

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, a célállatfajoknak,
az alkalmazási módoknak és az egyes tagállamokban a
forgalombahozatali engedély jogosultjainak felsorolása**

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Franciaország	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprim Szulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Belsőleges oldat	Szarvasmarha (borjú), juh (bárány), sertés, nyúl, baromfi (házityúk, pulyka, kacs)	Szájon át történő alkalmazás
Görögország	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetoprim Szulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Belsőleges oldat	Brojlercsirke	Szájon át történő alkalmazás
Luxemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprim Szulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Belsőleges oldat	Szarvasmarha (borjú), juh (bárány), sertés, nyúl, baromfi (házityúk, pulyka, kacs)	Szájon át történő alkalmazás
Portugália	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 Szulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Belsőleges oldat	Brojlercsirke	Szájon át történő alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Az Adjusol tmp sulfa liquide és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

Az Adjusol tmp sulfa liquide és kapcsolódó nevek (a továbbiakban: Adjusol) hatóanyagként 83,35 mg/ml szulfadiazint és 16,65 mg/ml trimetoprimet tartalmazó oldat ivóvízben/tejben történő alkalmazásra. Az állatgyógyászati készítmény a szulfadiazin-trimetoprim kombinációjával szemben érzékeny baktériumok által okozott fertőzések kezelésére javallt.

2019. július 8-án az Európai Bizottság a 2001/82/EK irányelv 34. cikke (1) bekezdése szerinti beterjesztést nyújtott be a CVMP/Európai Gyógyszerügynökséghez az Adjusol tmp sulfa liquide és kapcsolódó nevek vonatkozásában. Az Európai Bizottság azért terjesztette be az ügyet, mert az EU tagállamok eltérő nemzeti döntéseket hoztak, ami eltéréseket eredményezett az Adjusol tmp sulfa liquide és kapcsolódó nevek terméktájékoztatójában.

A terméktájékoztatóban szereplő főbb ellentmondásos pontok a célállatfajokra, az indikációkra és az adagolásra vonatkoztak.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

A célállatfajok esetében javasolt indikációk alátámasztására (lásd alább) a forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) a következőket nyújtotta be: *in vitro* érzékenységi adatok, farmakokinetikai adatok, farmakokinetikai/farmakodinamikai (PK/PD) modellezési megközelítés, valamint tudományos szakirodalomból származó indoklások, beleértve a javasolt fix kombinációt, illetve trimetoprimet és szulfonamidot tartalmazó más kombinációk hatásosságára vonatkozó adatokat.

Irodalmi áttekintést nyújtottak be a kombinációjával kezelendő baktériumok meghatározására az egyes fajok esetében, de ez nem bizonyult elegendőnek az indikációk alátámasztására.

Az Adjusol dokumentációjában, valamint a tudományos irodalomban kevés klinikai adat áll rendelkezésre a kombináció hatékonyságáról. A vizsgálatok általában régiek voltak, kis mintanagysággal, a javasolttól eltérő dózissal, az állatokon belül különböző alkategóriákkal, és az adagolás módja nem mindig ivóvíz volt. Egyes tanulmányokban a szulfadiazinon kívül más szulfonamidokat használtak. Ezért a benyújtott szakirodalmat a CVMP nem kulcsfontosságúnak, hanem támogatónak ítélte meg a javasolt indikációk tekintetében.

Megalapozott klinikai adatok hiányában a MAH egy PK/PD modellt mutatott be a célállatfajok indikációinak és adagolási rendjének igazolására.

A MAH számos irodalmi hivatkozást nyújtott be és összegzett a vegyületek kinetikájának leírására minden célállatfaj esetében. Az átfogó és teljes körű áttekintés az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója 5.2. „Farmakokinetikai tulajdonságok” szakaszában szereplő információkban megfelelően felhasználásra került.

A tudományos szakirodalomból ismert, hogy a szulfonamidok és a trimetoprim bakteriosztatikus hatásúak külön alkalmazva, míg kombinációban baktericid hatást fejtenek ki. Ezek a vegyületek az érzékeny baktériumokkal szemben szinergikus hatásúak.

A szulfonamidok és a trimetoprim időfüggő antimikrobiális szerek (koncentrációfüggetlen ölési aktivitás), amelyeknél a $T > MIC$ (minimális gátló koncentráció) tekinthető a megfelelő PK/PD indexnek (a terápia alatt a plazmakoncentráció nem csökkenhet egy bizonyos hatásos plazmakoncentráció alá).

Az értékeléseket a MAH nem ennek a megközelítésnek a figyelembevételével készítette, helyette az AUC/MIC értéket választotta PK/PD indexként. Toutain és mtsai. (2019)¹ egy félig mechanikus *in silico* modell alkalmazásával kimutatták, hogy amennyiben a terminális felezési idő az adagolási intervallumhoz képest viszonylag hosszú, akkor az AUC/MIC tekinthető a legmegfelelőbb indexnek. Noha ezt a megközelítést a CVMP elfogadhatónak ítélte meg, azt is fontosnak tartotta, hogy az AUC/MIC hatékonysági index érvényesítése megtörténjen annak biztosítása érdekében, hogy ne növekedjen az antimikrobiális rezisztencia előmozdításának kockázata, ha a $T > MIC$ releváns mutató. Továbbá jól megalapozott, hogy a három PK/PD index ($T > MIC$; AUC/MIC és C_{max}/MIC) mutat némi ko-linearitást (Greko és mtsai., 2003)². Ezen okok miatt a CVMP mind a $T > MIC$, mind az AUC/MIC alapján végzett PK/PD elemzést részesítette volna előnyben.

A MAH által választott megközelítés tekintetében a PK/PD index (AUC/MIC) töréspontra vonatkozó értékét a baktericid hatás elérésére 25 óránál többre becsülték Cheng és mtsai (2009) publikációja alapján.³ Az értéket saját idő-ölés vizsgálatok alapján (*Burkholderia pseudomallei* izolátumokkal végezve) egy meghatározott humán populációban (thai földiek) kapták, ezért a CVMP nem ismerte el egyetemes értéként. Míg azonban a valószínű baktericid hatás általánosságban elfogadottan 100 körüli értékekkel érhető el, a 34. cikk szerinti betérjesztés keretében a CVMP elfogadta a MAH által javasolt PD célértéket.

Ezenkívül a MAH számos extrapolációt végzett a PK/PD modellben, pl. figyelembe vette a lineáris PK-t, a koncentrációk alacsony variabilitását és a gyógyszerformák hasonlóságát. Ezen 34. cikk szerinti betérjesztés kapcsán, és figyelembe véve, hogy ezt az antimikrobiális kombinációt évtizedek óta használják, és hogy kevés irodalmi hivatkozás található ivóvíz felhasználásával, és az összehasonlítás nehéz, a CVMP általában elfogadhatónak tartja ezeket az extrapolációkat.

A fenti szempontokat figyelembe véve a CVMP megállapította, hogy a numerikus megközelítés felépítése (a más dózissal kapott összehasonlítható adatok esetén az AUC közvetlen extrapolálásával) és a képlet elfogadható. A numerikus számításokat helyesnek tekintették, ezért a MAH által meghatározott MIC feletti értékeket el lehetett fogadni.

Figyelembe kell venni, hogy minden egyes hatóanyaghoz megállapított egy MIC-érték, és a MIC-értékekkel való összehasonlításához csak egy érték (cut-off érték) használható (a kombináció értéke). Emiatt, és figyelembe véve a fent említett szinergizmust, a prediktív hatékonyság megállapításához alkalmazott MIC határérték a szulfonamidé volt.

