

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, ievadišanas veidu, reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

| ES/EEZ dalībvalsts | Reģistrācijas apliecības īpašnieks | Zāļu nosaukums | SNN | Stiprums | Zāļu forma | Dzīvnieku sugas | Ievadišanas veids |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Francija | Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France | Adjusol TMP Sulfa Liquide | Trimetoprimis Sulfadiazīns | 16,65 mg/ml 83,35 mg/ml | Šķīdums iekšķīgai lietošanai | Liellopiem (teļiem), aitām (jēriem), cūkām, trušiem, mājputniem (cāļiem, tītariem, pīlēm) | Iekšķīgai lietošanai |
| Grieķija | Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France | ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml | Trimetoprimis Sulfadiazīns | 16,65 mg/ml 83,35 mg/ml | Šķīdums iekšķīgai lietošanai | Broileriem | Iekšķīgai lietošanai |
| Luksemburga | Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France | ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE | Trimetoprimis Sulfadiazīns | 16,65 mg/ml 83,35 mg/ml | Šķīdums iekšķīgai lietošanai | Liellopiem (teļiem), aitām (jēriem), cūkām, trušiem, mājputniem (cāļiem, tītariem, pīlēm) | Iekšķīgai lietošanai |
| Portugāle | 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 | Trimetoprimis Sulfadiazīns | 16,65 mg/ml 83,35 mg/ml | Šķīdums iekšķīgai lietošanai | Broileriem | Iekšķīgai lietošanai |

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu
aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā**

Adjusol tmp sulfa liquide un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējie secinājumi (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Adjusol tmp sulfa liquide un sinonīmisko nosaukumu zāles (turpmāk tekstā -*Adjusol*) ir šķīdums pievienošanai dzeramajam ūdenim/pienam. Kā aktīvās vielas tas satur 83,35 mg/ml sulfadiazīna un 16,65 mg/ml trimetoprima. Šīs veterinārās zāles ir indicētas pret sulfadiazīna un trimetoprima kombināciju jutīgu baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai.

2019. gada 8. jūlijā Eiropas Komisija saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 34. panta 1. punktu nosūtīja paziņojumu par *Adjusol tmp sulfa liquide* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietas pārskatīšanu CVMP/Eiropas Zāļu aģentūrai. Eiropas Komisija šo lietu nosūtīja tādēļ, ka ES dalībvalstis bija iekšēji pieņēmušas atšķirīgus lēmumus, kā rezultātā bija radušās neatbilstības *Adjusol tmp sulfa liquide* un sinonīmisko nosaukumu (turpmāk — *Adjusol tmp sulfa liquide*) zāļu aprakstos.

Galvenās atšķirības esošajos zāļu aprakstos ir par mērķa sugām, indikācijām un devām.

2. Pieejamo datu apspriešana

Lai pamatotu ierosinātās indikācijas mērķa sugām (lūdzu, skatīt turpmāk), reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) iesniedza *in vitro* iegūtos datus par jutību, informāciju par farmakokinētiku, farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) modelēšanas rezultātus un zinātniskajā literatūrā publicēto pamatojumu, arī datus par ierosinātās fiksētās kombinācijas vai citu trimetoprimu un sulfonamīdu saturošo kombināciju efektivitāti.

Lai noteiktu atbilstošās baktērijas, pret kurām katrai sugai lietojama kombinācija, tika iesniegts literatūras pārskats, taču tika uzskatīts, ka tas nav pietiekams, lai pamatotu kādu indikāciju.

Adjusol dokumentācijā, kā arī zinātniskajā literatūrā ir pieejami tikai nedaudz klīniskie dati par kombinācijas iedarbīgumu. Pētījumi parasti bija novecojuši, ar mazu paraugkopu, tajos bija lietotas citādas devas nekā ierosinātās, bija iekļautas atšķirīgas dzīvnieku apakšskategorijas un zāļu ievadīšanai ne vienmēr bija izmantots dzeramais ūdens. Dažos pētījumos bija lietoti citi sulfonamīdi, nevis sulfadiazīns. Tādēļ CVMP uzskatīja, ka iesniegtā literatūra nav uzskatāma par izšķiroši svarīgu, bet par pamatojumu iesniegtajām indikācijām.

