

Prilog I.

Popis nazivâ, farmaceutskog oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, putova primjene, nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Francuska	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	trimetoprim sulfadijazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oralna otopina	Goveda (telad), ovce (janjad), svinje, kunići, perad (pilići, purice, patke)	Oralna primjena
Grčka	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	trimetoprim sulfadijazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oralna otopina	Brojleri	Oralna primjena
Luksemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	trimetoprim sulfadijazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oralna otopina	Goveda (telad), ovce (janjad), svinje, kunići, perad (pilići, purice, patke)	Oralna primjena
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	trimetoprim sulfadijazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oralna otopina	Brojleri	Oralna primjena

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu i dopunu sažetka opisa svojstava, označavanja i uputa o VMP-u

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene VMP-a Adjusol tmp sulfa liquide i pridruženih imena (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Adjusol tmp sulfa liquide i pridružena imena (dalje u tekstu: Adjusol) otopina je za upotrebu u vodi za piće/mlijeku koja sadrži 83,35 mg/ml sulfadiazina i 16,65 mg/ml trimetoprima kao djelatne tvari. Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) indiciran je za infekcije uzrokovane bakterijama osjetljivima na kombinaciju sulfadiazina i trimetoprima.

U skladu s člankom 34. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, Europska komisija poslala je 8. srpnja 2019. Odboru za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) / Europskoj agenciji za lijekove (EMA) obavijest o upućivanju otopine Adjusol tmp sulfa liquide i pridruženih imena u arbitražni postupak. Europska komisija uputila je ovaj predmet u arbitražni postupak zbog različitih nacionalnih odluka država članica EU-a koje dovode do neusklađenosti u informacijama o VMP-u za Adjusol tmp sulfa liquide i pridružena imena.

Glavna područja neusklađenosti u postojećim informacijama o VMP-u odnose se na ciljnu vrstu životinja, indikacije i doziranje.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Kako bi podupro predložene indikacije u ciljnoj vrsti životinja (vidjeti nastavak teksta), nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je kombinaciju podataka o *in vitro* osjetljivosti, farmakokinetičkih podataka, pristupa farmakokinetičkom/farmakodinamičkom modeliranju i obrazloženja iz znanstvene literature, uključujući podatke o djelotvornosti predložene fiksne kombinacije ili drugih kombinacija trimetoprima i sulfonamida.

Dostavljen je pregled literature kako bi se utvrdile relevantne bakterije koje treba tretirati tom kombinacijom za svaku vrstu životinja, no pregled se smatrao nedovoljnim za potporu bilo koje od indikacija.

U dosjeu o VMP-u Adjusol i znanstvenoj literaturi izneseni su tek rijetki klinički podatci o djelotvornosti te kombinacije. Ispitivanja su obično provedena davno i na malom uzorku, s dozama drukčijima od predloženih i primijenjenima na drugim potkategorijama životinja, a put primjene nije uvijek voda za piće. U nekim su ispitivanjima umjesto sulfadiazina korišteni drugi sulfonamidi. Stoga CVMP dostavljenju literaturu nije ocijenio presudnom već potpornom za predložene indikacije.

U nedostatku pouzdanih kliničkih podataka nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predstavio je farmakokinetički/farmakodinamički model kako bi opravdao indikacije i režime doziranja za sve ciljne vrste.

Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet naveo je i sažeo nekoliko bibliografskih referenci kako bi razložio kinetičko ponašanje spojeva u svim ciljnim vrstama životinja. Pregled je svobuhvatan i cjelovit te kvalitetno razložen u informacijama dijela 5.2. „Farmakokinetički podatci“ u okviru Sažetka opisa svojstava.

U znanstvenoj je literaturi dobro opisano da su sulfonamidi i trimetoprim bakteriostatski agensi kada se primjenjuju pojedinačno, dok primijenjeni zajedno stvaraju baktericidni učinak. Navedeni spojevi djeluju sinergijski na osjetljive bakterije.

Klasični obrazac antimikrobne aktivnosti u koju su klasificirani sulfonamidi i trimetoprim aktivnost je koja ovisi o vremenu (eliminacija neovisna o koncentraciji), za koju se $T > \text{MIK}$ (minimalna inhibitorna koncentracija) smatra prikladnim farmakokinetičkim/farmakodinamičkim indeksom (koncentracija plazme tijekom terapije ne bi se smjela smanjiti ispod određene učinkovite koncentracije plazme). Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nije proveo procjenu kojom bi taj pristup ispitao te je umjesto toga odabrao AUC/MIK kao farmakokinetički/farmakodinamički indeks. Toutain *et al.*, (2019.)¹ pokazali su primjenom napola mehaničkog *in silico* modela da je AUC/MIK najprikladniji indeks kada je terminalni poluvijek relativno dug u odnosu na interval doziranja. Iako je CVMP taj pristup ocijenio prihvatljivim, također se smatralo važnim potvrditi AUC/MIK kao indeks djelotvornosti kako bi se zajamčilo da se rizik od poticanja antimikrobne rezistentnosti ne poveća u slučajevima kada je $T > \text{MIK}$ relevantni parametar. Osim toga, prihvaćeno je da tri farmakokinetička/farmakodinamička indeksa ($T > \text{MIC}$, AUC/MIK i $C_{\text{max}}/\text{MIK}$) pokazuju određeni stupanj kolinearnosti (Greko *et al.*, 2003.)². CVMP bi iz tih razloga prednost dao farmakokinetičkoj/farmakodinamičkoj analizi na temelju indeksa $T > \text{MIK}$ i AUC/MIK.

Kad je riječ o pristupu koji je nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet odabrao, prijelomna vrijednost farmakokinetičkog/farmakodinamičkog indeksa (AUC/MIK) pri kojoj se postiže baktericidni učinak procijenjena je na dulje od 25 sati, na temelju publikacije autora Cheng *et al.*, (2009.)³. Vrijednost je dobivena u specifičnoj populaciji ljudi (Tajlandčana) na temelju vlastitih eliminacijskih ispitivanja u određenom vremenu (provedenih na patogenoj čistoj kulturi *Burkholderia pseudomallei*) te je CVMP stoga nije priznao kao univerzalnu vrijednost. Međutim, premda se vjerojatni baktericidni učinak obično prihvaća pri vrijednostima od oko 100, u okviru ovog postupka upućivanja u skladu s člankom 34. CVMP je priznao farmakodinamičku ciljnu vrijednost kako ju je predložio nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet.

Osim toga, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet izveo je niz ekstrapolacija u farmakokinetičkom/farmakodinamičkom modelu, primjerice u vezi s linearnim farmakokinetičkim ponašanjem, malom varijabilnosti u koncentracijama i sličnosti u farmaceutskim oblicima. U kontekstu ovog postupka upućivanja u skladu s člankom 34. i uzimajući u obzir činjenicu da se ta antimikrobna kombinacija primjenjuje već nekoliko desetljeća i da postoji tek nekolicina bibliografskih referenci u kojima se upotrebljava voda za piće te da je teško provesti usporedbu, CVMP bi mogao prihvatiti te ekstrapolacije u općenitom smislu.

Uzimajući u obzir prethodno navedene točke, CVMP je utvrdio prihvatljivost strukture numeričkog pristupa (s izravnom ekstrapolacijom AUC-a u slučajevima kada su podatci za analizu dobiveni primjenom drukčije doze) i formule. Numerički izračuni smatrani su ispravnima te su se stoga mogle prihvatiti vrijednosti iznad MIK-a koje je utvrdio nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet.