Még nem kérérdőző borjak

A javasolt indikáció a következő volt: „*A Pasteurella multocida* vagy *Mannheimia haemolytica* által okozott légúti fertőzések és a *Salmonella* spp. által okozott akut enteritis, valamint az *Escherichia coli* által okozott akut enteritis és ízületi gyulladás vagy a trimetoprimre és szulfadiazinra érzékeny ugyanazon baktériumfajok által okozott szepszémia kezelésére és metafilaxiására.” Ennek alátámasztására a MAH a szulfadiazin-trimetoprim kombinációk farmakokinetikájára vonatkozó adatokat, a PK/PD-ra vonatkozó indoklást és a célpatógénekre vonatkozó irodalmi áttekintést nyújtott be.

Nem nyújtott be olyan klinikai adatokat, amelyek alátámasztanák a kombináció hatékonyságát ezen kórokozókkal szemben a klinikai gyakorlatban. Irodalmi áttekintést szolgáltatott, de a hatóanyagok, az

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.

adagok és/vagy az alkalmazási mód közötti különbségek miatt ennek az összefoglalónak korlátozott értéket tulajdonítottak.

A hivatkozást Roussel és *mtsai.* (1991)⁴tartalmazza. Ebben az irodalmi áttekintésben a White és *mtsai.* (1981)⁵által borjakon végzett vizsgálat kísérleti úton előidézett szalmonellózisát intramuszkulárisan vagy intravénásan trimetoprimmel (4 mg/kg) és szulfadiazinnal (20 mg/kg) kezelték. Ez azonban az Adjusol-tól eltérő készítmény, más alkalmazási móddal és más dózissal.

A Vetpath IV (2015 és 2016) és a Resapath (2015 - 2018) monitoring programokból valamint az irodalomból (1997 és 2009 - 2012) nyert szuszceptibilitásra vonatkozó adatok összhangban vannak egymással. Az *E. coli*, a nem kitenyésztett *Salmonella enterica* és a *S. enterica* Typhimurium ($n=5$) esetében egyenként 70%-os, 92%-os és 100%-os szuszceptibilitást jelentettek. Ezenkívül, a *M. haemolytica* és a *P. multocida* esetében a MIC₉₀ értéket egyenként 0,5 és 0,25 µg/ml-ben határozták meg.

A MAH által elvégzett elméleti PK/PD elemzés szerint (lásd a fenti általános megjegyzést) a borjak számára ajánlott, testtömeg-kilogrammonkénti 12,5 mg szulfadiazin és 2,5 mg trimetoprim 12 óránként adagolva 4-7 egymást követő naponlehetővé teszi a 4,9 µg/ml alatti MIC-értékkel rendelkező célbaktériumok elleni kezelést szulfadiazin esetében. A trimetoprimre vonatkozóan nem szolgáltatott adatokat. A rendelkezésre álló adatok alapján a *P. multocida*, a *M. haemolytica*, a *Salmonella* és az *E. coli* esetében egyenként 0,25, 0,5, 0,25 és 1 µg/ml cut-off értékeket határoztak meg.

Mindazonáltal *Salmonella* tekintetében úgy ítélték meg, hogy ez a borjak *Salmonella* fertőzésére alkalmazott ivóvízben/tejben lévő trimetoprim-szulfadiazin készítmény esetében tudományosan nem igazolt indikáció és dózis hatástalan kezeléshez és látens hordozók kialakulásához vezethet, amely további kockázatot jelent az állatok és a közegészségügy számára. A kezelés és a metafilaxis élelmezési céllal tartott állatok *Salmonella* spp. fertőzéseinek esetében vitatható. Az antimikrobiális szerek alkalmazása a klinikai szalmonellózis kezelésében két fő okból ellentmondásos. Az első az, hogy a kezelés potenciálisan csak a fertőzés korai szakaszában, egy hatékony PK/PD tulajdonságokkal rendelkező antimikrobiális szerrel lehet hasznos. Másodsor, az antimikrobiális terápia azzal (azokkal) a kockázattal (kockázatokkal) jár, hogy az állatok „hordozók” lehetnek, és növekszik a rezisztens *Salmonella* törzsek száma. Hasonló következtetéseket vontak le a nem tífuszszerű szalmonellózis antibiotikus kezelése során emberben, ahol számos placebo-kontrollált vizsgálat alapján arra a következtetésre jutottak, hogy antibiotikum-kezelés után az ugyanazon *Salmonella*-szerovar átjutása a kezelés után egy hónappal majdnem kétszer nagyobb valószínűséggel fordul elő (RR 1,96, 95% CI 1,29–2,98; 112 résztvevő, három vizsgálat), ami statisztikailag szignifikáns volt⁶. Ezenfelül, a közegészségügy szempontjából az élelmiszerláncba belépő, *Salmonella* fertőzött, nem klinikai hordozó állatok jelenléte szintén komoly aggodalomra ad okot. Továbbá, amint azt a CVMP/CHMP az antibiotikumok osztályozására vonatkozó tanácsában (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017) megjegyezte⁷, a legújabb eredmények szerint az orális antibiotikum-kezelés általában többször köthető antimikrobiális rezisztencia kialakulásához, mint az injektálható antibiotikumokkal végzett kezelés (Zhang és *mtsai.*, 2013⁸ és Zhou és *mtsai.*, 2020⁹).

4 Roussel J.A. *et al.* (1991). Treatment of diarrhea of neonatal calves. Veterinary of Clinics of North America: Food Animal Practice. Vol. 7, No. 3, November: 713-728.

5 White G. *et al.* (1981). Use of a calf salmonellosis model to evaluate the therapeutic properties of trimethoprim and sulphadiazine and their mutual potentiation in vivo. Res Vet Sci 31:27 -31.

6 Onwuezobe I.A. *et al.* (2012) Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11. Art. No.: CD001167. DOI: 10.1002/14651858.CD001167.pub2.

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

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.

Ezenkívül a trimetoprimmal és a szulfadiazinnal szembeni rezisztencia *Salmonella* spp. esetében részletesen jellemzett (pl. *sul1*, *sul2*, *dhfr1* gének). Ezek a gének mobil genetikai elemeken, valamint multirezisztens integronokon lehetnek jelen (Randall és *mtsai.*, 2004).¹⁰ Ezért a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az indikáció *Salmonella* spp. esetében nem volt igazolható.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási időt illetően a MAH az Adjusol termékkel kapcsolatban nem nyújtott be maradékanyag-kiürülési vizsgálatokat borjakon. A borjak húsára és belsősegeire vonatkozó javasolt várakozási idő igazolására a MAH a szulfonamid és a trimetoprim szermaradvány kiürüléséről szóló publikációkat ismertetett ebben a célállatfajban.

A benyújtott információkat nem tartották elégségesnek a megfelelő várakozási idő megállapításához borjakban. Meg kell azonban jegyezni, hogy azért nem születtek eltérő döntések, mert a borjú célállatfajként csak Franciaországban és Luxemburgban engedélyezett a borjak húsára és belsősegeire vonatkozó 12 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idővel.

Figyelembe véve a 34. cikk szerinti betérjesztések kereteit, és tekintettel arra, hogy ezidáig nem jelentettek a MAH-nak az Adjusolra vonatkozó maximális szermaradvány szintek (MRL-ek) megsértésével kapcsolatos gyanút, és hogy az állatorvosi gyógyszerek folyamatosan elérhetőek legyenek, arra a következtetésre jutottak, hogy 12,5 mg szulfadiazin és 2,5 mg trimetoprim/ttkg dózist 12 óránként 4-7 egymást követő napon keresztül adva az Adjusolra vonatkozó jelenleg engedélyezett 12 napos várakozási idő borjúhús és belsőség esetében garantálja a megfelelő fogyasztói biztonságot.