Tā kā nav stabilu klīnisko datu, lai pamatotu indikācijas un dozēšanas shēmas visām mērķa sugām, RAĪ iesniedza FK/FD modeli.

RAĪ iesniedza un apkopoja vairākas bibliogrāfiskas atsauces, lai aprakstītu savienojumu kinētiku visām mērķa dzīvnieku sugām. Pārskats ir plašs un pilnīgs un pilnvērtīgi atspoguļots zāļu apraksta (ZA) 5.2. apakšpunktā "Farmakokinētiskie dati".

Zinātniskajā literatūrā ir labi aprakstīts, ka sulfanilamīdi un trimetoprimis ir bakteriostatiski līdzekļi, lietojot katru vielu atsevišķi, bet tām ir baktericīda iedarbība, ja tās lieto kombinācijā. Šiem savienojumiem piemīt sinerģiska iedarbība pret jutīgajām baktērijām.

Klasiskais antibakteriālās darbības veids, kas piemīt sulfonamīdiem un trimetoprimam, ir no laika atkarīga iedarbība (no koncentrācijas neatkarīga nonāvēšana), kuras gadījumā attiecība $T > MIC$ (minimālā inhibējošā koncentrācija) tiek uzskatīta par piemērotu FK/FD rādītāju (koncentrācija plazmā terapijas laikā nedrīkst būt zemāka par noteiktu efektīvo koncentrāciju plazmā). RAĪ neveica novērtējumu, ņemot vērā šo pieeju, bet par FK/FD rādītāju bija izvēlējis AUC/MIC. To ir norādījis

Toutain *et al.* (2019)¹, izmantojot dažēji mehānistisku *in silico* modeli, pierādīja, ka situācijā, kad terminālais pusperiods ir diezgan ilgs salīdzinājumā ar devu intervālu, piemērotākais rādītājs ir AUC/MIC. Lai gan CVMP šo pieeju atzina par pieņemamu, tika uzskatīts, ka ir arī svarīgi validēt AUC/MIC kā efektivitātes rādītāju, lai nodrošinātu, ka nepaaugstinās antibakteriālās rezistences risks, kad $T > MIC$ ir nozīmīgs skaitlis. Turklāt bija labi pierādīts, ka visiem trim FK/FD rādītājiem ($T > MIC$; AUC/MIC un C_{max}/MIC) piemīt zināma kolinearitāte (Greko *et al.*, 2003)². Šo iemeslu dēļ CVMP dotu priekšroku FK/FD analīzei, pamatojoties gan uz $T > MIC$, gan AUC/MIC.

Attiecībā uz RAĪ izvēlēto pieeju, pamatojoties uz Cheng *et al.* publikāciju (2009), FK/FD rādītāja (AUC/MIC) robežvērtība baktericīdiskā efekta sasniegšanai bija aplēsta lielāka par 25 stundām³. Vērtība bija iegūta specifiskā cilvēku populācijā (indoķīnieši), pamatojoties uz pašu veiktiem laika un nonāvēšanas spējas pētījumiem (kas veikti ar *Burkholderia pseudomallei* izolātiem), tādēļ CVMP to neatzina par universālu vērtību. Lai gan tiek pieņemts, ka ticamā baktericīdiskā efektivitāte parasti tiek sasniegta ar vērtībām, kas tuvas 100, šajā saskaņā ar 34. pantu veiktajā pārskatīšanā CVMP pieņēma RAĪ ierosināto FD mērķa vērtību.

RAĪ FK/FD modelī bija veicis vairākas ekstrapolācijas, piemēram, ņemot vērā lineāro FK raksturu, mazo koncentrāciju mainīgumu un zāļu formu līdzību. Šīs saskaņā ar 34. pantu veiktās pārvērtēšanas kontekstā, kā arī ņemot vērā, ka šī antibakteriālo līdzekļu kombinācija ir lietota vairākus gadu desmitus un ka ir maz bibliogrāfisko atsauču, kurās izmantots dzeramais ūdens, un salīdzināšana ir apgrūtināta, CVMP kopumā šīs ekstrapolācijas varētu apstiprināt.