Potrebno je uzeti u obzir da je vrijednost MIK-a dobivena za svaku djelatnu tvar i da se za usporedbu s vrijednostima MIK-a može upotrijebiti samo jedna (gornja granična) vrijednost (vrijednost za tu kombinaciju). Iz tog razloga, i s obzirom na prethodno navedeni sinergijski učinak, granična vrijednost MIK-a upotrijebljena za utvrđivanje predvidljive djelotvornosti bila je vrijednost za sulfonamid.

Predpreživačka telad

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.

Predložena indikacija glasila je: „Liječenje i metafilaksa infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *Pasteurella multocida* ili *Mannheimia haemolytica*, akutnog enteritisa uzrokovanog bakterijama *Salmonella spp.*, akutnog enteritisa i artritisa koje uzrokuju bakterije *Escherichia coli* ili septikemije koje uzrokuju iste vrste bakterija koje su osjetljive na trimetoprim i sulfadiazin.“ Kako bi to podupro, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je podatke o farmakokinetici kombinacija sulfadiazina i trimetoprima, farmakokinetičko/farmakodinamičko obrazloženje i bibliografski pregled za ciljne patogene.

Nisu dostavljeni nikakvi klinički podatci kojima bi se poduprla djelotvornost kombinacije protiv tih patogena u kliničkoj praksi. Iznesen je bibliografski pregled, ali zbog razlika u djelatnim tvarima, dozama i/ili putu primjene, ocijenjeno je da taj sažetak ima ograničenu vrijednost.

Referenca su Roussel *et al.*, (1991.)⁴. U tom preglednom članku opisuju se ispitivanje koje su proveli White *et al.* (1981.)⁵ i u kojem je eksperimentalno inducirana salmoneloza u teladi liječena trimetoprimom (4 mg/kg) i sulfadiazinom (20 mg/kg) primijenjenima intramuskularno ili intravenozno. Međutim, primijenjena je drukčija formulacija od VMP-a Adjusol, kao i drukčiji put primjene i drukčija doza.

Podatci o osjetljivosti preuzeti iz programa praćenja Vetpath IV (za godine 2015. i 2016.), iz mreže Resapath (od 2015. do 2018.) i literature (od 1997. i od 2009. do 2012.) u skladu su jedni s drugima. Kad je riječ o bakterijama *E. coli*, *Salmonella enterica* (koja nije serotipizirana) i *S. enterica Typhimurium* (n=5), prijavljena je osjetljivost od 70 %, 92 % odnosno 100 %. Nadalje, u slučaju bakterija *M. haemolytica* i *P. multocida* izračunat je MIK₉₀ od 0,5 odnosno 0,25 µg/ml.

U skladu s farmakokinetičkom/farmakodinamičkom analizom koju je proveo nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet (vidjeti prethodnu opću napomenu), preporučenim se dozama za telad od 12,5 mg sulfadiazina i 2,5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati tijekom razdoblja od 4 do 7 uzastopnih dana omogućuje eliminacija ciljnih bakterija koje pokazuju vrijednost MIK-a nižu od 4,9 µg/ml za sulfadiazin. Nisu dostavljeni podatci za trimetoprim. Na temelju dostupnih podataka izračunate su gornje granične vrijednosti od 0,25, 0,5, 0,25 i 1 µg/ml za bakterije *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* i *E. coli*.

Međutim, kad je riječ o bakterijama *Salmonella*, smatralo se da ta indikacija i doza, koje nisu znanstveno opravdane za formulaciju trimetoprima i sulfadiazina u vodi za piće/mlijeku protiv infekcija uzrokovanih bakterijama *Salmonella*, u teladi mogu dovesti do neuspješnog liječenja i latentnih nositelja koji predstavljaju dodatni rizik za zdravlje životinja i javno zdravlje. Liječenje i metafilaksa upitne su u pogledu infekcija bakterijama *Salmonella spp.* u životinja namijenjenih za prehranu. Primjena antimikrobnih sredstava u liječenju kliničke salmoneloze sporna je iz dvaju glavnih razloga. Prvi je razlog taj da je liječenje samo potencijalno korisno u ranim fazama infekcije i to antimikrobnim sredstvom farmakokinetičkih/farmakodinamičkih svojstava koja mogu biti učinkovita. Drugi je razlog da antimikrobno liječenje donosi rizik(e) od stvaranja statusa „nositelja“ kod životinja i poticanja rezistentnosti kod bakterija *Salmonella*. Slični su zaključci doneseni u pogledu antibiotskog liječenja netifoidne salmonele kod ljudi u slučajevima u kojima je na temelju nekoliko placebo kontroliranih ispitivanja zaključeno da se antibiotskim liječenjem gotovo dvaput povećala vjerojatnost prijenosa istog serovara bakterija *Salmonella* mjesec dana nakon liječenja (RR 1,96, 95 % CI 1,29 do 2,98; 112 ispitanika, tri ispitivanja), što je bilo statistički važno⁶. Nadalje, životinje neklinički nositelji bakterija *Salmonella* koje ulaze u prehrambeni lanac glavni su razlog za zabrinutost u vezi s javnim

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.

zdravljem. Osim toga, kako je navedeno u savjetima odbora CVMP/CHMP (Odbora za lijekove za humanu uporabu) o kategorizaciji antibiotika (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, najnoviji dokazi pokazuju da, općenito gledajući, liječenje antibioticima koji se primjenjuju oralno izaziva veću antimikrobnu rezistentnost nego liječenje antibioticima koji se ubrizgavaju (Zhang *et al.*, 2013.⁸ i Zhou *et al.*, 2020.⁹).

Usto, rezistentnost na trimetoprim i sulfadiazin dobro je opisana u slučaju bakterija *Salmonella* spp. (npr. za gene *sul1*, *sul2*, *dhfr1*) koje mogu biti prisutne u mobilnim genetskim elementima, kao i u integronima otpornima na više antibiotika (Randall *et al.*, 2004.)¹⁰. Stoga je CVMP zaključio da indikaciju za bakterije *Salmonella* spp. nije moguće opravdati.

Uzimajući u obzir razdoblje karencije, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nije dostavio ispitivanja o depleciji rezidua u teladi za VMP Adjusol. Kako bi obrazložio predloženo razdoblje karencije za meso i iznutrice teladi, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predstavio je publikacije o depleciji rezidua sulfonamida i trimetoprima u toj ciljnoj vrsti.

Iznesene informacije ocijenjene su nedostatnima za utvrđivanje odgovarajućeg razdoblja karencije za telad. Međutim, potrebno je napomenuti da je samo u Francuskoj i Luksemburgu telad odobrena kao ciljna vrsta s razdobljem karencije od 12 dana za meso i iznutrice teladi te da se stoga donesene odluke ne razlikuju.

Uzimajući u obzir okvir postupaka upućivanja u skladu s člankom 34., kao i činjenicu da nositelju odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nikad nije podnesena prijava o VMP-u Adjusol u kojoj se izražava sumnja na kršenje najveće dopuštene količine rezidua te kako bi se očuvala trajna dostupnost veterinarsko-medicinskih proizvoda, zaključeno je da bi se zadržavanjem trenutačno odobrenog razdoblja karencije od 12 dana za meso i iznutrice teladi za VMP Adjusol uz primjenu doze od 12,5 mg sulfadiazina i 2,5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati tijekom razdoblja od 4 do 7 uzastopnih dana zajamčila odgovarajuća sigurnost potrošača.

Predpreživačka janjad

Nisu dostavljeni podaci kojima bi se poduprle bilo kakve indikacije za janjad. Međutim, u okviru postupka upućivanja u skladu s člankom 34., moguće je zadržati indikaciju na temelju ustaljene primjene i zbog nedostatka dokaza koji bi upućivali na rizik, kao što su nove informacije o farmakovigilanciji u vezi sa sumnjom o nedostatku očekivane djelotvornosti. Janjad je u Francuskoj već desetljećima odobrena kao ciljna vrsta s istim indikacijama kao telad. Stoga se ekstrapolacija indikacija za telad mogla prihvatiti i u slučaju janjadi.