Még nem kérődő bárányok

Az indikációk alátámasztására nem nyújtottak be adatokat bárányok esetében. Mindazonáltal a 34. cikk szerinti betérjesztés keretében az indikáció fenntartható a jól megalapozott gyógyászati felhasználás alapján, a kockázatra vonatkozó bizonyíték hiányával együtt, például új farmakovigilanciái információ a várható hatékonyság feltételezett hiányával kapcsolatban. A bárány célállatfajként évtizedek óta engedélyezett Franciaországban, indikációja a borjakéval megegyező. Ezért elfogadható a borjak indikációinak extrapolálása bárányokra.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő tekintetében a MAH nem nyújtott be szermaradvány-kiürülési vizsgálatokat az Adjusol termékkel bárányokra. A bárányhús és belsőségek javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idejének igazolására a MAH a célállatfajra vonatkozó szulfonamid és a trimetoprim szermaradvány kiürülési vizsgálatokat tartalmazó publikációkat mutatott be.

A bemutatott információkat nem tartották elégségesnek a bárányok megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási idejének megállapításához. Ugyanakkor a borjaknál leírt megfontolásokkal megegyező módon arra a következtetésre jutottak, hogy 12,5 mg szulfadiazin és 2,5 mg trimetoprim/ttkg dózist 12 óránként 4-7 egymást követő napon keresztül adva az Adjusolra vonatkozó jelenleg engedélyezett 12 napos várakozási idő bárányhús és belsőség esetében garantálja a megfelelő fogyasztói biztonságot.

Sertés

A javasolt indikáció a következő volt: „*A Streptococcus suis* által okozott ízületi gyulladás, a *Pasteurella multocida* vagy *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott légúti fertőzések és a trimetoprimre és szulfadiazinra érzékeny *Escherichia coli* által okozott akut enteritis kezelésére és metafilaxisára.” Ennek alátámasztására a MAH a szulfadiazin-trimetoprim kombinációk farmakokinetikájára vonatkozó

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.

adatokat, a PK/PD-ra vonatkozó indoklást és a célpatógénekre vonatkozó irodalmi áttekintést nyújtott be.

Nem nyújtott be olyan klinikai adatokat, amelyek alátámasztanák a kombináció hatékonyságát ezen kórokozókkal szemben a klinikai gyakorlatban. Irodalmi áttekintést nyújtottak be, és bár elfogadott, hogy a kombinációt széles körben használják a javasolt indikációk kezelésére, a hatóanyagok, dózisok és/vagy az alkalmazási mód közötti különbségek miatt ennek az összefoglalónak korlátozott érték tulajdonítható, inkább támogató jellegűnek tekinthető.

A MAH által elvégzett PK/PD elemzés szerint (lásd a fenti általános megjegyzést) a sertések számára ajánlott, testtömeg-kilogrammonkénti 25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim, 12 óránként adagolva 4-7 egymást követő napon lehetővé teszi szulfadiazin esetében a 4,6 µg/ml alatti MIC-értékkel és trimetoprim esetében a 0,18 µg/ml alatti MIC-értékkel rendelkező célbaktériumok elleni kezelést. A rendelkezésre álló adatok alapján a *S. suis*, *P. multocida* és *E. coli* esetében egyenként 4, 1 és 1 µg/ml cut-off értéket határoztak meg. Az *A. pleuropneumoniae* esetében a MIC₉₀ értéke 0,25 µg/ml volt.

Ezenkívül a Vetpath IV-ből, a Resapath-ból és az irodalomból származó adatok nagyon alacsony érzékenységről számolnak be *E. coli* esetében, míg a *P. multocida* és *S. suis* szuszceptibilitása továbbra is magas. Másrészt a trimetoprim/szulfadiazin a D kategóriájú antimikrobiális szerek közé tartozik, és ezért lehetőség szerint a kezelés első vonalaként kell használni. Ezzel szemben a sertésekben a colibacillosis kezelésének alternatív lehetőségei közé tartoznak az aminoglikozidok (C kategória), a kinolonok (B kategória) és a colistin (A kategória). Ezért a CVMP indokoltan találta a javasolt indikáció elfogadását (különösen, mivel kifejezetten az érzékeny *E. coli* törzsre vonatkozik, és mivel az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója 4.5. „Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések” szakasza kimondja, hogy rezisztencia miatt a bakteriológiai mintavétel és az érzékenységi vizsgálat különösen fontos *E. coli* esetén), ezáltal fenntartva annak lehetőségét, hogy a trimetoprim/szulfadiazint a colibacillosis elsővonalbeli kezelésekként alkalmazzák azokban a régiókban/gazdaságokban, ahol az *E. coli* érzékenységi profilja ezt lehetővé teszi.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő tekintetében a MAH nem nyújtott be szermaradvány-kiürülési vizsgálatokat az Adjusol termékkel sertésekre. A serteshús és belsőségek javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idejének igazolására a MAH a célállatfajra vonatkozó szulfonamid és a trimetoprim szermaradvány kiürülési vizsgálatokat tartalmazó publikációkat mutatott be.

A bemutatott információkat nem tartották elégségesnek a sertések megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási idejének megállapításához. Ugyanakkor a borjaknál leírt megfontolásokkal megegyező módon arra a következtetésre jutottak, hogy 25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim/ttkg dózist 12 óránként 4-7 egymást követő napon keresztül adva az Adjusolra vonatkozó jelenleg engedélyezett 12 napos várakozási idő serteshús és belsőség esetében garantálja a megfelelő fogyasztói biztonságot.

Házinyúl

A javasolt indikáció a következő volt: „*A Pasteurella multocida* által okozott légúti fertőzések és a trimetoprimre és szulfadiazinra érzékeny *Escherichia coli* által okozott akut enteritis kezelésére és metafilaxisára. A trimetoprimre és a szulfadiazinra érzékeny *Staphylococcus aureus* által okozott mastitis vagy bőrbetegség kezelésére.” Ennek alátámasztására a MAH a szulfadiazin-trimetoprim kombinációk farmakokinetikájára vonatkozó adatokat, a PK/PD-ra vonatkozó indoklást és a célpatógénekre vonatkozó irodalmi áttekintést nyújtott be.

Nem nyújtott be olyan klinikai adatokat, vagy irodalmi hivatkozásokat, amelyek alátámasztanák a kombináció hatékonyságát ezen kórokozókkal szemben a klinikai gyakorlatban.

A MAH által elvégzett PK/PD elemzés szerint (lásd a fenti általános megjegyzést) megállapítást nyert, hogy a cut-off értéknek feltételezhetően magasabbnak kellett lennie 1,8-nál, azonban a különböző

kórokozókra vonatkozóan nem adtak meg referenciaként szolgáló cut-off értékeket, ezért következtetéseket nem lehetett levonni.

A Resapath-ból (2015 - 2018) nyert adatok szerint *P. multocida* kombinációja esetén magas fokú és nagyon stabil a szuszceptibilitás (több mint 91%).