Ņemot vērā iepriekš minētos aspektus, CVMP atzina, ka skaitliskās pieejas struktūra (veicot tiešu AUC datu ekstrapolāciju, kad salīdzināmie dati bija iegūti ar atšķirīgu devu) un formula ir pieņemama. Skaitliskos aprēķinus uzskatīja par pareiziem, tādēļ vērtības, kas lielākas par RAĪ noteikto MIC, varēja pieņemt.

Jāņem vērā, ka MIC vērtība tiek noteikta katrai aktīvajai vielai un MIC vērtību salīdzināšanai var izmantot tikai vienu vērtību (robežvērtību) (kombinācijai noteikto vērtību). Šā iemesla dēļ un, ņemot vērā iepriekš minēto sinerģētisko ietekmi, MIC ierobežojošā vērtība, kas tika izmantota paredzamas efektivitātes noteikšanai, bija sulfonamīda maksimālā vērtība.

Teļi pirms atgremošanas funkcijas sākšanās

Ieteiktā indikācija bija šāda: *Pasteurella multocida* vai *Mannheimia haemolytica* izraisītu elpceļu infekciju un *Salmonella* sugu izraisīta akūta enterīta, kā arī *Escherichia coli* izraisīta akūta enterīta un artrīta vai to pašu pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīgo baktēriju celmu izraisītas septicēmijas ārstēšana un metafīlakse. Lai to pamatotu, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus par sulfadiazīna un trimetoprīma kombināciju farmakokinētiku, FK/FD pamatojumu un bibliogrāfisku pārskatu par mērķa patogēniem.

Lai apliecinātu kombinācijas efektivitāti pret šiem patogēniem klīniskajā praksē, klīniskie dati nebija iesniegti. Bija iesniegts bibliogrāfisks pārskats, taču aktīvo vielu, devu un/vai ievadīšanas veida atšķirību dēļ tika uzskatīts, ka šī kopsavilkuma vērtība ir ierobežota.

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.

Atsauci sniedza *Roussel et al.* (1991)⁴. Šajā pārskata rakstā pētījumu apraksta *White et al.* (1981)⁵. Šajā pētījumā eksperimentāli ierosinātu salmonelozi ārstēja ar intramuskulāri vai intravenozi ievadītu trimetoprīmu (4 mg/kg) un sulfadiazīnu (20 mg/kg). Taču šī ir citāda zāļu forma, nevis tāda, kā *Adjusol*, citāds ievadišanas veids un citāda deva.

No uzraudzības programmām Vetpath IV (2015. un 2016. gadā), *Repasath* (laikā no 2015. līdz 2018. gadam) un no literatūras (1997. gadā un no 2009. līdz 2012. gadam) izgūtie dati par jutību ir savstarpēji saskanīgi. Tika ziņots, ka *E. coli*, *Salmonella enterica*, neminot precīzāk, un *S. enterica Typhimurium* (n=5) jutība ir attiecīgi 70 %, 92 % un 100 %. Attiecībā uz *M. haemolytica* and *P. multocida* tika aprēķināta MIC₉₀ attiecīgi 0,5 un 0,25 µg/ml.

Saskaņā ar RAĪ veikto teorētisko FK/FD analīzi (skatīt vispārējo komentāru iepriekš) ieteicamās devas teļiem ir 12,5 mg sulfadiazīna un 2,5 mg trimetoprīma uz kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām 4–7 dienas pēc kārtas, lai varētu vērsties pret mērķa baktērijām, pret kurām sulfadiazīna MIC ir zemāka par 4,9 µg/ml. Informācija par trimetoprīmu nebija iesniegta. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* un *E. coli* aprēķinātās robežvērtības bija attiecīgi 0,25, 0,5, 0,25 un 1 µg/ml.

