avec une suspicion de manque d'efficacité escomptée. Les agneaux sont autorisés en tant qu'espèce cible en France depuis des décennies avec les mêmes indications que pour les veaux. Par conséquent, une extrapolation des indications relatives aux veaux pourrait être acceptée pour les agneaux.

En ce qui concerne le temps d'attente, le titulaire de l'AMM n'a pas présenté d'études sur la déplétion des résidus chez les agneaux avec le produit Adjusol. Pour justifier le temps d'attente proposé pour la viande et les abats d'agneau, le titulaire de l'AMM a présenté des publications sur la déplétion des résidus de sulfamide et de triméthoprim chez cette espèce cible.

Les informations présentées ont été jugées insuffisantes pour établir un temps d'attente adéquat pour les agneaux. Toutefois, en se basant sur les mêmes considérations que pour les veaux, il a été conclu que le maintien du délai d'attente actuellement autorisé de 12 jours pour la viande et les abats d'agneau pour Adjusol administré à une dose de 12,5 mg de sulfadiazine et 2,5 mg de triméthoprim

---

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.

par kg de poids vif toutes les 12 heures pendant 4 à 7 jours consécutifs garantirait une sécurité adéquate pour le consommateur.

## Porcins

L'indication proposée est la suivante: «Traitement et métaphylaxie de la polyarthrite causée par *Streptococcus suis*, infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae* et entérite aiguë causée par *Escherichia coli* sensible au triméthoprim et à la sulfadiazine.» À l'appui de cette indication, le titulaire de l'AMM a fourni des données sur la pharmacocinétique des associations sulfadiazine-triméthoprim, une justification PK/PD et une analyse bibliographique sur les agents pathogènes cibles.

Aucune donnée clinique n'a été présentée pour appuyer l'efficacité de l'association contre ces agents pathogènes en pratique clinique. Une analyse bibliographique a été fournie. Toutefois, alors qu'il est accepté que l'association est largement utilisée pour le traitement dans les indications proposées, en raison des différences de substances actives, de doses et/ou de voies d'administration, la valeur de ce résumé a été jugée limitée et celui-ci peut seulement être considéré comme un document d'appui.

D'après l'analyse PK/PD réalisée par le titulaire de l'AMM (voir commentaire général ci-dessus), les doses recommandées pour les porcins de 25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprim par kg de poids vif, toutes les 12 heures pendant 4 à 7 jours consécutifs, permettent de traiter les bactéries ciblées dont la CMI est inférieure à 4,6 µg/ml pour la sulfadiazine et à 0,18 µg/ml pour le triméthoprim. D'après les données disponibles, les valeurs seuil de 4, 1 et 1 µg/ml ont été calculées respectivement pour *S. suis*, *P. multocida* et *E. coli*. Une CMI<sub>90</sub> de 0,25 µg/ml a été rapportée pour *A. pleuropneumoniae*.

En outre, des données extraites du programme Vetpath IV, du réseau Resapath et de la littérature rapportent une sensibilité très basse pour *E. coli*, alors que pour *P. multocida* et *S. suis*, la sensibilité reste élevée. Par ailleurs, le triméthoprim et la sulfadiazine sont classés comme des agents antimicrobiens de catégorie D et doivent donc être utilisés dans la mesure du possible en traitement de première intention. En revanche, les alternatives de traitement de la colibacillose chez les porcins comprennent les aminoglycosides (catégorie C), les quinolones (catégorie B) et la colistine (catégorie A). Dès lors, le CVMP a considéré qu'il était justifié d'accepter l'indication proposée (en particulier parce qu'elle concerne spécifiquement les *E. coli* sensibles et que la rubrique 4.5 «Précautions particulières d'emploi» du RCP indique que l'échantillonnage bactériologique et l'antibiogramme sont particulièrement importants pour *E. coli* en raison de la résistance), ce qui maintient ainsi la possibilité d'utiliser l'association triméthoprim-sulfadiazine en traitement de première intention de la colibacillose dans les régions/exploitations où le profil de sensibilité d'*E. coli* le permet.

En ce qui concerne le temps d'attente, le titulaire de l'AMM n'a pas présenté d'études sur la déplétion des résidus chez les porcins avec le produit Adjusol. Pour justifier le temps d'attente proposé pour la viande et les abats de porc, le titulaire de l'AMM a présenté des publications sur la déplétion des résidus de sulfamide et de triméthoprim chez cette espèce cible.

Les informations présentées ont été jugées insuffisantes pour établir un temps d'attente adéquat pour les porcins. Toutefois, en se basant sur les mêmes considérations que pour les veaux, il a été conclu que le maintien du temps d'attente actuellement autorisé de 12 jours pour la viande et les abats de porc pour Adjusol administré à une dose de 25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprim par kg de poids vif toutes les 12 heures pendant 4 à 7 jours consécutifs garantirait une sécurité adéquate pour le consommateur.



## Lapins

L'indication proposée est la suivante: «Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida* et de l'entérite aiguë causée par *Escherichia coli* sensible au triméthoprim et à la sulfadiazine. Traitement de la mastite ou de la dermopathie causée par *Staphylococcus aureus* sensible au triméthoprim et à la sulfadiazine.» À l'appui de cette indication, le titulaire de l'AMM a fourni des données sur la pharmacocinétique des associations sulfadiazine-triméthoprim, une justification PK/PD et une analyse bibliographique sur les agents pathogènes cibles.

Aucune donnée clinique ni référence bibliographique n'a été présentée pour appuyer l'efficacité de l'association contre ces agents pathogènes en pratique clinique.