E. coli esetében 2018-ban nagyon alacsony, 34%-os érzékenységről számoltak be. Mindazonáltal a trimetoprim/szulfadiazin a D kategóriájú antimikrobiális szerek közé tartozik, és ezért lehetőség szerint a kezelés első vonalaként kell használni. Ezzel szemben házinyúlban a colibacillosis kezelésének alternatív lehetőségei közé tartoznak az aminoglikozidok (C kategória), a kinolonok (B kategória) és a colistin (A kategória). Ennek alapján a CVMP indokoltnak találta a javasolt indikáció elfogadását (különösen, mivel kifejezetten az érzékeny *E. coli* törzsre vonatkozik, és mivel az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója 4.5. „Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések” szakasza kimondja, hogy rezisztencia miatt a bakteriológiai mintavétel és az érzékenységi vizsgálat különösen fontos *E. coli* esetén), ezáltal fenntartva annak lehetőségét, hogy a trimetoprim/szulfadiazint a colibacillosis elsővonalbeli kezelésekként alkalmazzák azokban a régiókban/gazdaságokban, ahol az *E. coli* érzékenységi profilja ezt lehetővé teszi.

A *S. aureus* esetében a szuszceptibilitás fokozódott, a 2010. évi 50%-ról a 2018-as 72% -ra. Ugyanakkor a MAH által a *S. aureus*-ra vonatkozóan javasolt kezelési állítást nem tartották elfogadhatónak, mivel a termék összetétele (a terméket ivóvízbe kell keverni) használatok esetében csak mind a kezelésre, mind a metafilarisra vonatkozó állítást tesz lehetővé a CVMP antimikrobiális anyagokat tartalmazó állatgyógyászati készítmények hatékonyságának bemutatására vonatkozó iránymutatása (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1) szerint¹¹.

Annak ellenére, hogy nem áll rendelkezésre adat a termék hatékonyságának igazolására a javasolt indikációkban, a CVMP úgy ítélte meg, hogy a 34. cikk szerinti betérjesztés keretében az indikáció fenntartható a jól megalapozott gyógyászati felhasználás alapján, a kockázatra vonatkozó bizonyíték hiányával együtt, például új farmakovigilanciái információ a várható hatékonyság feltételezett hiányával kapcsolatban. A trimetoprimre és a szulfadiazinra érzékeny baktériumok által okozott fertőzések kezelésére a házinyúl célállatfajként évtizedek óta engedélyezett Franciaországban, valamint annak érdekében, hogy az Adjusol elérhetősége e kevésbé jelentős állatfaj fontos betegségeinek kezelésére megmaradjon, arra a következtetésre jutottak, hogy házinyúl esetében az indikációk a *P. multocida* és *E. coli* által okozott fertőzésekre korlátozódva elfogadhatóak az érzékenységi adatok alapján.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő tekintetében a MAH nem nyújtott be szermaradvány-kiürülési vizsgálatokat az Adjusol termékkel házinyúlra. A házinyúlhús és belsőség javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idejének igazolására a MAH a célállatfajra vonatkozó szulfonamid és a trimetoprim szermaradvány kiürülési vizsgálatokat tartalmazó publikációkat mutatott be.

A bemutatott információkat nem tartották elégségesnek a házinyúl megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási idejének megállapításához. Ugyanakkor a borjaknál leírt megfontolásokkal megegyező módon arra a következtetésre jutottak, hogy 25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim/ttkg dózist 12 óránként 4-7 egymást követő napon keresztül adva az Adjusolra vonatkozó jelenleg engedélyezett 12 napos várakozási idő házinyúlhús és belsőség esetében garantálja a megfelelő fogyasztói biztonságot.

Házityúk

A javasolt indikáció a következő volt: „A *Pasteurella multocida* által okozott légúti fertőzések, az *A vibacterium paragallinarum* által okozott fertőző coryza és a trimetoprimre és szulfadiazinra érzékeny

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

Escherichia coli által okozott légúti fertőzések kezelésére és metafilaxisára. A trimetoprimre és a szulfadiazinra érzékeny *Staphylococcus aureus* által okozott ízületi gyulladás vagy szeptikémia kezelésére.” Ennek alátámasztására a MAH a szulfadiazin-trimetoprim kombinációk farmakokinetikájára vonatkozó adatokat, a PK/PD-ra vonatkozó indoklást és a célpatógénekre vonatkozó irodalmi áttekintést nyújtott be.

A MAH által elvégzett PK/PD elemzés szerint (lásd a fenti általános megjegyzést) a házityúk számára ajánlott, testtömeg-kilogrammonkénti 25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim 4-7 egymást követő napon, lehetővé teszi szulfadiazin esetében a 1,8 µg/ml alatti vagy avval egyenlő MIC-értékkel és trimetoprim esetében a 0,04 µg/ml alatti vagy avval egyenlő MIC-értékkel rendelkező célbaktériumok elleni kezelést.

A rendelkezésre álló adatok alapján *E. coli* esetében 1 µg/ml cut-off értéket határoztak meg. Az *E. coli* a közelmúltban meglehetősen jó érzékenységet (80%) és időbeli stabilitást mutat a kombinációval szemben.

A *Staphylococcus aureus* esetében a szulfadiazin-trimetoprim terápiás hatásosságát Mosleh és mtsai. (2016)¹² vizsgálták a brojlereknél kiváltott ízületi gyulladás kísérleti modelljén. Az eredmények szerint az 5 napon át tartó kissé alacsonyabb dózisban adott fix kombináció hatékony a *S. aureus* fertőzés kezelésében. Ezenkívül a Resapath adatai szerint a *S. aureus* továbbra is nagyon érzékenynek bizonyul a kombinációra. Azonban a MAH által a *S. aureus*-ra vonatkozóan javasolt kezelési állítást nem tartották elfogadhatónak, mivel a termék összetétele (a terméket ivóvízbe kell keverni) haszonállatok esetében csak mind a kezelésre, mind a metafilaxisra vonatkozó állítást tesz lehetővé a CVMP antimikrobiális anyagokat tartalmazó állatgyógyászati készítmények hatékonyságának bemutatására vonatkozó iránymutatása (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹ szerint.

Az *A. paragallinarum* indikációjának alátámasztására csak egy irodalmi hivatkozást nyújtottak be az Egyesült Államokból (Crispo és mtsai., 2019)¹³, egyéb adatok bemutatására, beleértve a Resapath-érzékenységre vonatkozó adatokat, nem került sor. Ezt az információt nem tartották elégségesnek az indikáció elfogadásához.

A *Pasteurella multocida* vonatkozásában White és mtsai. (1983)¹⁴ klinikai terepvizsgálatát nyújtották be, amely az eredeti forgalomba hozatali engedély dossziéjában is benne foglaltatott, de ezt a vizsgálatot korlátozott értékűnek tekintették. A megadott irodalmi hivatkozások egyike sem támasztotta alá a szulfadiazin-trimetoprim kombináció alkalmazását házityúknál a javasolt dózisban. A MAH nem közölt érzékenységi adatokat. Ezért ezeket az adatokat nem tartották elégségesnek az indikáció alátámasztására.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási időt illetően MAH benyújtott egy, a trimetoprimre vonatkozó végleges MRL megállapítása előtt és az OECD-GLP iránymutatásoknak megfelelően végzett, saját szermaradványra vonatkozó vizsgálatot brojlercsirkékben. A brojlereket 5 napig ivóvízben feloldott Adjusol tmp sulfa liquide-del *ad libitum* kezelték, a szulfadiazin átlagos tényleges dózisa 43,9 ± 12,0 mg/kg/nap, a trimetoprimé 8,6 ± 2,3 mg/kg/nap volt.

A vizsgálatban felhasznált állatok számát (35) és a minták gyűjtési idejét megfelelőnek ítélték meg az adatok kiértékeléséhez. Úgy vélték, hogy a bevitt dózis a termék normális adagolását reprezentálja, és összhangban van a görögországi és portugáliai adagolási renddel.

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.