Tomēr attiecībā uz salmonellām tika uzskatīts, ka šī indikācija un deva, kas nav zinātniski pamatota ar dzeramo ūdeni/pienu lietojamai trimetoprīma un sulfadiazīna zāļu formai salmonellu izraisītu infekciju ārstēšanai teļiem, var dot neveiksmīgu ārstēšanas rezultātu un veicināt latentu nēsātāju veidošanos, kas rada papildu risku dzīvnieku un sabiedrības veselībai. Lietošana salmonellu sugu izraisītu infekciju ārstēšanai un metafilaksei dzīvniekiem, no kuriem iegūst pārtiku, ir apšaubāma. Antibakteriālo līdzekļu lietošana klīniskas salmonellozes ārstēšanai ir pretrunīga divu iemeslu dēļ. Pirmkārt, ārstēšana agrīnās infekcijas stadijā ir tikai iespējami lietderīga un tikai ar tādu antibakteriālu līdzekli, kurš, pateicoties FK/FD īpašībām, varētu būt efektīvs. Otrkārt, antibakteriālā terapija rada nēsātāja statusa rašanās risku dzīvniekiem, kā arī veicina rezistentu salmonellu savairošanos. Līdzīgi secinājumi ir izdarīti par tādu salmonellu infekciju antibakteriālu ārstēšanu cilvēkam, kas nav saistītas ar tīfu. Šajā gadījumā šāds secinājums tika izdarīts, pamatojoties uz vairākiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem, kuros tika konstatēts, ka antibakteriālās terapijas gadījumā tā paša salmonellu seroloģiskā varianta izdalīšanas iespējamība vienu mēnesi pēc ārstēšanas ir gandrīz divreiz lielāka (RR 1,96, 95 % TI 1,29–2,98; 112 dalībnieki, trīs pētījumi), kas bija statistiski ticami⁶. Ja dzīvnieki, kuri ir salmonellu nēsātāji bez klīniskām pazīmēm, nokļūst pārtikas ķēdē, tiek radīts būtisks apdraudējums sabiedrības veselībai. Turklāt, kā norādīts *CVMP/CHMP* padomā par antibakteriālo līdzekļu kategorizēšanu (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷ nesēn iegūti pierādījumi liecina, ka kopumā perorāla antibakteriālo līdzekļu lietošana izraisa lielāku rezistenci pret antibakteriāliem līdzekļiem nekā ārstēšana ar injicējamām antibiotikām (*Zhang et al.*, 2013⁸ un *Zhou et al.*, 2020⁹).

Salmonellu sugām ir labi aprakstīta rezistence pret trimetoprīmu un sulfadiazīnu (piemēram, *sul1*, *sul2*, *dhfr1* gēni), kas var būt saistīta ar mobiliem ģenētiskiem elementiem, kā arī multirezistentiem

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.

integroniem (Randall et al., 2004)¹⁰. Tādēļ CVMP secināja, ka ar salmonellu sugām saistītā indikācija nav pamatojama.

Attiecībā uz ierobežojumu periodu reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija iesniedzis ar *Adjusol* veiktus atliekvielu daudzuma mazināšanās pētījumus teļiem. Lai pamatotu ierosināto ierobežojumu periodu teļu gaļai un subproduktiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza publikācijas par sulfonamīda un trimetoprima atliekvielu daudzuma mazināšanos šīm mērķa sugām.

Tika uzskatīts, ka iesniegtā informācija nav pietiekama, lai noteiktu atbilstošu ierobežojumu periodu teļiem. Taču jāņem vērā, ka teļi kā mērķa suga bija reģistrēta tikai Francijā un Luksemburgā ar ierobežojumu periodu 12 dienas teļu gaļai un subproduktiem, tādēļ atšķirīgi lēmumi netika pieņemti.

Ņemot vērā saskaņā ar 34. pantu veikto pārvērtēšanas procedūru raksturu un to, ka *Adjusol* RAĪ nekad nav ziņots par iespējamu MRL pārkāpumu, kā arī lai nodrošinātu nepārtrauktu šo veterināro zāļu pieejamību, tika nolemts, ka pašlaik apstiprinātā ierobežojumu perioda, kas *Adjusol* ir noteikts 12 dienas teļu gaļai un subproduktiem, lietojot pa 12,5 mg sulfadiazīna un 2,5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām 4-7 dienas pēc kārtas, saglabāšana garantētu patērētājiem atbilstošu drošumu.