D'après l'analyse PK/PD réalisée par le titulaire de l'AMM (voir commentaire général ci-dessus), il a été établi que la valeur seuil était supposée supérieure à 1,8. Cependant, aucune valeur seuil de référence n'a été fournie pour les différents agents pathogènes et par conséquent, aucune conclusion n'a pu être tirée.

Les données extraites du réseau Resapath (de 2015 à 2018) montrent une sensibilité très stable et élevée de *P. multocida* à l'association (plus de 91 %).

Pour *E. coli*, une sensibilité très basse de 34 % a été rapportée en 2018. Néanmoins, le triméthoprim et la sulfadiazine sont classés comme des agents antimicrobiens de catégorie D et doivent donc être utilisés dans la mesure du possible en traitement de première intention. En revanche, les alternatives de traitement de la colibacillose chez les lapins comprennent les aminoglycosides (catégorie C), les quinolones (catégorie B) et la colistine (catégorie A). D'après ces éléments, le CVMP a considéré qu'il était justifié d'accepter l'indication proposée (en particulier parce qu'elle concerne spécifiquement les *E. coli* sensibles et que la rubrique 4.5 «Précautions particulières d'emploi» du RCP indique que l'échantillonnage bactériologique et l'antibiogramme sont particulièrement importants pour *E. coli* en raison de la résistance), ce qui maintient ainsi la possibilité d'utiliser l'association triméthoprim-sulfadiazine en traitement de première intention de la colibacillose dans les régions/exploitations où le profil de sensibilité d'*E. coli* le permet.

La sensibilité de *S. aureus* s'est améliorée, passant de 50 % en 2010 à 72 % en 2018. Cependant, l'allégation thérapeutique proposée par le titulaire de l'AMM pour *S. aureus* n'a pas été considérée comme étant acceptable car la formulation du produit (à mélanger dans de l'eau de boisson) permet seulement une allégation pour à la fois le traitement et la métaphylaxie dans le cas des animaux d'élevage, conformément à la ligne directrice du CVMP pour la démonstration de l'efficacité des médicaments vétérinaires contenant des substances antimicrobiennes (EMA/CVMP/627/2001-Rév.1)<sup>11</sup>.

Malgré le manque de données pour justifier l'efficacité du produit dans les indications proposées, le CVMP a considéré que dans le cadre d'une saisine au titre de l'article 34, une indication peut être maintenue en se basant sur une utilisation bien établie ainsi que sur le manque de preuves faisant état d'un risque, comme une nouvelle information de pharmacovigilance en rapport avec la suspicion de manque d'efficacité escomptée. Les lapins sont autorisés comme espèce cible en France depuis des décennies pour le traitement des infections causées par des bactéries sensibles au triméthoprim et à la sulfadiazine, et afin de maintenir la disponibilité d'Adjusol pour le traitement de maladies importantes chez cette espèce mineure, il a été conclu que les indications pour le lapin, limitées aux infections causées par *P. multocida* et *E. coli*, pouvaient être acceptées sur la base des données de sensibilité.

---

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

En ce qui concerne le temps d'attente, le titulaire de l'AMM n'a pas présenté d'études sur la déplétion des résidus chez les lapins avec le produit Adjusol. Pour justifier le temps d'attente proposé pour la viande et les abats de lapin, le titulaire de l'AMM a présenté des publications sur la déplétion des résidus de sulfamide et de triméthoprim chez cette espèce cible.

Les informations présentées ont été jugées insuffisantes pour établir un temps d'attente adéquat pour les lapins. Toutefois, en se basant sur les mêmes considérations que pour les veaux, il a été conclu que le maintien du temps d'attente actuellement autorisé de 12 jours pour la viande et les abats de lapin pour Adjusol administré à une dose de 25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprim par kg de poids vif toutes les 12 heures pendant 4 à 7 jours consécutifs garantirait une sécurité adéquate pour le consommateur.

## **Poulets**

L'indication proposée est la suivante : «Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida*, du coryza infectieux causé par *Avibacterium paragallinarum* et des infections respiratoires causées par *Escherichia coli* sensible au triméthoprim et à la sulfadiazine. Traitement de l'arthrite ou de la septicémie causée par *Staphylococcus aureus* sensible au triméthoprim et à la sulfadiazine.» À l'appui de cette indication, le titulaire de l'AMM a fourni des données sur la pharmacocinétique des associations sulfadiazine-triméthoprim, une justification PK/PD et une analyse bibliographique sur les agents pathogènes cibles.

D'après l'analyse PK/PD réalisée par le titulaire de l'AMM (voir commentaire général ci-dessus), les doses recommandées pour les poulets de 25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprim par kg de poids vif, pendant 4 à 7 jours consécutifs, permettent de traiter les bactéries cibles dont la CMI est inférieure ou égale à 1,8 µg/ml pour la sulfadiazine et à 0,04 µg/ml pour le triméthoprim.

Une valeur seuil de 1 µg/ml a été calculée pour *E. coli*. *E. coli* présente un taux de sensibilité récent à l'association assez bon (80 %) et stable au fil du temps.