Kad je riječ o razdoblju karencije, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nije dostavio ispitivanja o depleciji rezidua u janjadi za VMP Adjusol. Kako bi obrazložio predloženo razdoblje karencije za meso i iznutrice janjadi, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predstavio je publikacije o depleciji rezidua sulfonamida i trimetoprima u toj ciljnoj vrsti.

Iznesene informacije ocijenjene su nedostatnima za utvrđivanje odgovarajućeg razdoblja karencije za janjad. Međutim, na temelju istih razmatranja kao i za telad, donesen je zaključak da bi se zadržavanjem trenutačno odobrenog razdoblja karencije od 12 dana za meso i iznutrice janjadi za VMP Adjusol uz primjenu doze od 12,5 mg sulfadiazina i 2,5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne

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.

težine svakih 12 sati tijekom razdoblja od 4 do 7 uzastopnih dana zajamčila odgovarajuća sigurnost potrošača.

Svinje

Predložena indikacija glasila je: „Liječenje i metafilaksa juvenilnog reumatoidnog (idiopatskog) artritisa uzrokovanog bakterijama *Streptococcus suis*, infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *Pasteurella multocida* ili *Actinobacillus pleuropneumoniae* i akutnog enteritisa uzrokovanog bakterijama *Escherichia coli* osjetljivima na trimetoprim i sulfadiazin.“ Kako bi to podupro, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je podatke o farmakokinetici kombinacija sulfadiazina i trimetoprima, farmakokinetičko/farmakodinamičko obrazloženje i bibliografski pregled za ciljne patogene.

Nisu dostavljeni nikakvi klinički podatci kojima bi se poduprla djelotvornost kombinacije protiv tih patogena u kliničkoj praksi. Dostavljen je bibliografski pregled, ali iako je prihvaćeno da se kombinacija uvelike primjenjuje u liječenju predloženih indikacija, zbog razlika u djelatnim tvarima, dozama i/ili putovima primjene, smatralo se da ovaj sažetak ima ograničenu vrijednost te se jedino mogao smatrati potpornim.

U skladu s farmakokinetičkom/farmakodinamičkom analizom koju je proveo nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet (vidjeti prethodnu opću napomenu), preporučenim se dozama za svinje od 25 mg sulfadiazina i 5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati tijekom razdoblja od 4 do 7 uzastopnih dana omogućuje eliminacija ciljnih bakterija čija je vrijednost MIK-a niža od 4,6 µg/ml za sulfadiazin i 0,18 µg/ml za trimetoprim. Na temelju dostupnih podataka izračunate su gornje granične vrijednosti od 4, 1 i 1 µg/ml za bakterije *S. suis*, *P. multocida*, odnosno *E. coli*. U slučaju bakterija *A. pleuropneumoniae*, prijavljena je vrijednost MIK₉₀ od 0,25 µg/ml.

Osim toga, podatci preuzeti iz programa Vetpath IV, s mreže Resapath i iz literature pokazuju veoma nisku razinu osjetljivosti bakterija *E. coli*, dok je razina osjetljivosti bakterija *P. multocida* i *S. suis* i dalje visoka. S druge strane, trimetoprim/sulfadiazin klasificirani su kao antimikrobna sredstva kategorije D te bi ih se stoga trebalo primjenjivati kao prvu terapiju kad god je to moguće. Za razliku od toga, drugi izbori u liječenju kolibaciloze kod svinja uključuju aminoglikozide (kategorija C), kinolone (kategorija B) i kolistin (kategorija A). Stoga je CVMP ocijenio opravdanim prihvatiti predloženu indikaciju (posebice jer se konkretno odnosi na osjetljive bakterije *E. coli* i budući da se u dijelu 4.5. „Posebne mjere opreza prilikom primjene“ u okviru Sažetka opisa svojstava navodi da su bakteriološko uzorkovanje i ispitivanje osjetljivosti osobito važni za bakterije *E. coli* zbog rezistentnosti) čime zadržava mogućnost primjene trimetoprima/sulfadiazina kao prve terapije protiv kolibaciloze u područjima / na poljoprivrednim gospodarstvima u/na kojima profil osjetljivosti bakterija *E. coli* to omogućuje.

Uzimajući u obzir razdoblje karencije, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nije dostavio ispitivanja o deleciji rezidua u svinja za VMP Adjusol. Kako bi obrazložio predloženo razdoblje karencije za meso i iznutrice svinja, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predstavio je publikacije o deleciji rezidua sulfonamida i trimetoprima u toj ciljnoj vrsti.

Iznesene informacije ocijenjene su nedostatnima za utvrđivanje odgovarajućeg razdoblja karencije za svinje. Međutim, na temelju istih razmatranja kao i za telad, donesen je zaključak da bi se zadržavanjem trenutačno odobrenog razdoblja karencije od 12 dana za meso i iznutrice svinja za VMP Adjusol uz primjenu doze od 25 mg sulfadiazina i 5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati tijekom razdoblja od 4 do 7 uzastopnih dana zajamčila odgovarajuća sigurnost potrošača.

Kunići

Predložena indikacija glasila je: „Liječenje i metafilaksa infekcija dišnih putova koje uzrokuju bakterije *Pasteurella multocida* i akutnog enteritisa koji uzrokuju bakterije *Escherichia coli* osjetljive na trimetoprim i sulfadijazin. Liječenje mastitisa ili kožne bolesti uzrokovanih bakterijama *Staphylococcus aureus* osjetljivima na trimetoprim i sulfadijazin.“ Kako bi to podupro, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je podatke o farmakokinetici kombinacija sulfadijazina i trimetoprima, farmakokinetičko/farmakodinamičko obrazloženje i bibliografski pregled za ciljne patogene.

Nisu dostavljeni klinički podatci kojima bi se poduprla djelotvornost kombinacije protiv tih patogena u kliničkoj praksi.

U skladu s farmakokinetičkom/farmakodinamičkom analizom koju je proveo nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet (vidjeti prethodne opće napomene), utvrđeno je da bi gornja granična vrijednost trebala biti viša od 1,8. Međutim, nisu navedene nikakve referentne gornje granične vrijednosti za različite patogene te se stoga nisu mogli donijeti nikakvi zaključci.

Podatci preuzeti s mreže Resapath (od 2015. do 2018.) pokazuju veoma stabilnu i visoku razinu osjetljivosti bakterija *P. multocida* (veću od 91 %) na navedenu kombinaciju.

U slučaju bakterija *E. coli* godine 2018. prijavljena je veoma niska razina osjetljivosti od 34 %. Unatoč tome, trimetoprim/sulfadijazin klasificirani su kao antimikrobna sredstva kategorije D te bi ih se stoga trebalo primjenjivati kao prvu terapiju kad god je to moguće. Za razliku od toga, drugi izbori u liječenju kolibaciloze kod kunića uključuju aminoglikozide (kategorija C), kinolone (kategorija B) i kolistin (kategorija A). Na temelju toga CVMP je ocijenio opravdanim prihvatiti predloženu indikaciju (posebice jer se konkretno odnosi na osjetljive bakterije *E. coli* i budući da se u dijelu 4.5. „Posebne mjere opreza prilikom primjene“ u okviru Sažetka opisa svojstava navodi da su bakteriološko uzorkovanje i ispitivanje osjetljivosti osobito važni za bakterije *E. coli* zbog rezistentnosti) čime zadržava mogućnost primjene trimetoprima/sulfadijazina kao prve terapije protiv kolibaciloze u područjima / na poljoprivrednim gospodarstvima u/na kojima profil osjetljivosti bakterija *E. coli* to omogućuje.