Jēri pirms atgreimošanas funkcijas sākšanās

Nebija iesniegti dati, kas pamatotu kādu indikāciju jēriem. Tomēr saskaņā ar 34. pantu veiktajā pārvērtēšanā bija iespējams saglabāt indikāciju, pamatojoties uz plašo pielietojumu, kā arī to, ka nav pierādījumu, kas liecinātu par risku, piemēram, nav jaunas farmakovigilances informācijas par iespējamu gaidāmās efektivitātes trūkumu. Jēri kā mērķa suga Francijā ir reģistrēta gadu desmitiem ar tādām pašām indikācijām kā teļiem. Līdz ar to ir pieņemama indikāciju ekstrapolācija no teļiem uz jēriem.

Attiecībā uz ierobežojumu periodu reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija iesniedzis ar *Adjusol* veiktus atliekvielu daudzuma mazināšanās pētījumus jēriem. Lai pamatotu ierosināto ierobežojumu periodu jēru gaļai un subproduktiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza publikācijas par sulfonamīda un trimetoprima atliekvielu daudzuma mazināšanos šai mērķa sugai.

Tika uzskatīts, ka iesniegtā informācija nav pietiekama, lai noteiktu atbilstošu ierobežojumu periodu jēriem. Tomēr, pamatojoties uz tiem pašiem apsvērumiem kā teļiem, tika secināts, ka pašlaik apstiprinātā ierobežojumu perioda, kas *Adjusol* ir noteikts 12 dienas jēru gaļai un subproduktiem, lietojot pa 12,5 mg sulfadiazīna un 2,5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām 4-7 dienas pēc kārtas, saglabāšana garantētu patērētājiem atbilstošu drošumu.

Cūkas

Ieteiktā indikācija bija šāda: *Streptococcus suis* izraisīta poliartrīta, *Pasteurella multocida* vai *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisītu elpceļu infekciju un pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīgas *Escherichia coli* izraisīta akūta enterīta ārstēšana un metafilakse." Lai to pamatotu, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus par sulfadiazīna un trimetoprima kombināciju farmakokinētiku, FK/FD pamatojumu un bibliogrāfisku pārskatu par mērķa patogēniem.

Lai apliecinātu kombinācijas efektivitāti pret šiem patogēniem klīniskajā praksē, klīniskie dati nebija iesniegti. Bija iesniegts bibliogrāfijas pārskats, bet, lai gan tika atzīts, ka kombinācija ir plaši lietots terapijas līdzeklis ierosināto indikāciju gadījumā, aktīvo vielu, devu un/vai lietošanas veida dēļ atzina, ka šim kopsavilkumam ir ierobežota vērtība un to var uzskatīt tikai par atbalstošu.

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.

Saskaņā ar RAĪ veikto FK/FD analīzi (skatīt vispārējo komentāru iepriekš) ieteicamās devas cūkām ir 25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām 4–7 dienas pēc kārtas, lai varētu vērsties pret mērķa baktērijām, pret kurām sulfadiazīna MIC ir zemāka par 4,6 µg/ml un trimetoprima MIC ir zemāka par 0,18 µg/ml. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *S. suis*, *P. multocida* un *E. coli* aprēķinātās robežvērtības bija attiecīgi 4, 1, 0,25 un 1 µg/ml. Ziņots, ka pret *A. pleuropneumoniae* MIC₉₀ ir 0,25 µg/ml.