Pour *Staphylococcus aureus*, l'effet thérapeutique de l'association sulfadiazine-triméthoprim a été examiné dans un modèle expérimental d'arthrite induite chez des poulets de chair par Mosleh *et al.* (2016)<sup>12</sup>, qui ont montré que l'association fixe administrée pendant 5 jours à une dose légèrement inférieure est efficace pour le traitement de l'infection à *S. aureus*. En outre, *S. aureus* est et reste très sensible à l'association selon les données du réseau Resapath. Cependant, l'allégation thérapeutique proposée par le titulaire de l'AMM pour *S. aureus* n'a pas été considérée comme étant acceptable, car la formulation du produit (à mélanger dans de l'eau de boisson) permet seulement une allégation pour à la fois le traitement et la métaphylaxie dans le cas des animaux d'élevage, conformément à la ligne directrice du CVMP pour la démonstration de l'efficacité des médicaments vétérinaires contenant des substances antimicrobiennes (EMA/CVMP/627/2001-Rév.1)<sup>11</sup>.

À l'appui de l'indication pour *A. paragallinarum*, une seule référence bibliographique provenant des États-Unis (Crispo *et al.*, 2019)<sup>13</sup> a été fournie et aucune autre donnée n'a été présentée, notamment aucune donnée de sensibilité du réseau Resapath. Ces informations ont été jugées insuffisantes pour accepter l'indication.

Concernant *Pasteurella multocida*, une étude clinique menée sur le terrain par White *et al.* (1983)<sup>14</sup> a été fournie et était présente dans le dossier initial d'autorisation de mise sur le marché, mais la valeur

---

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.

de cette étude a été jugée limitée. Aucune des références bibliographiques fournies n'appuyait l'utilisation de l'association sulfadiazine-triméthoprime à la dose proposée chez les poulets. Le titulaire de l'AMM n'a rapporté aucune donnée de sensibilité. Par conséquent, ces données ont été jugées insuffisantes pour étayer l'indication.

En ce qui concerne le temps d'attente, le titulaire de l'AMM a présenté une étude exclusive sur les résidus chez les poulets de chair, menée avant la détermination des LMR définitives pour le triméthoprime, d'après les lignes directrices de BPL de l'OCDE. Des poulets de chair étaient traités par Adjusol tmp sulfa liquide dans l'eau de boisson *ad libitum* pendant 5 jours à une dose réelle moyenne de  $43,9 \pm 12,0$  mg/kg/jour de sulfadiazine et  $8,6 \pm 2,3$  mg/kg/jour de triméthoprime.

Le nombre d'animaux utilisés dans l'étude (35) et le moment du recueil des échantillons ont été considérés adéquats pour permettre l'évaluation des données. Il a été considéré que la dose reçue était représentative d'une administration normale du produit et conforme à la posologie en Grèce et au Portugal.

Pour la sulfadiazine, la méthode statistique peut être utilisée dans le cas de la peau, ce qui conduit à un temps d'attente de 9 jours; cependant, le critère de linéarité n'est pas satisfait. Pour le reste des tissus, la méthode statistique ne peut pas être utilisée car pour la majorité des temps d'abattage, les concentrations trouvées étaient inférieures à la limite de quantification (LQ) dans les différents tissus des différents animaux inclus dans l'étude. Par conséquent, la méthode alternative doit être utilisée pour calculer le temps d'attente. Dans ce cas, au jour 10, tous les résidus dans tous les tissus se situent sous la LMR pour la sulfadiazine, et après l'ajout d'une marge de sécurité de 20 %, un temps d'attente de 12 jours pour la sulfadiazine a été jugé adéquat.

Pour le triméthoprime, étant donné que la LQ du triméthoprime correspond à la LMR (50 µg/kg), le comportement des résidus de triméthoprime ne peut pas être déterminé et par conséquent, il n'a pas été possible d'établir un temps d'attente.

Une limite majeure est néanmoins identifiée concernant les informations sur la stabilité des substances actives au cours de la congélation. La stabilité du triméthoprime dans les tissus congelés n'est pas fournie. La sulfadiazine semble ne pas être stable dans les tissus rénaux congelés (en effet, les concentrations de résidus sont inférieures à la LQ même juste après la fin du traitement). Le titulaire de l'AMM n'a pas fourni d'explication à cette observation. La déplétion de la sulfadiazine dans les reins est donc considérée comme étant inconnue dans cette étude. En outre, aucune information sur la période de stockage appliquée aux échantillons de tissu dans l'étude des résidus à -20 °C n'a été fournie. En raison de ces limites, aucune conclusion n'a pu être tirée de l'étude présentée sur la déplétion des résidus.

Par ailleurs, le titulaire de l'AMM a fourni de la documentation d'appui sur la déplétion des résidus de sulfamide et de triméthoprime dans cette espèce cible. Cette documentation comportait diverses citations sur les résidus dans le rapport de synthèse sur le triméthoprime<sup>15</sup> et des références bibliographiques sur les résidus de sulfamide et de triméthoprime.

Prises individuellement, les données présentées ont été jugées insuffisantes pour établir un temps d'attente adéquat pour les poulets. Cependant, en examinant les données globales fournies dans leur totalité et en considérant également le cadre d'une saisine au titre de l'article 34, il a été conclu que le maintien du temps d'attente actuellement autorisé de 12 jours pour la viande et les abats de poulet pour Adjusol administré à une dose de 25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprime par kg de poids vif pendant 4 à 7 jours consécutifs garantirait une sécurité adéquate pour le consommateur.

---

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

### 3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

#### Introduction

Cette évaluation du rapport bénéfice/risque est réalisée dans le contexte de l'article 34 de la directive 2001/82/CE, dont le but est d'harmoniser au sein de l'UE les conditions d'autorisation du médicament vétérinaire Adjusol tmp sulfa liquide et noms associés. La saisine permet l'harmonisation complète des informations sur le produit. Cette évaluation est axée sur les questions relatives à l'harmonisation qui peuvent modifier le rapport bénéfice/risque.