Razina osjetljivosti bakterija *S. aureus* povećala se s 50 % 2010. na 72 % 2018. Međutim, zahtjev za liječenje koji je nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predložio za bakterije *S. aureus* nije se smatrao prihvatljivim jer formulacija tog proizvoda (koji je potrebno umiješati u vodu za piće) omogućuje liječenje i metafilaksu samo u slučaju domaćih životinja u skladu sa Smjernicom CVMP-a za dokazivanje djelotvornosti veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže antimikrobne tvari (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Unatoč nedostatku podataka kojima bi se dokazala djelotvornost proizvoda u predloženim indikacijama, CVMP je ocijenio da bi se u okviru postupka upućivanja u skladu s člankom 34. mogla zadržati indikacija na temelju ustaljene primjene i nedostatka dokaza kojima bi se upućivalo na rizik, kao što su nove informacije o farmakovigilanciji u vezi sa sumnjom o nedostatku očekivane djelotvornosti. Kunići su u Francuskoj već desetljećima odobreni kao ciljna vrsta za liječenje infekcija prouzročenih bakterijama osjetljivima na trimetoprim i sulfadijazin i kako bi se održala dostupnost VMP-a Adjusol za liječenje važnih bolesti u toj manje zastupljenoj vrsti, zaključeno je da bi se na temelju podataka o osjetljivosti mogle prihvatiti indikacije za kuniće, ograničene na infekcije prouzročene bakterijama *P. multocida* i *E. coli*.

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

Kad je riječ o razdoblju karenције, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nije dostavio ispitivanja o depleciji rezidua u kunića za VMP Adjusol. Kako bi obrazložio predloženo razdoblje karenције za meso i iznutrice kunića, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predstavio je publikacije o depleciji rezidua sulfonamida i trimetoprima u toj ciljnoj vrsti.

Iznesene informacije ocijenjene su nedostatnima za utvrđivanje odgovarajućeg razdoblja karenције za kuniće. Međutim, na temelju istih razmatranja kao i za telad, donesen je zaključak da bi se zadržavanjem trenutačno odobrenog razdoblja karenėje od 12 dana za meso i iznutrice kunića za VMP Adjusol uz primjenu doze od 25 mg sulfadiazina i 5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine svakih 12 sati tijekom razdoblja od 4 do 7 uzastopnih dana zajamčila odgovarajuća sigurnost potrošača.

Pilići

Predložena indikacija glasila je: „Liječenje i metafilaksa infekcija dišnih putova koje uzrokuju bakterije *Pasteurella multocida*, infektivne hunjavice uzrokovane bakterijama *Avibacterium paragallinarum* i infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *Escherichia coli* osjetljivima na trimetoprim i sulfadiazin. Liječenje artritisa ili septikemije prouzročenih bakterijama *Staphylococcus aureus* osjetljivima na trimetoprim i sulfadiazin.“ Kako bi to podupro, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je podatke o farmakokinetici kombinacija sulfadiazina i trimetoprima, farmakokinetičko/farmakodinamičko obrazloženje i bibliografski pregled za ciljne patogene.

U skladu s farmakokinetičkom/farmakodinamičkom analizom koju je proveo nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet (vidjeti prethodnu opću napomenu), preporučenim se dozama za piliće od 25 mg sulfadiazina i 5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine tijekom razdoblja od 4 do 7 uzastopnih dana omogućuje eliminacija ciljnih bakterija čija je vrijednost MIK-a niža od ili jednaka vrijednosti od 1,8 µg/ml za sulfadiazin i 0,04 µg/ml za trimetoprim.

Za bakterije *E. coli* izračunata je gornja granična vrijednost od 1 µg/ml. Bakterije *E. coli* pokazuju prilično dobru najnoviju stopu osjetljivosti (80 %) na tu kombinaciju, koja je stabilna tijekom vremena.

U eksperimentalnom modelu artritisa induciranog u brojlera koji su proveli Mosleh *et al.*, (2016.)¹² ispitana je terapijska djelotvornost sulfadiazina i trimetoprima na bakterije *Staphylococcus aureus* te se pokazalo da je fiksna kombinacija primijenjena tijekom 5 dana u nešto nižoj dozi učinkovita u liječenju infekcije izazvane bakterijama *S. aureus*. Osim toga, bakterije *S. aureus* veoma su osjetljive i ostaju veoma osjetljive na tu kombinaciju, u skladu s podacima prikupljenima s mreže Resapath. Međutim, zahtjev za liječenje koji je nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predložio za bakterije *S. aureus* nije se smatrao prihvatljivim jer formulacija tog proizvoda (koji je potrebno umiješati u vodu za piće) omogućuje liječenje i metafilaksu samo u slučaju domaćih životinja u skladu sa Smjernicom CVMP-a za dokazivanje djelotvornosti veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže antimikrobne tvari (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Kao potpora indikaciji za bakterije *A. paragallinarum* dostavljena je samo jedna bibliografska referenca iz SAD-a (Crispo *et al.*, 2019.)¹³ i nisu dostavljeni drugi podatci, među ostalim ni podatci o osjetljivosti prikupljeni s mreže Resapath. Informacije su se smatrale nedostatnima za prihvaćanje indikacije.

Kad je riječ o bakterijama *Pasteurella multocida*, White *et al.*, (1983.)¹⁴ proveli su kliničko terensko ispitivanje koje je bilo uključeno u dosje prvog odobrenja za stavljanje VMP-a u promet, no ocijenjeno

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.

je da to ispitivanje ima ograničenu vrijednost. Nijednom od navedenih bibliografskih referenci nije poduprta primjena kombinacije sulfadijazina i trimetoprima u predloženoj dozi kod pilića. Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nije dostavio nikakve podatke o osjetljivosti. Stoga su se ti podatci smatrali nedostatnima za potporu indikaciji.

Kad je riječ o razdoblju karencije, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je vlastito ispitivanje o reziduima u brojlera, koje je provedeno prije utvrđivanja konačnih najvećih dopuštenih količina rezidua za trimetoprim u skladu s načelima OECD-a za dobru laboratorijsku praksu. Brojlerima je davan VMP Adjusol tmp sulfa liquide u vodi za piće *ad libitum* tijekom razdoblja od 5 dana u srednjoj stvarnoj dozi od $43,9 \pm 12,0$ mg/kg/dan sulfadijazina i $8,6 \pm 2,3$ mg/kg/dan trimetoprima.

Broj životinja uključenih u to ispitivanje (35) i vrijeme prikupljanja uzoraka smatrali su se odgovarajućima za procjenu podataka. Primijenjena doza ocijenjena je reprezentativnom za uobičajenu primjenu proizvoda i u skladu s režimom doziranja u Grčkoj i Portugalu.

Kad je riječ o sulfadijazinu, statistička se metoda može rabiti u slučaju kože, što dovodi do razdoblja karencije od 9 dana, ali nije ispunjen kriterij linearnosti. Kad su u pitanju ostala tkiva, statistička se metoda ne može koristiti jer su u većini vremena klanja životinja utvrđene koncentracije bile ispod granice kvantifikacije u različitim tkivima različitih životinja nad kojima je ispitivanje provedeno. Stoga je potrebno primijeniti drugu metodu za izračun vremena karencije. U tom su slučaju na 10. dan svi rezidui u svim tkivima ispod najvećih dopuštenih količina rezidua za sulfadijazin te se nakon uvođenja dodatnog sigurnosnog raspona od 20 % razdoblje karencije za sulfadijazin od 12 dana mogao smatrati odgovarajućim.