A szulfadiazinnál a statisztikai módszer alkalmazható bőr esetén, ami 9 napos várakozási időt eredményez, azonban a linearitási kritérium nem teljesül. A többi szövet esetében a statisztikai módszer nem alkalmazható, mivel az állatok levágásakor a koncentrációk nagyrészt a meghatározási határ (LOQ) alatt voltak a különböző vizsgált állatok különböző szöveteiben. Ezért a várakozási idő kiszámításához az alternatív módszert kell alkalmazni. Ebben az esetben a 10. napon az összes szövetben található összes szermaradvány a szulfadiazin MRL-je alatt van, és 20%-os biztonsági tartomány hozzáadása után a szulfadiazin 12 napos várakozási ideje megfelelőnek tekinthető.

A trimetoprim esetében a trimetoprim LOQ-értéke megegyezik az MRL-lel (50 µg/kg), a trimetoprim-szermaradványok viselkedése nem meghatározható, és ezért nem állapítható meg a várakozási időszak.

A hatóanyagok fagyasztás alatti stabilitására vonatkozó információk tekintetében azonban jelentős korlátot állapítottak meg. A trimetoprim fagyasztott szövetekben való stabilitása nem biztosított. Úgy tűnik, hogy a szulfadiazin nem stabil fagyasztott veseszövetben (a szermaradvány-koncentrációk még a kezelés befejezése utáni azonnali mérés során is alacsonyabbnak bizonyultak az LOQ-nál). A MAH nem adott magyarázatot erre a megfigyelésre. A szulfadiazin veséből történő kiürülésére tehát nem derült fény ebben a vizsgálatban. A szermaradvány szövetmintáinak -20°C-on történő tárolási időtartamáról sem szolgáltatott információt. Ezen korlátok miatt a bemutatott szermaradvány-kiürülési vizsgálatból nem lehetett következtetéseket levonni.

Ezenkívül a MAH igazoló dokumentumokat nyújtott be a szulfonamid és a trimetoprim szermaradványok kiürüléséről ebben a célállatfajban. Ez a dokumentáció a szermaradványokkal kapcsolatos trimetoprim Összefoglaló Jelentésben¹⁵ található különböző hivatkozásokból és a szulfonamid és trimetoprim szermaradványokra vonatkozó irodalmi hivatkozásokból állt.

Összességében megállapítható, hogy a bemutatott információk nem bizonyultak elégségesnek a házityúk megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási idejének megállapításához. Azonban teljes körűen tekintetbe véve a beadott adatokat és figyelembe véve a 34. cikk szerinti beterjesztések kereteit, arra a következtetésre jutottak, hogy a 25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim/ttkg dózist 12 óránként 4-7 egymást követő napon keresztül adva az Adjusolra vonatkozó jelenleg engedélyezett 12 napos várakozási idő fenntartása csirkehús és belseg esetében garantálja a megfelelő fagyasztói biztonságot.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

Ezt az előny-kockázat értékelést a 2001/82/EK irányelv 34. cikkével összefüggésben végzik, amelynek célja az EU-n belül harmonizálni az Adjusol tmp sulfa liquide és kapcsolódó nevek állatgyógyászati készítmény engedélyezési feltételeit. A beterjesztés a terméktájékoztató teljes harmonizációjához vezet. Ez az értékelés a harmonizációval kapcsolatos azon problémákra fókuszál, amelyek megváltoztathatják az előny-kockázat profilt.

Az Adjusol hatóanyagként 83,35 mg/ml szulfadiazint és 16,65 mg/ml trimetoprimet tartalmazó oldat ivóvízben/tejben történő alkalmazásra. Az állatgyógyászati készítmény a szulfadiazin-trimetoprim kombinációjával szemben érzékeny baktériumok által okozott fertőzések kezelésére javallt.

Az előnyök értékelése

A benyújtott adatok alapján az Adjusol esetében az alábbi javallatok támogathatók:

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

Még nem kérődő borjak és bárányok:

A *Pasteurella multocida* vagy *Mannheimia haemolytica* által okozott légúti fertőzések és a trimetoprimre és szulfadiazinra érzékeny *Escherichia coli* által okozott fertőzések kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazását megelőzően az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét.

Sertés:

A *Pasteurella multocida* vagy *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott légúti fertőzések, a *Streptococcus suis* és a trimetoprimre és szulfadiazinra érzékeny *Escherichia coli* által okozott fertőzések kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazását megelőzően az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét.

Házinyúl:

A *Pasteurella multocida* által okozott légúti fertőzések és a trimetoprimre és szulfadiazinra érzékeny *Escherichia coli* által okozott colibacillosis kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazását megelőzően az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét.

Házityúk:

A trimetoprimre és szulfadiazinra érzékeny *Escherichia coli* által okozott colibacillosis kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazását megelőzően az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét.

Ezen indikációk alátámasztására a forgalombahozatali engedély jogosultja a következőket nyújtotta be: *in vitro* érzékenységi adatok, farmakokinetikai adatok, PK/PD modellezési megközelítés, valamint tudományos szakirodalomból származó indoklások, beleértve a javasolt fix kombinációt, illetve trimetoprimet és szulfonamidot tartalmazó más kombinációk hatásosságára vonatkozó adatokat.

Az engedélyezett adagolási rendet a baktérium célfajok mindegyikére igazolták PK/PD megközelítés, naprakész MIC-ek (ha rendelkezésre álltak), és az irodalomban található, jelentett, és a javasolt adagolási rendet alátámasztó hatékonysági adatok kombinációjával.

Kockázatértékelés

Mivel a javasolt adagolási rendet nem növelték, és az indikációkat nem terjesztették ki a már jóváhagyottak vonatkozásában, a célállatfajok biztonságának, a környezeti kockázatnak és a felhasználói biztonságának az értékelése nem vetett fel újabb problémákat.

A terméktájékoztatóban javasolt harmonizált figyelmeztetések és óvintézkedések megfelelőnek tekinthetők a termék célállatfajok és felhasználók számára történő biztonságának garantálásához. A terméktájékoztatóhoz hozzáadták azt az információt, hogy a trimetoprim a talajban perzisztens.

Egy szermaradvány-kiürülési vizsgálatot bocsátottak rendelkezésre házityúkra vonatkozóan, amely nem volt meggyőző az adatok megbízhatósága, validálása, és következőképpen az eredmény szempontjából. A MAH számos irodalmi hivatkozást is bemutatott a javasolt várakozási idő igazolására az összes célállatfaj esetében. A rendelkezésre álló teljes információ értékelése alapján a célállatfajokra vonatkozóan jelenleg megállapított élelmezés-egészségügyi várakozási idők fenntartását a fogyasztó szempontjából biztonságosnak tekintették.

A MAH tájékoztató a trimetoprim/szulfonamid kombinációval szembeni rezisztencia jelenlegi helyzetéről. A terméktájékoztatóban az állatoknál történő alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket kiegészítették az antimikrobiális szerek körültekintő és ésszerű használatára vonatkozó jelenlegi

ajánlások szempontjaival. A farmakodinamikai tulajdonságokkal kapcsolatos információkat frissítették az *E. coli* minden egyes célállatfajban megfigyelt érzékenységi százalékával.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

Az Adjusol harmonizált terméktájékoztatója tartalmazza azokat az információkat, amelyek szükségesek a termék biztonságos és hatékony felhasználásának biztosításához a célállatfajokban.

Az Adjusol figyelmeztetéseket tartalmaz az antimikrobiális anyagok körültekintő alkalmazásával kapcsolatban az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények összefoglalójára vonatkozó CVMP irányelv (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) szerint¹⁶.