Adjusol est une solution à utiliser dans l'eau de boisson/le lait contenant 83,35 mg/ml de sulfadiazine et 16,65 mg/ml de triméthoprimine comme substances actives. Le médicament vétérinaire est indiqué pour les infections causées par des bactéries sensibles à l'association sulfadiazine-triméthoprimine.

#### Évaluation des bénéfices

Les indications suivantes pour Adjusol peuvent être étayées par les données fournies:

**Veaux et agneaux prérumnants:**

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica* et des infections causées par *Escherichia coli* sensible au triméthoprimine et à la sulfadiazine.

La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

**Porcins:**

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae* et des infections causées par *Streptococcus suis* ou *Escherichia coli* sensible au triméthoprimine et à la sulfadiazine.

La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

**Lapins:**

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires causées par *Pasteurella multocida* et de la colibacillose causée par *Escherichia coli* sensible au triméthoprimine et à la sulfadiazine.

La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

**Poulets:**

Traitement et métaphylaxie de la colibacillose causée par *Escherichia coli* sensible au triméthoprimine et à la sulfadiazine.

La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

À l'appui de ces indications, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni un ensemble de données de sensibilité *in vitro*, de données pharmacocinétiques, une approche de modélisation PK/PD et des justifications issues de la littérature scientifique, notamment des données d'efficacité avec l'association fixe proposée ou avec d'autres associations contenant le triméthoprimine et un sulfamide.

La posologie autorisée était justifiée pour chacune des espèces bactériennes cibles, à travers un ensemble de données d'approche PK/PD, de CMI actualisées lorsqu'elles étaient disponibles et de données d'efficacité rapportées identifiées dans la littérature et étayant la posologie proposée.

#### Évaluation des risques

Étant donné que les posologies recommandées n'ont pas augmenté et que les indications n'ont pas été étendues par rapport à celles déjà approuvées, l'évaluation de la sécurité des animaux cibles, du risque pour l'environnement et de la sécurité de l'utilisateur n'a pas identifié de nouveaux problèmes.

Les mises en garde et précautions harmonisées proposées dans les informations sur le produit sont considérées adéquates pour garantir la sécurité du produit chez les animaux cibles et les utilisateurs. L'information concernant la persistance du triméthoprime dans les sols a été ajoutée aux informations sur le produit.

Une étude sur la déplétion des résidus chez les poulets a été mise à disposition et s'est avérée non concluante sur le plan de la fiabilité des données et de la validation et, par voie de conséquence, du résultat. Le titulaire de l'AMM a également présenté un certain nombre de références bibliographiques pour justifier les temps d'attente proposés pour toutes les espèces cibles. D'après l'évaluation de l'ensemble des informations disponibles, le maintien des temps d'attente actuellement en vigueur pour toutes les espèces cibles a été considéré comme étant sûr pour le consommateur.

Le titulaire de l'AMM a fourni des informations sur la situation actuelle concernant la résistance à l'association triméthoprime/sulfamides. Les précautions d'utilisation chez les animaux ont été complétées dans les informations sur le produit afin de prendre en compte les recommandations actuelles sur l'utilisation prudente et rationnelle des agents antimicrobiens. Les informations sur les propriétés pharmacodynamiques ont été mises à jour avec les pourcentages de sensibilité observés chez *E. coli* pour chaque espèce animale cible.

### **Mesures de gestion ou d'atténuation des risques**

Les informations harmonisées sur le produit Adjusol contiennent les renseignements nécessaires pour assurer l'utilisation sûre et efficace du produit chez les espèces animales cibles.

Adjusol inclut des mises en garde sur l'utilisation prudente des substances antimicrobiennes conformément à la ligne directrice du CVMP sur le RCP des agents antimicrobiens (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>16</sup>.

Il est recommandé aux utilisateurs de prendre les précautions suffisantes lors de la manipulation du produit afin d'éviter toute exposition.

Les temps d'attente ont été examinés après l'évaluation des données disponibles sur la déplétion des résidus afin d'assurer la sécurité du consommateur.

### **Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque**

Adjusol a été accepté dans les indications énumérées ci-dessus chez les veaux et les agneaux préruminants, les porcins, les lapins et les poulets. La situation en matière de résistance pour les agents pathogènes cibles est considérée comme étant favorable.

Il existe peu de preuves d'effets indésirables graves, à l'exception de l'utilisation chez des animaux atteints d'une maladie hépatique ou rénale grave, d'oligurie ou d'anurie.

Les risques pour les utilisateurs ont été jugés faibles et des informations adéquates sont fournies dans les informations sur le produit pour garantir la sécurité de l'utilisateur.

Des temps d'attente satisfaisants ont été fixés pour assurer la sécurité des consommateurs.

Compte tenu des motifs de la saisine et des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque du produit demeure favorable, sous réserve des modifications recommandées des informations sur le produit.

---

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

## **Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice**

Considérant ce qui suit:

- le CVMP a estimé que la saisine visait à l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le CVMP a examiné le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché et a tenu compte de l'ensemble des données présentées;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Adjusol tmp sulfa liquide et noms associés figurant à l'annexe I pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III.

## **Annexe III**

### **Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice**

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**



## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de marque> 16,65 mg/ml + 83,35 mg/ml solution pour administration dans l'eau de boisson/lait

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

### Substances actives :

Sulfadiazine	83,35 mg
Triméthoprim	16,65 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour administration dans l'eau de boisson ou le lait.  
Solution jaune pâle, légèrement visqueuse.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Espèces cibles

Veaux et agneaux pré-ruminants, porcins, lapins et poulets.