Kad je riječ o trimetoprimu, budući da je granica kvantifikacije za njega ista kao i najveća dopuštena količina rezidua ($50 \mu\text{g}/\text{kg}$), ne može se znati ponašanje rezidua trimetoprima pa stoga nije bilo moguće utvrditi razdoblje karencije.

Međutim, utvrđeno je veliko ograničenje u pogledu informacija o stabilnosti djelatnih sastojaka tijekom zamrzavanja. Nisu dostavljene informacije o stabilnosti trimetoprima u zamrznutim tkivima. Čini se da sulfadijazin nije stabilan u zamrznutim bubrežnim tkivima (koncentracije rezidua uistinu su niže od granice kvantifikacije čak i neposredno nakon kraja liječenja). Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nije pružio pojašnjenje tog zapažanja. Deplecija sulfadijazina u bubregu u ovom se ispitivanju stoga smatra nepoznatom. Nisu pružene ni informacije o primijenjenom razdoblju skladištenja uzoraka rezidua u tkivima na temperaturi od -20°C . Uslijed tih ograničenja nisu se mogli donijeti nikakvi zaključci iz predstavljenog ispitivanja o depleciji rezidua.

Nadalje, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je potpurnu dokumentaciju o depleciji rezidua sulfonamida i trimetoprima u toj ciljnoj vrsti. Dokumentacija se sastojala od različitih navoda o reziduima u okviru Sažetog izvješća o trimetoprimu¹⁵ i bibliografskih referenci o reziduima sulfonamida i trimetoprima.

Kada ih se uzme u obzir pojedinačno, izneseni podatci ocijenjeni su nedostatnima za utvrđivanje odgovarajućeg razdoblja karencije za piliće. Međutim, na temelju svih podataka dostavljenih u cjelini i uzimajući u obzir okvir postupka upućivanja iz članka 34., zaključeno je da bi se zadržavanjem trenutno odobrenog razdoblja karencije od 12 dana za meso i iznutrice pilića za VMP Adjusol uz primjenu doze od 25 mg sulfadijazina i 5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine tijekom razdoblja od 4 do 7 uzastopnih dana zajamčila odgovarajuća sigurnost potrošača.

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

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Ova procjena omjera koristi i rizika provodi se u kontekstu članka 34. Direktive 2001/82/EZ, kojom se unutar EU-a žele uskladiti uvjeti za odobrenje veterinarsko-medicinskog proizvoda Adjusol tmp sulfa liquide i pridruženih imena. Postupak upućivanja dovodi do potpunog usklađivanja informacija o VMP-u. Ova ocjena usredotočena je na pitanja povezana s usklađivanjem koja mogu promijeniti omjer koristi i rizika.

Adjusol je otopina za upotrebu u vodi za piće/mlijeku i sadrži 83,35 mg/ml sulfadijazina i 16,65 mg/ml trimetoprima kao djelatne tvari. Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) indiciran je za infekcije uzrokovane bakterijama osjetljivima na kombinaciju sulfadijazina i trimetoprima.

Procjena koristi

Na temelju dostavljenih podataka moguće je potkrijepiti sljedeće indikacije za Adjusol:

Predpreživačka telad i janjad:

Liječenje i metafilaksa infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *Pasteurella multocida* ili *Mannheimia haemolytica* te infekcija uzrokovanih bakterijama *Escherichia coli* osjetljivima na trimetoprim i sulfadijazin.

Prije primjene VMP-a potrebno je ustanoviti prisutnost bolesti u skupini.

Svinje:

Liječenje i metafilaksa infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *Pasteurella multocida* ili *Actinobacillus pleuropneumoniae* te infekcija uzrokovanih bakterijama *Streptococcus suis* ili *Escherichia coli* osjetljivima na trimetoprim i sulfadijazin.

Prije primjene VMP-a potrebno je ustanoviti prisutnost bolesti u skupini.

Kunići:

Liječenje i metafilaksa infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *Pasteurella multocida* i kolibaciloze uzrokovane bakterijama *Escherichia coli* osjetljivima na trimetoprim i sulfadijazin.

Prije primjene VMP-a potrebno je ustanoviti prisutnost bolesti u skupini.

Pilići:

Liječenje i metafilaksa kolibaciloze izazvane bakterijama *Escherichia coli* osjetljivima na trimetoprim i sulfadijazin.

Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u jatju.

Kako bi podupro te indikacije, nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je kombinaciju podataka o *in vitro* osjetljivosti, farmakokinetičkih podataka, pristupa farmakokinetičkom/farmakodinamičkom modeliranju i obrazloženja iz znanstvene literature, među ostalim podataka o djelotvornosti predložene fiksne kombinacije ili drugih kombinacija trimetoprima i sulfonamida.

Odobreni režim doziranja obrazložen je za svaku od ciljnih vrsta bakterija kombinacijom farmakokinetičkog/farmakodinamičkog pristupa, ažuriranim vrijednostima MIK-a, kada su one dostupne, i dostavljenim podacima o djelotvornosti iz literature kojima se podupire predloženi režim doziranja.

Procjena rizika

Budući da predloženi režimi doziranja nisu povećani i da indikacije nisu proširene u odnosu na one već odobrene, tijekom procjene sigurnosti ciljnih vrsta životinja, rizika za okoliš i sigurnost potrošača nisu se pojavila nova pitanja.

Usklađena upozorenja i mjere opreza predložene u informacijama o VMP-u smatraju se prikladnima kako bi se zajamčila sigurnost proizvoda za ciljne vrste životinja i korisnike. Informacija o tome da se trimetoprim zadržava u tlu dodana je informacijama o VMP-u.

Dostavljeno je jedno ispitivanje o depleciji rezidua u pilića, no u njemu nisu pruženi dostatni dokazi u pogledu pouzdanosti podataka i potvrde pa stoga ni u pogledu ishoda. Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet predstavio je određeni broj bibliografskih referenci kako bi obrazložio predložena razdoblja karencije za sve ciljne vrste. Na temelju procjene svih dostupnih informacija zadržavanje trenutačno utvrđenih razdoblja karencije za sve ciljne vrste smatralo se sigurnim za korisnika.

Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavio je informacije o trenutačnom stanju u vezi s rezistentnošću na kombinaciju trimetoprima/sulfanomida. Informacije o VMP-u dopunjene su posebnim mjerama opreza prilikom primjene na životinjama kako bi se uzelo u obzir postojeće preporuke o razboritoj i racionalnoj uporabi antimikrobnih sredstava. Informacije o farmakodinamičkim svojstvima ažurirane su postotcima osjetljivosti zabilježenima za bakterije *E. coli* u svakoj ciljnoj vrsti životinja.

Mjere upravljanja rizikom ili ublažavanja rizika

Usklađene informacije o VMP-u Adjusol sadržavaju informacije koje su potrebne kako bi se zajamčila njegova sigurna i učinkovita primjena u ciljnih vrsta životinja.

Adjusol uključuje upozorenja o razboritoj primjeni antimikrobnih sredstava u skladu sa Smjernicom CVMP-a o sažetku opisa svojstava za antimikrobne tvari (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Korisnicima se savjetuje da poduzmu odgovarajuće mjere opreza pri rukovanju VMP-om kako bi se izbjeglo izlaganje.

Nakon procjene dostupnih podataka o depleciji rezidua preispitana su razdoblja karencije kako bi se zajamčila sigurnost potrošača.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

VMP Adjusol prihvaćen je u prethodno navedenim indikacijama u predpreživačke teladi, janjadi te predpreživačkih svinja, kunića i pilića. Stanje u pogledu rezistentnosti smatra se povoljnim za ciljne patogene.

Postoji malo dokaza o ozbiljnim nuspojavama VMP-a, osim kod primjene u životinja oboljelih od teške bolesti jetre ili bubrega, oligurije ili anurije.