Turklāt no Vetpath IV, *Resapath* un literatūras izgūtie dati liecina, ka *E. coli* jutība ir ļoti maza, bet *P. multocida* un *S. suis* jutība saglabājas liela. No otras puses, trimetoprimis/sulfadiazīns ir klasificēti kā D kategorijas antibakteriālie līdzekļi un tādēļ, kad vien iespējams, tie jālieto kā pirmās izvēles zāles. Citi līdzekļi, kas ir pieejami kolibacilozes ārstēšanai cūkām, ir aminoglikozīdi (C kategorija), hinoloni (B kategorija) un kolistīns (A kategorija). Līdz ar to *CVMP* uzskatīja, ka ir pamats pieņemt ierosināto indikāciju (īpaši tādēļ, ka tā attiecas specifiski uz jutīgu *E. coli* un ZA 4.5. apakšpunktā "Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā" norādīts, ka rezistences dēļ bakterioloģisko paraugu ņemšana un jutības pārbaudes *E. coli* ir īpaši svarīgas), tādējādi saglabājot iespēju lietot trimetoprimu/sulfadiazīnu kā pirmās izvēles līdzekli, ārstējot kolibacilozi reģionos/fermās, kurās *E. coli* jutības profils to ļauj.

Attiecībā uz ierobežojumu periodu reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija iesniedzis ar *Adjusol* veiktus atliekvielu daudzuma mazināšanās pētījumus cūkām. Lai pamatotu ierosināto ierobežojumu periodu cūku gaļai un subproduktiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza publikācijas par sulfonamīda un trimetoprima atliekvielu daudzuma mazināšanos šai mērķa sugai.

Tika uzskatīts, ka iesniegtā informācija nav pietiekama, lai noteiktu atbilstošu ierobežojumu periodu cūkām. Tomēr, pamatojoties uz tiem pašiem apsvērumiem kā teļiem, tika secināts, ka pašlaik apstiprinātā ierobežojumu perioda, kas *Adjusol* ir noteikts 12 dienas cūku gaļai un subproduktiem, lietojot pa 25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām 4–7 dienas pēc kārtas, saglabāšana garantētu patērētājiem atbilstošu drošumu.

Truši

Ieteiktā indikācija bija šāda: *Pasteurella multocida* izraisītu elpceļu infekciju un pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīgas *Escherichia coli* izraisīta akūta enterīta ārstēšanai un metafīlaksi. Pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīga *Staphylococcus aureus* izraisīta mastīta vai ādas slimības ārstēšanai. Lai to pamatotu, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus par sulfadiazīna un trimetoprima kombināciju farmakokinētiku, FK/FD pamatojumu un bibliogrāfisku pārskatu par mērķa patogēniem.

Lai pamatotu kombinācijas efektivitāti pret šiem patogēniem klīniskajā praksē, klīniskie dati vai bibliogrāfiska atsauce nebija iesniegta.

Saskaņā ar RAĪ veikto FK/FD analīzi (skatīt vispārējo komentāru iepriekš) tika pierādīts, ka robežvērtībai vajadzētu būt lielākai par 1,8, taču atsauces robežvērtības dažādiem patogēniem nebija iesniegtas un līdz ar to nebija iespējams izdarīt secinājumus.

Dati, kas izgūti no *Resapath* (laikā no 2015. līdz 2018. gadam), liecina, ka *P. multocida* piemīt ļoti stabila un augsta jutība pret kombināciju (vairāk nekā 91 %).

2018. gadā tika ziņots, ka *E. coli* jutība ir ļoti zema (34 %). Tomēr trimetoprimis/sulfadiazīns ir klasificēti kā D kategorijas antibakteriālie līdzekļi un tādēļ, kad vien iespējams, tie jālieto kā pirmās izvēles zāles. Citi līdzekļi, kas ir pieejami kolibacilozes ārstēšanai trušiem, ir aminoglikozīdi (C kategorija), hinoloni (B kategorija) un kolistīns (A kategorija). Pamatojoties uz šiem faktiem, *CVMP* uzskatīja, ka ir pamats pieņemt ierosināto indikāciju (īpaši tādēļ, ka tā attiecas specifiski uz jutīgu *E. coli* un ZA 4.5. apakšpunktā "Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā" norādīts, ka rezistences dēļ bakterioloģisko paraugu ņemšana un jutības pārbaudes *E. coli* ir īpaši svarīgas), tādējādi saglabājot

iespēju lietot trimetoprimu/sulfadiazīnu kā pirmās izvēles līdzekli, ārstējot kolibacilozi reģionos/fermās, kurās *E. coli* jutības profils to ļauj.