A felhasználóknak felhívják a figyelmét, hogy megfelelő óvintézkedéseket tegyenek a készítmény használatakor az expozíció elkerülése érdekében.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási időket a szermaradék-kiürülésről rendelkezésre álló adatok kiértékelése után felülvizsgálták a fogyasztók biztonságának garantálása érdekében.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

Az Adjusolt a még nem kérérdő borjak és bárányok, sertés, házinyúl és házityúk esetében a fent felsorolt indikációkban fogadták el. A rezisztenciahelyzet a célpatógének esetében kedvező.

Súlyos mellékhatásokra kevés esetben volt példa, kivéve a súlyos máj- vagy vesebetegségben szenvedő állatokat, valamint az oliguriát vagy anuriát.

A fogyasztókra nézve a kockázatok kismértékűek, és megfelelő információk szerepelnek a terméktájékoztatóban a felhasználók biztonságának szavatolására.

Kielégítő élelmezés-egészségügyi várakozási időket határoztak meg a fogyasztók biztonságának garantálása céljából.

A betervezés indokainak és a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok vizsgálatát követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmény előny-kockázat profilja pozitív marad a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett.

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazási előiratát, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a CVMP megvizsgálta a betervezés hatályát, amely az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalására, a címkeszöveg és a használati utasítás harmonizációjára terjedt ki;
- a CVMP áttekintette az állatgyógyászati készítmény forgalombahozatali engedély jogosultjai által javasolt jellemzőinek összefoglalását, címkeszövegét és használati utasításokat, és megvizsgálta a benyújtott adatok összességét;

a CVMP javasolta az I. mellékletben felsorolt Adjusol tmp sulfa liquide és kapcsolódó nevek forgalombahozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez a vonatkozó állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

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

III. melléklet

A termékjellemzők összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás

1.sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

(Az állatgyógyászati készítmény fantázia neve) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml oldat ivóvízbe/tejbe keveréshez

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy ml tartalmaz:

Hatóanyagok:

Szulfadiazin: 83,35 mg

Trimetoprim: 16,65 mg

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldat ivóvízbe/tejbe keveréshez.
Világossárga oldat, enyhén viszkózus.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat faj(ok)

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjú, kifejlett bendőflórával még nem rendelkező bárány, sertés, nyúl és házityúk

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjak és bárányok:

Szulfadiazinra és trimetoprimre érzékeny *Pasteurella multocida* vagy *Mannheimia haemolytica* okozta légzőszervi fertőzések és *Escherichia coli* által okozott fertőzések kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegségnek az állományban való előfordulását igazolni szükséges.

Sertés

Szulfadiazinra és trimetoprimre érzékeny *Pasteurella multocida* vagy *Actinobacillus pleuropneumoniae*, okozta légzőszervi fertőzések és *Streptococcus suis* vagy *Escherichia coli* által okozott fertőzések kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegségnek az állományban való előfordulását igazolni szükséges.

Nyúl

Szulfadiazinra és trimetoprimre érzékeny *Pasteurella multocida* okozta légzőszervi fertőzések és *Escherichia coli* által okozott kólibacillózis kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegségnek az állományban való előfordulását igazolni szükséges.

Házityúk

Szulfadiazinra és trimetoprimre érzékeny *Escherichia coli* által okozott kólibacillózis kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegségnek az állományban való előfordulását igazolni szükséges.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a hatóanyagokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén. Nem alkalmazható súlyos máj- vagy vesebetegségben, oliguriában vagy anuriában szenvedő állatok esetében.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

A súlyosan beteg állatok étvágya és ivóvízfogyasztása csökkenhet. Szükség esetén az állatgyógyászati készítmény ivóvízben való koncentrációját úgy kell módosítani, hogy az állatok a szükséges dózist felvegyék.

Sertés, kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjú, kifejlett bendőflórával még nem rendelkező bárány és nyúl:

az állatok gyógyszerfelvétele a betegség következtében módosulhat. Elégtelen vízfelvétel esetén az állatokat parenterálisan kell kezelni az állatorvos által felírt injekciós készítménnyel.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A baktériumok potenciált szulfonamidokkal szembeni érzékenysége időben és térben változékonyságot mutathat és ennek következtében országonként és akár gazdaságonként is különbözhet; ezért az alkalmazás előtt bakteriológiai mintavétel és antibiotikum-érzékenységi vizsgálat javasolt. Ez különösen fontos az *E. coli* fertőzés esetében a rezisztens törzsek nagyarányú előfordulása miatt (lásd 5.1 szakasz).

A készítmény használatát az állatokból izolált baktérium antibiotikum-érzékenységi vizsgálatának eredményére kell alapozni. Ha ez nem lehetséges, akkor a terápiát a helyi (regionális, telepi) járványügyi adatokra, a célbaktériumok érzékenységére kell alapozni.

A készítmény jellemzőinek összefoglalójában foglaltaktól eltérő alkalmazás növelheti a szulfadiazinra és trimetoprimre rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát és csökkentheti a kezelések hatásosságát a trimetoprim és egyéb szulfonamid kombinációra vonatkozóan a keresztrezisztencia lehetősége miatt.

A készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni az antibiotikumokra vonatkozó hivatalos és helyi irányelveket.

A vesék krisztallúria következtében bekövetkező állapotromlásának elkerülése érdekében elegendő mennyiségű ivóvizet kell biztosítani a kezelt állatoknak.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A készítmény szulfadiazint, trimetoprimet és makrogolt tartalmaz, ami egyes emberekben allergiát okozhat. A szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység más antibiotikumokkal szembeni kereszt érzékenységet okozhat. Az allergiás reakció ezen anyagokkal szemben esetenként súlyos lehet.

Szulfonamidok, trimetoprim vagy makrogol iránti ismert túlérzékenység (allergia) esetén kerülni kell az állatgyógyászati készítménnyel való érintkezést.

Ez az állatgyógyászati készítmény bőr vagy szem irritációt okozhat. A készítmény ivóvízbe történő előkészítése és adagolása során el kell kerülni a bőrre vagy szembe kerülését. Az állatgyógyászati készítmény előkészítése, alkalmazása során az alábbi egyéni védőfelszerelés viselése kötelező: vízálló kesztyű és védőszemüveg.

Véletlen bőrre kerülés vagy szembe jutás esetén az érintett területet le kell mosni vízzel és ha bőrküetés jelentkezik, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Használat után kezét kell mosni.

Ez az állatgyógyászati készítmény lenyelés esetén ártalmatlan lehet. Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Házityúkok esetében nagyon ritkán az ivóvízfogyasztás csökkenését írták le. Túlérzékenységi reakciókat írtak le a szakirodalomban.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Alkalmazása vemhesség laktáció és tojásrakás ideje alatt nem javasolt.

A patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény bizonyított teratogén és főtotoxikus hatással rendelkezik.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem adható együtt kokcidiosztatikumokkal és szulfonamidokat tartalmazó állatgyógyászati készítménnyel.

Para-amino-benzoosavval együtt nem adható.

A szulfonamidok fokozzák az antikoagulánsok hatását.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Alkalmazási mód:

Szájon át történő alkalmazás ivóvízbe vagy tejpótlóba keverve.

Adagolás:

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjú és bárány

12,5 mg szulfadiazin és 2,5 mg trimetoprim/testtömeg kg (ami megfelel 1,5 ml készítménynek 10 testtömeg kg-onként), 12 óránként 4-7 egymást követő napig tejpótlóba keverve (víz hozzáadásakor).

Sertés és nyúl

25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim/testtömeg kg (ami megfelel 3 ml készítménynek 10 testtömeg kg-ra naponta folyamatosan), 4-7 egymást követő napig ivóvízben oldva.