Rizici za korisnike smatraju se malima, a u informacije o VMP-u uključene su odgovarajuće informacije kako bi se zajamčila sigurnost primjene za korisnike.

Zadovoljavajuća razdoblja karencije određena su kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Nakon razmatranja razloga za postupak upućivanja i podataka koje je dostavio nositelj odobrenja, CVMP je zaključio da omjer koristi i rizika ostaje pozitivan uz predložene promjene informacija o VMP-u.

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

Razlozi za izmjenu i dopunu sažetaka opisa svojstava, označavanja i uputa o VMP-u

Budući da:

- CVMP je zaključio da se postupak upućivanja odnosi na usklađivanje sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u;
- CVMP je ocijenio sažetak opisa svojstava, označavanje i uputu o VMP-u koje predlažu nositelji odobrenja i razmotrio sve dostavljene podatke;

CVMP preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za Adjusol tmp sulfa liquide i pridružene nazive kao što je navedeno u Prilogu I., za koji su sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Prilog III.

Sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP-u

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

(Izmišljeni naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml otopina za primjenu u vodi za piće/mlijeku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki mL sadrži:

Djelatne tvari:

Sulfadiazin 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za primjenu u vodi za piće/mlijeku.

Svijetlo žuta otopina, neznatno viskozna.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Ciljne vrste životinja

Telad i janjad koji ne preživaju, svinje, kunići i pilići.

4.2. Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Telad i janjad koja ne preživa

Terapija i metafilaksa za respiratorne infekcije uzrokovane s *Pasteurella multocida* ili *Mannheimia haemolytica* i infekcije uzrokovane s *Escherichia coli* osjetljivom na trimetoprim i sulfadiazin.

Prisutnost bolesti u stadu mora biti potvrđena prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Svinje

Terapija i metafilaksa respiratornih infekcija uzrokovanih s *Pasteurella multocida* ili *Actinobacillus pleuropneumoniae*, i infekcije uzrokovane sa *Streptococcus suis* ili *Escherichia coli* osjetljivima na trimetoprim i sulfadiazin.

Prisutnost bolesti u krdu mora biti potvrđena prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Kunići

Terapija i metafilaksa respiratornih infekcija uzrokovanih s *Pasteurella multocida*, i kolibaciloza uzrokovana s *Escherichia coli* osjetljivom na trimetoprim i sulfadiazin.

Prisutnost bolesti u grupi mora biti potvrđena prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda

Pilići

Terapija i metafilaksa kolibaciloze uzrokovane s *Escherichia coli* osjetljivom na trimetoprim i sulfadiazin.

Prisutnost bolesti u jatuu mora biti potvrđena prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

4.3. Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju od pomoćnih tvari.
Ne primjenjivati kod životinja koje boluju od teških bolesti jetre ili bubrega, oligurije ili anurije.

4.4. Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Teško bolesne životinje mogu imati smanjeni apetit i unos vode. Ako je potrebno, treba prilagoditi koncentraciju veterinarsko-medicinskog proizvoda u vodi za piće kako bi se osiguralo da se primijenila preporučena doza.

Svinje, telad i janjad koja ne preživa i kunići: Uzimanje lijekova od strane životinja može se promijeniti kao posljedica bolesti. U slučaju nedovoljnog unosa vode, životinje bi se trebale tretirati parenteralno, koristeći prigodan proizvod za injekcijsku primjenu.

4.5. Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Zbog vjerojatne varijabilnosti (vremenske, zemljopisne) u osjetljivosti bakterija na potencirane sulfonamide, pojava rezistencije bakterija može se razlikovati od zemlje do zemlje, pa čak i od farme do farme, pa se stoga preporučuju uzorkovanje bakterija i ispitivanje osjetljivosti. To je posebno važno za infekcije *E. coli* gdje se primjećuju visoki postoci rezistencije (molimo pogledajte poglavlje 5.1).

Upotreba proizvoda trebala bi se temeljiti na ispitivanju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako nije moguće, terapija bi se trebala temeljiti na lokalnim (regionalnim, poljoprivrednim) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija.

Upotreba proizvoda koja odstupa od uputa danih u Sažetku opisa svojstava lijeka (SPC) može povećati prevalenciju bakterija otpornih na sulfadiazin i trimetoprim, a također može smanjiti učinkovitost kombinacija trimetoprima s drugim sulfonamidima zbog mogućnosti unakrižne rezistencije.

Službene, nacionalne i lokalne regionalne antimikrobne politike trebaju se uzeti u obzir kada se primjenjuje proizvod.

Da bi se izbjeglo pogoršanje funkcija bubrega zbog kristalurije tijekom liječenja, treba osigurati da životinja dobije dovoljnu količinu pitke vode.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Ovaj proizvod sadrži sulfadiazin, trimetoprim i makrogol, koji kod nekih ljudi mogu izazvati alergijske reakcije. Preosjetljivost na sulfonamide može dovesti do unakrižnih reakcija s drugim antibioticima.

Alergijske reakcije na ove tvari mogu povremeno biti ozbiljne.

Osobe s poznatom preosjetljivošću (alergijom) na sulfonamide, trimetoprim ili makrogol trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može izazvati iritaciju kože ili očiju. Tijekom pripreme i primjene lječkovite pitke vode mora se izbjegavati kontakt s kožom i očima. Pri rukovanju veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od voodootpornih rukavica i zaštitnih naočala. U slučaju slučajnog kontakta s očima ili kožom, oprati zahvaćeno područje s puno vode, a ako se pojavi osip na koži, odmah potražiti liječničku pomoć i pokazati liječniku uputu o lijeku ili etiketu.

Operite ruke nakon upotrebe.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može biti štetan ako se proguta. U slučaju nehomičnog gutanja odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o lijeku ili etiketu.

4.6. Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Smanjen unos vode zabilježen je u vrlo rijetkim slučajevima kod pilića.

Reakcije preosjetljivosti opisane su u literaturi.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinja na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7. Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesjenja

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima pokazala su dokaze o teratogenim i fetotoksičnim učincima.

Ne primjenjivati tijekom graviditeta, laktacije ili nesjenja.

4.8. Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nemojte primjenjivati istodobno s kokcidiostaticima ili veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadrže sulfonamide.

Ne udruživati se s PABA (paraaminobenzojeva kiselina).

Sulfonamidi pojačavaju djelovanje antikoagulansa.

4.9. Količine koje se primjenjuju i put primjene

Put primjene:

Za oralnu upotrebu u vodi za piće/mlijeku.

Količine koje se primjenjuju:

Janjad i telad koja ne preživa

12,5 mg sulfadiazina i 2,5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine (odgovara 1,5 ml otopine na 10 kg tjelesne težine) svakih 12 sati tijekom 4 do 7 uzastopna dana, miješati s mliječnom zamjenicom (kada se dodaje voda).

Svinje i kunići

25 mg sulfadiazina i 5 mg trimetoprima na kilogram žive vage na dan (odgovara 3 ml otopine na 10 kg žive vage dnevno tijekom 4 do 7 uzastopnih dana, razrijediti u vodi za piće.

Pilići

25 mg sulfadiazina i 5 mg trimetoprima po kilogramu žive vage na dan (odgovara 0,3 ml otopine po kilogramu žive vage na dan) tijekom 4 do 7 uzastopnih dana, razrijediti u vodi za piće.

Upute za pripremu otopine:

Da bi se osiguralo točno doziranje, tjelesnu težinu treba odrediti što je točnije moguće kako bi se izbjeglo poddoziranje. Unos lijekovite vode ovisi o fiziološkom i kliničkom stanju životinja. Da bi se dobila točna doza, koncentraciju sulfadiazina i trimetoprima treba prilagoditi u skladu s tim.