### 4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

#### Veaux et agneaux pré-ruminants

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires associées à *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica* et des infections associées à *Escherichia coli* sensibles à la sulfadiazine et au triméthoprim.  
La présence de la maladie dans le groupe doit être établie avant l'utilisation du médicament.

#### Porcins

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires associées à *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae* et des infections associées à *Streptococcus suis* ou *Escherichia coli* sensibles à la sulfadiazine et au triméthoprim.  
La présence de la maladie dans le groupe doit être établie avant l'utilisation du médicament.

#### Lapins

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires associées à *Pasteurella multocida*, et de la colibacillose associée à *Escherichia coli* sensibles à la sulfadiazine et au triméthoprim.  
La présence de la maladie dans le groupe doit être établie avant l'utilisation du médicament.

#### Poulets

Traitement et métaphylaxie de la colibacillose associée à *Escherichia coli* sensibles à la sulfadiazine et au triméthoprim.  
La présence de la maladie dans le lot doit être établie avant l'utilisation du médicament.

### 4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.  
Ne pas utiliser chez les animaux souffrant de pathologies hépatiques ou rénales sévères, d'oligurie ou d'anurie.

#### 4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Les animaux atteints de maladies graves peuvent avoir une diminution de l'appétit et de la consommation d'eau. Si nécessaire, la concentration dans l'eau de boisson du médicament vétérinaire devra être ajustée afin de s'assurer que la dose recommandée a bien été absorbée.

Porcins, veaux et agneaux pré-ruminants et lapins : la prise du médicament par les animaux peut être modifiée en raison de la maladie. En cas de consommation d'eau insuffisante, il est préférable d'utiliser un médicament vétérinaire injectable adapté prescrit par le vétérinaire.

#### 4.5 Précautions particulières d'emploi

##### Précautions particulières d'emploi chez les animaux

En raison de la variabilité probable (temporelle, géographique) de la sensibilité des bactéries aux sulfonamides potentialisés, l'apparition de résistance des bactéries peut varier d'un pays à l'autre, et même d'une ferme à l'autre, aussi des échantillons bactériologiques ainsi que des tests de sensibilités sont recommandés. C'est particulièrement important pour les infections dues à *E. coli* pour lesquelles un pourcentage élevé de résistance est observé (voir rubrique 5.1).

L'utilisation de cette spécialité devrait être basée sur un test de sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si ceci n'est pas possible, le traitement devrait être basé sur une information épidémiologique locale (régionale, au niveau de l'exploitation) concernant la sensibilité de la bactérie cible.

L'utilisation de la spécialité en s'écartant des instructions données dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la sulfadiazine et au triméthoprime et peut diminuer l'efficacité de la combinaison du triméthoprime avec d'autres sulfonamides, en raison du potentiel de résistance croisée.

Les politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales doivent être prises en compte lors de l'utilisation du produit.

Pour éviter une détérioration des reins due à une cristalurie durant le traitement, il faut s'assurer que l'animal reçoive une quantité suffisante d'eau potable.

##### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Ce produit contient de la sulfadiazine, du triméthoprime et du macrogol, qui peuvent causer des réactions allergiques chez certaines personnes. L'hypersensibilité aux sulfonamides peut conduire à une réaction croisée avec d'autres antibiotiques.

Les réactions allergiques à ces substances peuvent occasionnellement être graves.

Les personnes ayant une hypersensibilité (allergie) connue aux sulfonamides, triméthoprime ou au macrogol devraient éviter tout contact avec ce médicament vétérinaire.

Ce médicament vétérinaire peut être irritant pour la peau ou les yeux. Durant la préparation et l'administration de l'eau de boisson médicamenteuse, éviter tout contact avec la peau et les yeux. Un équipement de protection personnel composé de gants imperméables et de lunettes de sécurité doit être porté lors de la manipulation du médicament vétérinaire. En cas de contact accidentel avec les yeux ou la peau, laver la zone de contact avec beaucoup d'eau, et en cas d'éruption cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Se laver les mains après usage.

Ce médicament vétérinaire peut être nocif en cas d'ingestion. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

Une diminution de la prise d'eau de boisson a été reportée dans de très rares cas chez les poulets.

Des réactions d'hypersensibilité (allergie) ont été décrites dans la littérature.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

#### **4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte**

Des études sur des rats et des lapins en laboratoire ont montré des effets tératogènes et fœtotoxiques.

Ne pas utiliser en cas de gestation, de lactation ou de ponte.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

Ne pas administrer en même temps qu'un coccidiostatique ou un médicament vétérinaire contenant des sulfonamides.

Ne pas associer à de l'acide para-aminobenzoïque (PABA).

Les sulfonamides potentialisent l'action des anticoagulants.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Voie d'administration :

Voie orale, à utiliser dans l'eau de boisson/le lait de remplacement.

Doses à administrer :

Veaux et agneaux pré-ruminants

12,5 mg de sulfadiazine et 2,5 mg de triméthoprime par kg de poids vif (correspondant à 1,5 ml de solution pour 10 kg de poids vif), toutes les 12 heures pendant 4 à 7 jours consécutifs à mélanger dans le lait de remplacement (au moment de l'ajout de l'eau).

Porcins et lapins

25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprime par kg de poids vif par jour (correspondant à 3 ml de solution pour 10 kg de poids vif par jour en continu), pendant 4 à 7 jours consécutifs, à diluer dans l'eau de boisson.