S. aureus ir konstatēta jutības uzlabošanās no 50 % 2010. gadā līdz 72 % 2018. gadā. Tomēr RAĪ izteiktais *S. aureus* izraisīto infekciju ārstēšanas ierosinājums tika uzskatīts par nepieņemamu, jo saskaņā ar CVMP vadlīniju par antibakteriālas vielas saturošu veterināro zāļu efektivitātes pierādīšanu (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1) zāļu formas dēļ (zāles ir jāpievieno dzeramajam ūdenim) tās ārstēšanai un metafīlaksi ir iespējams lietot tikai fermu dzīvniekiem¹¹.

Neraugoties uz to, ka trūka datu, kas pamatotu zāļu efektivitāti ierosināto indikāciju gadījumā, CVMP uzskatīja, ka, veicot pārvērtēšanu saskaņā ar 34. pantu, indikāciju var saglabāt, jo šīs zāles tiek plaši lietotas un nav pierādījumu, kas liecinātu par risku, piemēram, nav jaunas farmakovigilances informācijas par iespējamu gaidāmās efektivitātes trūkumu. Truši kā mērķa suga pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīgu baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai Francijā ir reģistrēta gadu desmitiem, un lai saglabātu *Adjusol* pieejamību nozīmīgu slimību ārstēšanai šai retāk sastopamajai sugai, tika pieņemts lēmums, ka, pamatojoties uz jutības datiem, trušiem ir pieņemamas indikācijas, kas saistītas tikai ar *P. multocida* un *E. coli* infekcijām.

Attiecībā uz ierobežojumu periodu reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija iesniedzis ar *Adjusol* veiktus atliekvielu daudzuma mazināšanās pētījumus trušiem. Lai pamatotu ierosināto ierobežojumu periodu trušu gaļai un subproduktiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza publikācijas par sulfonamīda un trimetoprima atliekvielu daudzuma mazināšanos šai mērķa sugai.

Tika uzskatīts, ka iesniegtā informācija nav pietiekama, lai noteiktu atbilstošu ierobežojumu periodu trušiem. Tomēr, pamatojoties uz tiem pašiem apsvērumiem kā teļiem, tika secināts, ka pašlaik apstiprinātā ierobežojumu perioda, kas *Adjusol* ir noteikts 12 dienas trušu gaļai un subproduktiem, lietojot pa 25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa masas ik pēc 12 stundām 4–7 dienas pēc kārtas, saglabāšana garantētu patērētājiem atbilstošu drošumu.

Cāji

Ieteiktā indikācija bija šāda: *Pasteurella multocida* izraisītu elpceļu infekciju, *Avibacterium paragallinarum* izraisīto infekciozo iesnu un pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīgas *Escherichia coli* izraisītu elpceļu infekciju ārstēšana un metafīlakse. Pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīga *Staphylococcus aureus* izraisīta artrīta vai septicēmijas ārstēšana." Lai to pamatotu, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus par sulfadiazīna un trimetoprima kombināciju farmakokinētiku, FK/FD pamatojumu un bibliogrāfisku pārskatu par mērķa patogēniem.

Saskaņā ar RAĪ veikto FK/FD analīzi (skatīt vispārējo komentāru iepriekš) ieteicamās devas cāļiem ir 25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa masas 4–7 dienas pēc kārtas, lai varētu vērsties pret mērķa baktērijām, pret kurām sulfadiazīna MIC ir 1,8 µg/ml vai zemāka, un trimetoprima MIC ir 0,04 µg/ml vai zemāka.

Attiecībā uz *E. coli* aprēķinātā robežvērtība bija 1 µg/ml. Nesen iegūtie dati liecina, ka *E. coli* jutība pret kombināciju ir diezgan laba (80 %) un laika gaitā stabila.