Doziranje proizvoda koji se dodaje treba utvrditi prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doza (mg proizvoda po kilogramu žive vage na dan)} \times \text{Prosječna tjelesna težina (kg) životinja koje će se tretirati}}{\text{Prosječna dnevna količina vode za piće (L) po životinji na dan}} = \text{___ mg proizvoda po litri vode za piće ili mlijeka}$$

Voda za piće s lijekovima trebala bi biti jedini izvor pitke vode tijekom trajanja liječenja. Svu ljekovitu vodu za piće koja se ne potroši u roku od 24 sata treba ukloniti.

4.10. Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Predoziranje sulfonamidima uzrokuje bubrežnu toksičnost. U tom slučaju, primjena proizvoda mora se zaustaviti.

4.11. Karencija (e)

Telad:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Janjad:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Svinje:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Kunići:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Pilići:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Jaja: Nije za primjenu u nesilica ili pticama namijenjenim proizvodnji jaja za ljudsku upotrebu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: protuupalni lijekovi za sustavnu primjenu.

ATCvet kod: QJ01EW10.

5.1. Farmakodinamička svojstva

Trimetoprim i sulfadiazin imaju širok spektar djelovanja protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, uključujući *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* i *E. coli in vitro*. Sulfonamidi blokiraju pretvorbu paraaminobenzojeve kiseline u dihidrofolnu kiselinu. Njihov je učinak bakteriostatski.

Trimetoprim inhibira reduktazu dihidrofolne kiseline, koja pretvara dihidrofolnu u tetrahidrofolnu kiselinu.

Učinak trimetoprima u kombinaciji sa sulfonamidima je baktericidan. Sulfonamidi i trimetoprim tako uzrokuju uzastopnu blokadu dva enzima koji igraju važnu ulogu u metabolizmu bakterija. Njihov je učinak sinergijski i vremenski ovisan.

Otpornost bakterija na trimetoprim i sulfonamide uzrokovana je putem 5 glavnih mehanizama: (1) promjene barijere propusnosti i/ili staničnih pumpi, (2) prirodno neosjetljivi ciljni enzimi, (3) promjene u ciljnim enzimima, (4) mutacijske ili rekombinantne promjene u ciljnim enzimima i (5) stečena rezistencija putem ciljnih enzima otpornih na lijekove.

Sažetak dostupnih podataka o osjetljivosti *E. coli* iz Vetpath IV (2015. i 2016.) i iz izvješća o programu Resapath za 2019. predstavljen je u nastavku.

Prikazani podaci o osjetljivosti pokazali su visoku razinu otpornosti *E. coli* izolirane od svinja (39% klasificirano kao osjetljivo u podacima VetPath IV - n = 333 - i 51% u podacima Resapath - n = 1834).

Za telad su podaci VetPath IV (n = 230) pokazali osjetljivost od 70%, dok je u programu Resapath za telad koja ne preživa (n = 4148) i janjad (n = 334) postotak osjetljivosti bio 60% i 61%. Ovo je zapažanje već objašnjeno postojanjem otporne populacije istaknuto bimodalnom raspodjelom.

Za *E. coli* kod kunića, prema podacima preuzetim iz programa Resapath, postotak osjetljivosti bio je samo 34% (n = 227).

Za piliće i pure, podaci preuzeti iz programa VetPath IV (n = 65) pokazali su osjetljivost na *E. coli* od 83%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetička svojstva sulfadiazina i trimetoprima ovise o vrstama životinja. Kontinuiranom primjenom u vodi za piće, stabilne koncentracije postižu se za otprilike 2 dana.

Sveukupno, sulfadiazin ima gotovo potpunu i brzu oralnu apsorpciju s vrlo postojanom razinom u plazmi i oralnom bioraspoloživošću u rasponu od 80 do 90%, osim u kunića (29%). Njegovo vezanje na proteine plazme varira između 28 i 80%, prema vrsti (28% svinja, 49% teladi, 80% pilića). Distribuirana se u većinu tkiva i organa kod svih vrsta. Sulfadiazin se metabolizira u jetri, a uglavnom se izlučuje mokraćom.

Trimetoprim se brzo i dobro apsorbira nakon oralne primjene s oralnom bioraspoloživošću od 80 do 90%. Otprilike 30% do 60% trimetoprima vezano je za proteine plazme, u postocima koji se razlikuju ovisno o vrsti (49% svinja, 57% teladi, 77% pilića), a distribuirana se u većinu tkiva i organa svih vrsta.

Koncentracije u tkivima, posebno u plućima, jetri i bubrezima, često su veće od odgovarajućih koncentracija u plazmi. Trimetoprim se vjerojatno metabolizira u jetri, a uglavnom se izlučuje mokraćom. Stopa eliminacije trimetoprima općenito je brža od one u sulfadiazina kod svih vrsta.

Svojstva koja se tiču zaštite okoliša

Trimetoprim je postojan u tlu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvaru

Makrogol 200
Natrij hidroksid (za prilagodbu pH)
Pročišćena voda

6.2. Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se veterinarsko-medicinski proizvod ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: odmah upotrijebiti.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja u vodi za piće prema uputama: 24 sata.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja u mlijeku prema uputama: 2 sata.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati na suhom.
Zaštititi od svjetla.

6.5. Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Polietilenske boce ili spremnici zatvoreni plastičnom čepom na zavrtnje.

Veličine pakovanja:

Kartonska kutija sa jednom bocom od 100 ml, 250 ml, 500 ml ili 1 l.
Posude od 2 l, 5 l, 10 l.

Ne moraju sve veličin pakovanja biti u prometu.

6.6. Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko- medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na nacionalnoj razini.

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Ispuniti na nacionalnoj razini.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ispuniti na nacionalnoj razini.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU I UNUTRANJEM PAKOVANJU

Kartonska kutija i boca od 100 ml, 250 ml, 500 ml ili 1 l

Spremnik od 2 l, 5 l, 10 l

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

<Izmišljeni naziv> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml otopina za primjenu u vodi za piće/mlijeku

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Svaki ml sadrži:
83,35 mg sulfadiazina
16,65 mg trimetoprima

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za primjenu u vodi za piće/mlijeku.

4. VELIČINA PAKOVANJA

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

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Telad koja ne preživa, janjad koja ne preživa, svinje, kunići i pilići.

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Telad:
Meso i jastive iznutrice: 12 dana.

Janjad:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Svinje:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Kunići:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Pilići:

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Jaja: Nije za primjenu u nesilica ili pticama namijenjenim proizvodnji jaja za ljudsku upotrebu.

9. POSEBNO (A) UPOZORENJE (A), UKOLIKO JE POTREBNO

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Jednom otvoren, odmah upotrijebiti.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati na suhom mjestu.

Zaštititi od svjetla.

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

VIRBAC

lère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francuska

16. BROJ (EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ispuniti na nacionalnoj razini.

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Seriya {broj}

B. UPUTA O VMP

UPUTA O VMP:

<Izmišljeni naziv> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml otopina za primjenu u vodi za piće/mlijeku

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet i proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francuska

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

<Izmišljeni naziv> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml otopina za primjenu u vodi za piće/mlijeku

Sulfadiazin

Trimetoprim

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Svaki ml sadrži:

Djelatne tvari:

Sulfadiazin 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Svijetlo žuta otopina, neznatno viskozna.

4. INDIKACIJE

Telad i janjad koja ne preživa

Terapija i metafilaksa za respiratorne infekcije uzrokovane *sPasteurella multocida* ili *Mannheimia haemolytica* i infekcije uzrokovane s *Escherichia coli* osjetljivom na trimetoprim i sulfadiazin.