Poulets

25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprime par kg de poids vif par jour (correspondant à 0,3 ml de solution pour 1 kg de poids vif par jour en continu), pendant 4 à 7 jours consécutifs, à diluer dans l'eau de boisson.

Conseils pour la préparation des solutions de produit :

Pour assurer un dosage correct, le poids devrait être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter tout sous dosage. La consommation d'eau médicamenteuse dépend de l'état physiologique et clinique des animaux. Afin d'obtenir la posologie recommandée, la concentration en sulfadiazine et en triméthoprime doit être ajustée en conséquence.

La posologie du médicament à incorporer doit être établie en fonction de la formule suivante :

$$\frac{\text{Dose (en mg de principe actif par kg de poids vif par jour)} \times \text{Moyenne du poids vif (en kg) des animaux à traiter}}{\text{Moyenne quotidienne de consommation d'eau par animal et par jour (en litre)}} = \text{___ mg de principe actif par litre d'eau de boisson/lait}$$

L'eau de boisson médicamenteuse doit être la seule source d'eau de boisson durant la durée du traitement. Toute eau de boisson médicamenteuse non consommée dans les 24 heures doit être jetée.

#### 4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Un surdosage en sulfonamides entraîne une toxicité rénale. Dans ce cas, l'administration du médicament doit être arrêtée.

#### 4.11 Temps d'attente

Veaux :

Viande et abats : 12 jours

Agneaux :

Viande et abats : 12 jours

Porcins :

Viande et abats : 12 jours

Lapins :

Viande et abats : 12 jours

Poulets :

Viande et abats : 12 jours

Œuf : Ne pas utiliser chez les oiseaux pondreurs d'œufs destinés à la consommation humaine.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: anti-infectieux à usage systémique.

Code ATCvet : QJ01EW10.

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le triméthoprime et la sulfadiazine ont un large spectre d'activité *in vitro* contre les bactéries Gram + et Gram -, incluant *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* et *E. coli*. Les sulfonamides bloquent la conversion de l'acide para-benzoïque en acide dihydrofolique. Ils ont un effet bactériostatique.

Le triméthoprime inhibe la dihydrofolate réductase, qui convertit l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique.

L'effet du triméthoprime en combinaison avec les sulfonamides est bactéricide. Les sulfonamides et le triméthoprime causent donc une série de blocages successifs de deux enzymes jouant un rôle important dans le métabolisme bactérien. Leur effet est synergique et temps dépendant.

La résistance bactérienne au triméthoprime et aux sulfonamides peut être portée par 5 mécanismes principaux : (1) des changements dans la barrière de perméabilité et/ou des pompes à efflux, (2) une

insensibilité naturelle des enzymes cibles, (3) des modifications des enzymes cibles, (4) des changements des enzymes cibles liés à une mutation ou une recombinaison et (5) une résistance acquise par des enzymes cibles résistantes aux médicaments.

Un résumé des données de sensibilité disponibles des *E.coli* issus de VetPath IV (années 2015 et 2016) et du rapport 2019 du Resapath est présenté ci-dessous.

Les données de sensibilité présentées ont montré des hauts niveaux de résistance au sein des souches d'*E.coli* isolées chez les porcs (39% classées comme sensibles dans les données VetPath IV - n=333 et 51% dans les données Resapath - n=1834).

Pour les veaux, les données VetPath IV (n=230) ont montré une sensibilité de 70%, tandis que selon les données Resapath des veaux non-ruminants (n=4148) et des agneaux (n=334), le pourcentage de sensibilité était respectivement de 60% et 61%. Cette observation a déjà été expliquée par l'existence d'une population résistante mise en évidence par une distribution bimodale.

Pour *E. coli* chez les lapins, selon les données du Resapath, le pourcentage de sensibilité était de seulement 34% (n=227).

Pour les poulets et les dindes, les données du programme VetPath IV (n=65) ont montré une sensibilité d'*E.coli* de 83%.

## 5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la sulfadiazine et du triméthoprime dépendent des espèces. Avec une administration continue dans l'eau de boisson, la concentration à l'état d'équilibre est obtenue en approximativement deux jours.

Globalement, la sulfadiazine a une absorption orale rapide et presque complète avec une persistance des taux plasmatiques et une biodisponibilité orale variant de 80 à 90%, sauf chez les lapins (29%). La fixation aux protéines plasmatiques varie entre 28 et 80%, selon les espèces (28% chez les porcs, 49% chez les veaux, 80% dans l'espèce poule). Elle présente une large distribution dans la plupart des tissus et organes chez toutes les espèces. La sulfadiazine est métabolisée dans le foie, et excrétée principalement dans les urines.

Après administration orale, le triméthoprime est rapidement et bien absorbé, avec une biodisponibilité variant de 80 à 90%. Environ 30% à 60% du triméthoprime est lié aux protéines plasmatiques, cette fraction variant en fonction des espèces (49% chez les porcs, 57% chez les veaux, 77% dans l'espèce poule). Il présente une large distribution dans la plupart des tissus et organes chez toutes les espèces. Les concentrations tissulaires, notamment dans les poumons, le foie et les reins sont souvent plus élevées que les concentrations plasmatiques correspondantes. Le triméthoprime est probablement métabolisé dans le foie, et principalement excrété dans les urines. Le taux d'élimination du triméthoprime est en général plus rapide que celui de la sulfadiazine chez toutes les espèces.