Házityúk

25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim/testtömeg kg (ami megfelel 0,3 ml készítménynek 1 testtömeg kg-ra naponta folyamatosan), 4-7 egymást követő napig ivóvízben oldva.

Az oldat elkészítésére vonatkozó javaslat

A helyes adagolás biztosítása és az aluladagolás elkerülése érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni. A gyógyszeres ivóvíz fogyasztásának mértéke az állatok fiziológiai és klinikai állapotától

függ. A helyes adagolás biztosításához a szulfadiazin és trimetoprim koncentrációját ennek megfelelően kell módosítani.

A készítmény szükséges koncentrációja a következő képlet segítségével számítható ki:

$$\frac{\text{Adag (mg készítmény/ttkg/nap)} \times \text{A kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás állatonként naponta (liter)}} = \text{___ mg készítmény/liter ivóvíz/tej}$$

A kezelés ideje alatt a gyógyszeres ivóvíz lehet az állatok egyetlen vízforrása.

Minden olyan gyógyszeres ivóvizet, amit az állatok 24 óra alatt nem fogyasztanak el, ki kell önteni.

4.10 Túlادagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

A szulfonamidok túlادagolása vese toxicitást okozhat. Ebben az esetben a készítmény adagolását abba kell hagyni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Borjú:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Bárány:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Házinyúl:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Házityúk:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő, vagy arra szánt madarak kezelésére nem engedélyezett.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: fertőzés elleni szerek szisztémás használatra

Állatgyógyászati ATC kód: QJ01EW10.

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A szulfadiazin és trimetoprim széles spektrumú aktivitással rendelkezik *in vitro* a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben, beleértve a *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* és *E. coli* baktériumokat is. A szulfonamidok a para-amino-benzoésav dihidro-folsavvá alakulását gátolják. Ez a hatás bakteriosztatikus.

A trimetoprim gátolja a dihidrofolsav-reduktázt, amely a dihidrofolsavat tetrahidrofolsavvá alakítja.

A trimetoprim és szulfonamidok kombinációja baktericid hatású. A szulfonamidok és a trimetoprim így két olyan enzim egymást követő blokkolását okozzák, amelyek fontos szerepet játszanak a baktériumok metabolizmusában. Ez a hatás szinergista és időfüggő.

A szulfonamidokkal és a trimetoprimmel szembeni bakteriális rezisztenciának 5 fő mechanizmusa van: (1) a permeabilitás és/vagy az efflux pumpa megváltozása, (2) természetesen érzéketlen cél enzimek, (3) a cél enzimek megváltozása, (4) a cél enzimek mutációs vagy rekombinációs módosulása és, (5) gyógyszerrezisztens cél enzimekkel szerzett rezisztencia.

Az *E. coli*-ra vonatkozó elérhető érzékenységi adatok összefoglalója a Vetpah IV (2015 és 2016) és a 2019-ből származó Resapath program riportja alapján a következő:

A bemutatott érzékenységi adatok magas rezisztenciát mutattak a sertésekből izolált *E. coli* között (a Vetpath IV adatai alapján 39% volt érzékeny n=333 és 51% a Resapath adatai alapján n=1834) Borjaknál a VetPath IV adatai (n=230) 70%-os érzékenységet mutattak a Resapath program adatai nem kérdéses borjak esetében (n=4148) és bárányok esetében (n=334), az érzékenység 60% illetve 61% volt.

Nyulakból izolált *E. coli* esetén a Resapath program során 34%-os érzékenységet találtak (n=227).

Házityúk és pulykák esetében a Vetpath IV programban (n=65) 83%-os érzékenységet találtak *E. coli*-ra.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

A szulfadiazin és trimetoprim farmakokinetikai tulajdonságai célállatfaj függőek. Ivóvízben történő folyamatos adagolás esetén az egyensúlyi koncentráció kb 2 nap alatt alakul ki.

Összességében a szulfadiazin majdnem teljes és gyors orális felszívódással rendelkezik, nagyon perzisztens plazmaszintekkel és orális biohasznosulása 80-90% közötti, kivéve nyúlban (29%). A plazmafehérjékhez való kötődése 28 és 80% között változik, állatfajnak megfelelően 28% sertésben, 49% borjában, 80% házityúkban). Jól megoszlik az összes szövetben és szerben, minden állatfajban. A szulfadiazin a májban metabolizálódik, és főként a vizelettel ürül.

A trimetoprim gyorsan és jól felszívódik szájon át történő adagolást követően, az orális biohasznosulása 80-90%. A plazmafehérjékhez kb 30-60%-ban kötődik, a százalék állatfaj függő (49% sertésben, 57%borjában, 77% házityúkban) és jól megoszlik az összes szövetben és szerben, minden állatfajban. A szöveti koncentrációk, különösen a tüdőben, a májban és a vesékben, gyakran magasabbak, mint a megfelelő plazmakoncentrációk.

A trimetoprim valószínűleg a májban metabolizálódik, és főként a vizelettel ürül. A trimetoprim eliminációs sebessége általában gyorsabb, mint a szulfadiazin mindegyik állatfajban.

Környezeti tulajdonságok

A trimetoprim perzisztál a talajban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Makrogol 200
Nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)
Víz, tisztított

6.2 Főbb inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 2 évig.
A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: azonnal felhasználandó.
Az előírás szerinti hígítás után felhasználható ivóvízben: 24 óráig.
Az előírás szerinti hígítás után felhasználható tejben: 2 óráig.

6.4 Különleges tárolási előírások

Száraz helyen tartandó.
Fénytől védve tartandó.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

Polietilén flakonban vagy konténerben műanyag csavaros kupakkal.
Csomagolás:
Kartondobozban egy 100 ml-es, 250 ml-es, 500 ml-es vagy 1 literes flakon.
2 literes, 5 literes, 10 literes konténer.
Előfordulhat, hogy nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

A tagállam tölti ki

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A tagállam tölti ki

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

A tagállam tölti ki

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉSA KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz és flakon 100 ml-es, 250 ml-es, 500 ml-es vagy 1 literes flakon.

2 literes, 5 literes, 10 literes konténer.

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

(A készítmény fantázia neve) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml oldat ivóvízbe/tejbe keveréshez

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Minden ml tartalmaz:
83.35 mg Szulfadiazin
16.65 mg Trimetoprim

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldat ivóvízbe/tejbe keveréshez

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

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

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjú, kifejlett bendőflórával még nem rendelkező bány, sertés, nyúl és házityúk

6. JAVALLAT(OK)

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Borjú:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Bárány:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Házinyúl:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Házityúk:

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő, vagy arra szánt madarak kezelésére nem engedélyezett.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK) HA SZÜKSÉGESEK

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP {hónap/év}

Felbontás után azonnal felhasználandó.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Száraz helyen tartandó.

Fénytől védve tartandó.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID
06516 Carros
Franciaország

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

A tagállam tölti ki

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch {szám}

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS:

<A készítmény fantázia neve> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml oldat ivóvízbe/tejbe keveréshez

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Franciaország

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

<A készítmény fantázia neve> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml oldat ivóvízbe/tejbe keveréshez

Szulfadiazin

Trimetoprim

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Minden ml tartalmaz:

Hatóanyagok:

Szulfadiazin: 83,35 mg

Trimetoprim: 16,65 mg

Világossárga oldat, enyhén viszkózus.

4. JAVALLAT(OK)

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjú és bány:

Szulfadiazinra és trimetoprimre érzékeny *Pasteurella multocida* vagy *Mannheimia haemolytica* okozta légzőszervi fertőzések és *Escherichia coli* által okozott fertőzések kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegségnek az állományban való előfordulását igazolni szükséges.