Prisutnost bolesti u stadu mora biti potvrđena prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Svinje

Terapija i metafilaksa respiratornih infekcija uzrokovanih s *Pasteurella multocida* ili *Actinobacillus pleuropneumoniae*, i infekcije uzrokovane sa *Streptococcus suis* ili *Escherichia coli* osjetljivima na trimetoprim i sulfadiazin.

Prisutnost bolesti u krdu mora biti potvrđena prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Kunići

Terapija i metafilaksa respiratornih infekcija uzrokovanih s *Pasteurella multocida*, i kolibaciloza uzrokovana s *Escherichia coli* osjetljivom na trimetoprim i sulfadiazin.

Prisutnost bolesti u grupi mora biti potvrđena prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda

Pilići

Terapija i metafilaksa kolibaciloze uzrokovane s *Escherichia coli* osjetljivom na trimetoprim i sulfadiazin.

Prisutnost bolesti u jatru mora biti potvrđena prije primjene ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju od pomoćnih tvari.
Ne primjenjivati kod životinja koje boluju od teških bolesti jetre ili bubrega, oligurije ili anurije.

6. NUSPOJAVE

Smanjen unos vode zabilježen je u vrlo rijetkim slučajevima kod pilića.

Reakcije preosjetljivosti opisane su u literaturi.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Telad koja ne preživa, janjad koja ne preživa, svinje, kunići i pilići.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Put primjene:

Za oralnu upotrebu u vodi za piće/mliječnoj zamjenici.

Količine koje se primjenjuju:

Janjad i telad koja ne preživa

12,5 mg sulfadiazina i 2,5 mg trimetoprima po kilogramu tjelesne težine (odgovara 1,5 ml otopine na 10 kg tjelesne težine), svakih 12 sati tijekom 4 do 7 uzastopna dana, miješati s mliječnom zamjenicom (kada se dodaje voda).

Svinje, kunići

25 mg sulfadiazina i 5 mg trimetoprima na kilogram žive vage na dan (odgovara 3 ml otopine na 10 kg žive vage dnevno tijekom 4 do 7 uzastopnih dana, razrijediti u vodi za piće.

Pilići

25 mg sulfadiazina i 5 mg trimetoprima po kilogramu žive vage na dan (odgovara 0,3 ml otopine po kilogramu žive vage na dan) tijekom 4 do 7 uzastopnih dana, razrijediti u vodi za piće.

Upute za pripremu otopine:

Da bi se osiguralo točno doziranje, tjelesnu težinu treba odrediti što je točnije moguće kako bi se izbjeglo poddoziranje. Unos lijekovite vode ovisi o fiziološkom i kliničkom stanju životinja. Da bi se dobila točna doza, koncentraciju sulfadiazina i trimetoprima treba prilagoditi u skladu s tim.

Doziranje proizvoda koji se dodaje treba utvrditi prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doza (mg proizvoda po kilogramu žive vage na dan)} \times \text{Prosječna tjelesna težina (kg) životinja koje će se tretirati}}{\text{Prosječna dnevna količina vode za piće (L) po životinji na dan}} = \text{___ mg proizvoda po litri vode za piće ili mlijeka}$$

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Voda za piće s lijekovima trebala bi biti jedini izvor pitke vode tijekom trajanja liječenja.

Svu lijekovitu vodu za piće koja se ne potroši u roku od 24 sata treba ukloniti.

10. KARENCIJA (E)

Telad

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Janjad

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Svinje

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Kunići

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Pilići

Meso i jestive iznutrice: 12 dana.

Jaja: Nije za primjenu u nesilica ili pticama namijenjenim proizvodnji jaja za ljudsku upotrebu.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

Čuvati na suhom.

Zaštititi od svjetla.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti nazančenog na kutiji nakon EXP. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan tekućeg mjeseca.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: odmah upotrijebiti.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja u vodi za piće prema uputama: 24 sata.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja u mlijeku prema uputama: 2 sata.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Teško bolesne životinje mogu imati smanjeni apetit i unos vode. Ako je potrebno, treba prilagoditi koncentraciju veterinarsko-medicinskog proizvoda u vodi za piće kako bi se osiguralo da se primijenila preporučena doza.

Svinje, teladi i janjad koja ne preživa i kunići: Uzimanje lijekova od strane životinja može se promijeniti kao posljedica bolesti. U slučaju nedovoljnog unosa vode, životinje bi se trebale tretirati parenteralno, koristeći prigodan proizvod za injekcijsku primjenu.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Zbog vjerojatne varijabilnosti (vremenske, zemljopisne) u osjetljivosti bakterija na potencirane sulfonamide, pojava rezistencije bakterija može se razlikovati od zemlje do zemlje, pa čak i od farme do farme, pa se stoga preporučuju uzorkovanje bakterija i ispitivanje osjetljivosti. To je posebno važno za infekcije *E. coli* gdje se primjećuju visoki postoci rezistencije.

Upotreba proizvoda trebala bi se temeljiti na ispitivanju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako nije moguće, terapija bi se trebala temeljiti na lokalnim (regionalnim, poljoprivrednim) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljnih bakterija.

Upotreba proizvoda koja odstupa od uputa danih u Sažetku opisa svojstava lijeka (SPC) može povećati prevalenciju bakterija otpornih na sulfadiazin i trimetoprim, a također može smanjiti učinkovitost kombinacija trimetoprima s drugim sulfonamidima zbog mogućnosti unakrižne rezistencije.

Službene, nacionalne i lokalne regionalne antimikrobne politike trebaju se uzeti u obzir kada se primjenjuje proizvod.

Da bi se izbjeglo pogoršanje funkcija bubrega zbog kristalurije tijekom liječenja, treba osigurati da životinja dobije dovoljnu količinu pitke vode.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Ovaj proizvod sadrži sulfadiazin, trimetoprim i makrogol, koji kod nekih ljudi mogu izazvati alergijske reakcije. Preosjetljivost na sulfonamide može dovesti do unakrižnih reakcija s drugim antibioticima. Alergijske reakcije na ove tvari mogu povremeno biti ozbiljne.

Osobe s poznatom preosjetljivošću (alergijom) na sulfonamide, trimetoprim ili makrogol trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može izazvati iritaciju kože ili očiju. Tijekom pripreme i primjene lijekovite pitke vode mora se izbjegavati kontakt s kožom i očima. Pri rukovanju veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od voodootpornih rukavica i zaštitnih naočala. U slučaju slučajnog kontakta s očima ili kožom, oprati zahvaćeno područje s puno vode, a ako se pojavi osip na koži, odmah potražiti liječničku pomoć i pokazati liječniku uputu o lijeku ili etiketu.

Operite ruke nakon upotrebe.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može biti štetan ako se proguta. U slučaju nehotečajnog gutanja odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o lijeku ili etiketu.

Graviditet, laktacija, nesenje:

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima pokazala su dokaze o teratogenim i fetotoksičnim učincima.

Ne primjenjivati tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Nemojte primjenjivati istodobno s kokcidiostaticima ili veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadrže sulfonamide.

Ne udruživati se s PABA (paraaminobenzojeva kiselina).

Sulfonamidi pojačavaju djelovanje antikoagulansa.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Predoziranje sulfonamidima uzrokuje bubrežnu toksičnost. U tom slučaju, primjena proizvoda mora se zaustaviti.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se veterinarsko-medicinski proizvod ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH AMTERIJALA, AKO IH IMA

Pitajte vašeg veterinara kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUT ODOBRENA

<DD/MM/GGGG>

Ispuniti na nacionalnoj razini.

15. OSTALE INFORMACIJE

Veličine pakovanja:

Kartonska kutija s jednom bocom od 100 ml, 250 ml, 500 ml ili 1 l.

Spremnik od 2 l, 5 l, 10 l.

Ne moraju sve veličin pakovanja biti u prometu.