### Propriétés environnementales

Le triméthoprime est persistant dans les sols.

## 6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Macrogol 200  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau purifiée

## **6.2 Incompatibilités majeures**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

## **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans  
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : à utiliser immédiatement  
Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson conforme aux instructions : 24 heures  
Durée de conservation après dilution dans le lait conforme aux instructions : 2 heures

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans un endroit sec.  
Protéger de la lumière.

## **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Flacons ou bidons de polyéthylène fermés par un bouchon à vis en plastique.

Présentations :

Boite en carton contenant un flacon de 100 ml, 250 ml, 500 ml ou 1 l.  
Bidon de 2 l, 5 l, 10 l

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

VIRBAC  
1<sup>ère</sup> Avenue - 2065 m - LID  
06516 Carros  
France

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*À compléter en fonction du pays.*

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

*À compléter en fonction du pays.*

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

*À compléter en fonction du pays.*

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boite en carton de 100 ml, 250 ml, 500 ml ou 1 l  
Bidon de 2 l, 5 l, 10 l

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

<Nom de marque> 16,65 mg/ml + 83,35 mg/ml solution pour administration dans l'eau de boisson/lait

**2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml contient :  
83,35 mg Sulfadiazine  
16,65 mg Triméthoprim

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution pour administration dans l'eau de boisson/lait

**4. TAILLE DE L'EMBALLAGE**

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

**5. ESPÈCES CIBLES**

Veaux et agneaux pré-ruminants, porcins, lapins et poulets.

**6. INDICATION(S)**

**7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**8. TEMPS D'ATTENTE**

Veaux :  
Viande et abats : 12 jours

Agneaux :

Viande et abats : 12 jours

Porcins :

Viande et abats : 12 jours

Lapins :

Viande et abats : 12 jours

Poulets :

Viande et abats : 12 jours

Œuf : Ne pas utiliser chez les oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine.

**9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)**

Lire la notice avant utilisation.

**10. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {mois/année}

Après ouverture à utiliser immédiatement.

**11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans un endroit sec.

Protéger de la lumière.

**12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT**

Élimination : lire la notice

**13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ÉCHÉANT**

À usage vétérinaire - A ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée au moins pendant 5 ans.  
Liste I.

**14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

VIRBAC

1<sup>ère</sup> Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros  
France

**16. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*À compléter en fonction du pays.*

**17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot {numéro}

**B. NOTICE**

## NOTICE :

<Nom de marque> 16,65 mg/ml + 83,35 mg/ml solution pour administration dans l'eau de boisson/lait

### 1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant responsable de la libération des lots :

VIRBAC

1<sup>ère</sup> Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

France

### 2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

<Nom de marque> 16,65 mg/ml + 83,35 mg/ml solution pour administration dans l'eau de boisson/lait

Sulfadiazine

Triméthoprim

### 3. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Chaque mL contient :

#### Substances actives :

Sulfadiazine 83,35 mg

Triméthoprim 16,65 mg

Solution jaune pâle, légèrement visqueuse.

### 4. INDICATION(S)

#### Veaux et agneaux pré-ruminants

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires associées à *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica* et des infections associées à *Escherichia coli* sensibles à la sulfadiazine et au triméthoprim. La présence de la maladie dans le groupe doit être établie avant l'utilisation du médicament.

#### Porcins

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires associées à *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae* et des infections associées à *Streptococcus suis* ou *Escherichia coli* sensibles à la sulfadiazine et au triméthoprim.

La présence de la maladie dans le groupe doit être établie avant l'utilisation du médicament.

#### Lapins

Traitement et métaphylaxie des infections respiratoires associées à *Pasteurella multocida*, et colibacillose associée à *Escherichia coli* sensibles à la sulfadiazine et au triméthoprim.

La présence de la maladie dans le groupe doit être établie avant l'utilisation du médicament.

#### Poulets

Traitement et métaphylaxie de la colibacillose associée à *Escherichia coli* sensibles à la sulfadiazine et au triméthoprim.

La présence de la maladie dans le lot doit être établie avant l'utilisation du médicament.

## **5. CONTRE-INDICATIONS**

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux souffrant de pathologies hépatiques ou rénales sévères, d'oligurie ou d'anurie.

## **6. EFFETS INDÉSIRABLES**

Une diminution de la prise d'eau de boisson a été reportée dans de très rares cas chez les poulets.

Des réactions d'hypersensibilité (allergie) ont été décrites dans la littérature.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit:

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)>

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a été pas efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

## **7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)**

Veaux et agneaux pré-ruminants, porcins, lapins et poulets.

## **8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION**

Voie d'administration :

Voie orale, à utiliser dans l'eau de boisson/lait de remplacement

Doses à administrer :

Veaux et agneaux pré-ruminants

12,5 mg de sulfadiazine et 2,5 mg de triméthoprime par kg de poids vif (correspondant à 1,5 ml de solution pour 10 kg de poids vif), toutes les 12 heures pendant 4 à 7 jours consécutifs à mélanger dans le lait de remplacement (au moment de l'ajout de l'eau).

Porcins et lapins

25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprime par kg de poids vif par jour (correspondant à 3 ml de solution pour 10 kg de poids vif par jour en continu), pendant 4 à 7 jours consécutifs, à diluer dans l'eau de boisson.

Poulets

25 mg de sulfadiazine et 5 mg de triméthoprime par kg de poids vif par jour (correspondant à 0,3 ml de solution pour 1 kg de poids vif par jour en continu), pendant 4 à 7 jours consécutifs, à diluer dans l'eau de boisson.