Sertés

Szulfadiazinra és trimetoprimre érzékeny *Pasteurella multocida* vagy *Actinobacillus pleuropneumoniae*, okozta légzőszervi fertőzések és *Streptococcus suis* vagy *Escherichia coli* által okozott fertőzések kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegségnek az állományban való előfordulását igazolni szükséges.

Nyúl

Szulfadiazinra és trimetoprimre érzékeny *Pasteurella multocida* okozta légzőszervi fertőzések és *Escherichia coli* által okozott kólibacillózis kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegségnek az állományban való előfordulását igazolni szükséges.

Házityúk

Szulfadiazinra és trimetoprimre érzékeny *Escherichia coli* által okozott kólibacillózis kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegségnek az állományban való előfordulását igazolni szükséges.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható a hatóanyagokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

6. MELLÉKHATÁSOK

Házityúkok esetében nagyon ritkán az ivóvízfogyasztás csökkenését írták le. Túlérzékenységi reakciókat írtak le a szakirodalomban.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJ(OK)

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjú, kifejlett bendőflórával még nem rendelkező bány, sertés, nyúl és házityúk

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Alkalmazási mód:

Szájon át történő alkalmazás ivóvízbe vagy tejpótlóba keverve.

Adagolás:

Kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjú és bány

12,5 mg szulfadiazin és 2,5 mg trimetoprim/testtömeg kg (ami megfelel 1,5 ml készítménynek 10 testtömeg kg-onként), 12 óránként 4-7 egymást követő napig tejpótlóba keverve (víz hozzáadásakor).

Sertés és nyúl

25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim/testtömeg kg (ami megfelel 3 ml készítménynek 10 testtömeg kg-ra naponta folyamatosan), 4-7 egymást követő napig ivóvízben oldva.

Házityúk

25 mg szulfadiazin és 5 mg trimetoprim/testtömeg kg (ami megfelel 0,3 ml készítménynek 1 testtömeg kg-ra naponta folyamatosan), 4-7 egymást követő napig ivóvízben oldva.

Az oldat elkészítésére vonatkozó javaslat

A helyes adagolás biztosítása és az aluladagolás elkerülése érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni. A gyógyszeres ivóvíz fogyasztásának mértéke az állatok fiziológiai és klinikai állapotától

függ. A helyes adagolás biztosításához a szulfadiazin és trimetoprim koncentrációját ennek megfelelően kell módosítani.

A készítmény szükséges koncentrációja a következő képlet segítségével számítható ki:

$$\frac{\text{Adag (mg készítmény/ttkg/nap)} \times \text{A kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás állatonként naponta (liter)}} = \text{___ mg készítmény/liter ivóvíz/tej}$$

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

A kezelés ideje alatt a gyógyszeres ivóvíz lehet az állatok egyetlen vízforrása.

Minden olyan gyógyszeres ivóvizet, amit az állatok 24 óra alatt nem fogyasztanak el, ki kell önteni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Borjú

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Bárány

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Sertés

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Házinyúl

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

Házityúk

Hús és egyéb ehető szövetek: 12 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő, vagy arra szánt madarak kezelésére nem engedélyezett.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Száraz helyen tartandó.

Fénytől védve tartandó.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a címkén EXP után feltüntetett lejáratidőn belül szabad felhasználni! A lejáratidő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: azonnal felhasználandó.

Az előírás szerinti hígítás után felhasználható ivóvízben: 24 óráig.

Az előírás szerinti hígítás után felhasználható tejben: 2 óráig.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

A súlyosan beteg állatok étvágya és ivóvízfogyasztása csökkenhet. Szükség esetén az állatgyógyászati készítmény ivóvízben való koncentrációját úgy kell módosítani, hogy az állatok a szükséges dózist felvegyék.

Sertés, kifejlett bendőflórával még nem rendelkező borjú, kifejlett bendőflórával még nem rendelkező bárány és nyúl:

az állatok gyógyszerfelvétele a betegség következtében módosulhat. Elégtelen vízfelvétel esetén, az állatokat parenterálisan kell kezelni az állatorvos által felírt injekciós készítménnyel.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

A baktériumok potenciált szulfonamidokkal szembeni érzékenysége időben és térben változékonyságot mutathat és ennek következtében országonként és akár gazdaságonként is különbözhet; ezért az alkalmazás előtt bakteriológiai mintavétel és antibiotikum-érzékenységi vizsgálat javasolt. Ez különösen fontos az *E. coli* fertőzés esetében a rezisztens törzsek nagyarányú előfordulása miatt

A készítmény használatát az állatokból izolált baktérium antibiotikum-érzékenységi vizsgálatának eredményére kell alapozni. Ha ez nem lehetséges, akkor a terápiát a helyi (regionális, telepi) járványügyi adatokra, a célbaktériumok érzékenységére kell alapozni.

A készítmény jellemzőinek összefoglalójában foglaltaktól eltérő alkalmazás növelheti a szulfadiazinra és trimetoprimre rezisztens baktériumok előfordulási gyakoriságát és csökkentheti a kezelések hatásosságát a trimetoprim és egyéb szulfonamid kombinációra vonatkozóan a keresztrezisztencia lehetősége miatt.

A készítmény alkalmazása során figyelembe kell venni az antibiotikumokra vonatkozó hivatalos és helyi irányelveket.

A vesék krisztallúria következtében bekövetkező állapotromlásának elkerülése érdekében elegendő mennyiségű ivóvizet kell biztosítani a kezelt állatoknak.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A készítmény szulfadiazint, trimetoprimet és makrogolt tartalmaz, ami egyes emberekben allergiát okozhat. A szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység más antibiotikumokkal szembeni kereszt érzékenységet okozhat. Az allergiás reakció ezen anyagokkal szemben esetenként súlyos lehet.

Szulfonamidok, trimetoprim vagy makrogol iránti ismert túlérzékenység (allergia) esetén kerülni kell az állatgyógyászati készítménnyel való érintkezést.

Ez az állatgyógyászati készítmény bőr vagy szem irritációt okozhat. A készítmény ivóvízbe történő előkészítése és adagolása során el kell kerülni a bőrre vagy szembe kerülését. Az állatgyógyászati készítmény előkészítése, alkalmazása során az alábbi egyéni védőfelszerelés viselése kötelező: vízálló kesztyű és védőszemüveg.

Véletlen bőrre kerülés vagy szembe jutás esetén az érintett területet le kell mosni vízzel és ha bőrküetés jelentkezik, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Használat után kezet kell mosni.

Ez az állatgyógyászati készítmény lenyelés esetén ártalmatlan lehet. Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Vemhesség, laktáció és tojásrakás:

A patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény bizonyított teratogén és főtotoxikus hatással rendelkezik.

Alkalmazása vemhesség laktáció és tojásrakás ideje alatt nem javasolt.

Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók:

Nem adható együtt kokcidiosztatikumokkal és szulfonamidokat tartalmazó állatgyógyászati készítménnyel.

Para-amino-benzoessavval együtt nem adható.

A szulfonamidok fokozzák az antikoagulánsok hatását.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

A szulfonamidok túladagolása vese toxicitást okozhat. Ebben az esetben a készítmény adagolását abba kell hagyni.

Inkompatibilitások:

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

<DD/MM/YYYY>

A tagállam tölti ki

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Csomagolás:

Kartondobozban egy 100 ml-es, 250 ml-es, 500 ml-es vagy 1 literes flakon.
2 literes, 5 literes, 10 literes konténer.

Előfordulhat, hogy nem minden kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.