### Conseils pour la préparation des solutions de produit :

Pour assurer un dosage correct, le poids devrait être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter tout sous dosages. La consommation d'eau médicamenteuse dépend de l'état physiologique et clinique des animaux. Afin d'obtenir la posologie recommandée, la concentration en sulfadiazine et en triméthoprime doit être ajustée en conséquence.

La posologie du médicament à incorporer doit être établie en fonction de la formule suivante :

$$\frac{\text{Dose (en mg de principe actif par kg de poids vif par jour)} \times \text{Moyenne du poids vif (en kg) des animaux à traiter}}{\text{Moyenne quotidienne de consommation d'eau par animal et par jour (en litre)}} = \text{___ mg de principe actif par litre d'eau de boisson/lait}$$

## **9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE**

L'eau de boisson médicamenteuse doit être la seule source d'eau de boisson durant la durée du traitement. Toute eau de boisson médicamenteuse non consommée dans les 24 heures doit être jetée.

## **10. TEMPS D'ATTENTE**

### Veaux

Viande et abats : 12 jours

### Agneaux

Viande et abats : 12 jours

### Porcins

Viande et abats : 12 jours

### Lapins

Viande et abats : 12 jours

### Poulets

Viande et abats : 12 jours

Œuf : Ne pas utiliser chez les oiseaux pondeurs d'œufs destinés à la consommation humaine.

## **11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver dans un endroit sec.

Protéger de la lumière.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur l'étiquette après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : à utiliser immédiatement

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson conforme aux instructions : 24 heures

Durée de conservation après dilution dans le lait conforme aux instructions : 2 heures

## **12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)**

### Précautions particulières pour chaque espèce cible :

Les animaux atteints de maladies graves peuvent avoir une diminution de l'appétit et de la consommation d'eau. Si nécessaire, la concentration dans l'eau de boisson du médicament vétérinaire devra être ajustée afin de s'assurer que la dose recommandée a bien été absorbée.

Porcins, veaux et agneaux pré-ruminants et lapins : la prise du médicament par les animaux peut être modifiée en raison de la maladie. En cas de consommation d'eau insuffisante, il est préférable d'utiliser médicament vétérinaire injectable adapté prescrit par le vétérinaire.

### Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

En raison de la variabilité probable (temporelle, géographique) de la sensibilité des bactéries aux sulfonamides potentialisés, l'apparition de résistance des bactéries peut varier d'un pays à l'autre, et même d'une ferme à l'autre, aussi des échantillons bactériologiques ainsi que des tests de sensibilités sont recommandés. C'est particulièrement important pour les infections dues à *E. coli* pour lesquelles un pourcentage élevé de résistance est observé.

L'utilisation de cette spécialité devrait être basée sur un test de sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si ceci n'est pas possible, le traitement devrait être basé sur une information épidémiologique locale (régionale, au niveau de l'exploitation) concernant la sensibilité de la bactérie cible.

L'utilisation de la spécialité en s'écartant des instructions données dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la sulfadiazine et au triméthoprime et peut diminuer l'efficacité de la combinaison du triméthoprime avec d'autres sulfonamides, en raison du potentiel de résistance croisée.

Les politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales doivent être prises en compte lors de l'utilisation du produit.

Pour éviter une détérioration des reins due à une cristallurie durant le traitement, il faut s'assurer que l'animal reçoive une quantité suffisante d'eau potable.

### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux :

Ce produit contient de la sulfadiazine, du triméthoprime et du macrogol, qui peuvent causer des réactions allergiques chez certaines personnes. L'hypersensibilité aux sulfonamides peut conduire à une réaction croisée avec d'autres antibiotiques.

Les réactions allergiques à ces substances peuvent occasionnellement être graves.

Les personnes ayant une hypersensibilité (allergie) connue aux sulfonamides, triméthoprime ou au macrogol devraient éviter tout contact avec ce médicament vétérinaire.

Ce médicament vétérinaire peut être irritant pour la peau ou les yeux. Durant la préparation et l'administration de l'eau de boisson médicamenteuse, éviter tout contact avec la peau et les yeux. Un équipement de protection personnel composé de gants imperméables et de lunettes de sécurité doit être porté lors de la manipulation du médicament vétérinaire. En cas de contact accidentel avec les yeux ou la peau, laver la zone de contact avec beaucoup d'eau, et en cas d'éruption cutanée, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Se laver les mains après usage.

Ce médicament vétérinaire peut être nocif en cas d'ingestion. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.



Gestation, lactation et ponte :

Des études sur des rats et des lapins en laboratoire ont montré des effets tératogènes et fœtotoxiques.  
Ne pas utiliser en cas de gestation, de lactation ou de ponte.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :

Ne pas administrer en même temps qu'un coccidiostatique ou un médicament vétérinaire contenant des sulfonamides.

Ne pas associer à de l'acide para-aminobenzoïque (PABA).

Les sulfonamides potentialisent l'action des anticoagulants.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) :

Un surdosage en sulfonamides entraîne une toxicité rénale. Dans ce cas, l'administration du médicament doit être arrêtée.

Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

**13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DECHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT**

Demandez à votre vétérinaire pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

**14. DATE DE LA DERNIERE NOTICE APPROUVEE**

*À compléter en fonction du pays.*

**15. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

**Présentations :**

Boîte en carton contenant une bouteille de 100 ml, 250 ml, 500 ml ou 1 l.  
Bidon de 2 l, 5 l, 10 l.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.