Attiecībā uz *Staphylococcus aureus*, Mosleh et al (2016) sulfadiazīna-trimetoprima terapeitisko efektivitāti pētīja broileriem ierosināta artrīta eksperimentālā modelī¹², pierādot, ka piecas dienas nedaudz mazākā devā lietota fiksēta kombinācija ir efektīva *S. aureus* infekcijas ārstēšanai. Turklāt saskaņā ar Resapath datiem *S. aureus* aizvien ir ļoti jutīgs pret kombināciju. Tomēr RAĪ izteiktais

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

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.

ierosinājums par *S. aureus* izraisīto infekciju ārstēšanu tika uzskatīts par nepieņemamu, jo saskaņā ar CVMP vadlīniju par antibakteriālas vielas saturošu veterināro zāļu efektivitātes pierādīšanu (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹ zāļu formas dēļ (zāles ir jāpievieno dzeramajam ūdenim) tās ārstēšanai un metaflaksei ir iespējams lietot tikai fermu dzīvniekiem.

Lai pamatotu ar *A. paragallinarum* saistīto indikāciju, bija iesniegta tikai viena bibliogrāfiska atsauce no ASV (Crispo *et al.*, 2019)¹³. Citi dati, to vidū no *Resapath* iegūti dati par jutību nebija iesniegti. Tika uzskatīts, ka šī informācija nav pietiekama, lai akceptētu indikāciju.

Attiecībā uz *Pasteurella multocida* bija iesniegts sākotnējā reģistrācijas lietā iekļautais White *et al.* veiktais klīniskais lauka pētījums (1983)¹⁴, taču tika uzskatīts, ka šī pētījuma vērtība ir ierobežota. Neviena no iesniegtajām bibliogrāfiskajām atsaucēm nepamatoja sulfadiazīna-trimetoprima kombinācijas lietošanu ierosinātajā devā cāļiem. RAĪ datus par jutību nebija paziņojis. Tādēļ tiek uzskatīts, ka šie dati nav pietiekami, lai atbalstītu indikāciju.

Attiecībā uz ierobežojumu periodu reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pašu veiktu atliekvielu pētījumu broileriem. Šis pētījums bija veikts pirms konkrēta MRL noteikšanas trimetoprimam saskaņā ar OECD-GLP vadlīnijām. Broilerus ārstēja ar *Adjusol tmp sulfa liquide ad libitum*, pievienojot to dzeramajam ūdenim, piecas dienas ar vidējo faktisko devu $43,9 \pm 12,0$ mg/kg sulfadiazīna dienā un $8,6 \pm 2,3$ mg/kg trimetoprima dienā.

Tika uzskatīts, ka pētījumā iekļauto dzīvnieku skaits (35) un paraugu ņemšanas laiks ir atbilstošs, lai varētu novērtēt datus. Tika uzskatīts, ka saņemtā deva atspoguļoja normālu preparāta uzņemšanu un atbilda Grieķijā un Portugālē izmantotajai dozēšanas shēmai.

Attiecībā uz sulfadiazīnu statistikas metodi var izmantot ādas gadījumā, kad noteiktais ierobežojumu periods ir deviņas dienas, taču linearitātes kritērijs nav izpildīts. Pārējiem audiem statistikas metodi nevar izmantot, jo vairumā gadījumu kaušanas laikā koncentrācija dažādu pētīto dzīvnieku dažādos audos bija zemāka par kvantitatīvas noteikšanas robežu (LOQ). Tādēļ ierobežojumu perioda aprēķināšanai ir jāizmanto cita metode. Šajā gadījumā desmitajā dienā visu sulfadiazīna atliekvielu daudzums visos audos ir mazāks par MRL, un pēc 20 % drošuma rezerves pievienošanas sulfadiazīnam noteiktais ierobežojumu periods 12 dienas varētu tikt uzskatīts par atbilstošu.

Tā kā trimetoprima LOQ pat tūlīt pēc ārstēšanas ir tāda pati kā MRL (50 µg/kg), trimetoprima atliekvielu daudzuma izmaiņas nav zināmas un līdz ar to ierobežojumu periodu nebija iespējams noteikt.

Ir konstatēts būtisks ierobežojums attiecībā uz informāciju par aktīvo sastāvdaļu stabilitāti sasaldējot. Informācija par trimetoprima stabilitāti sasalušos audos nav iesniegta. Šķiet, sulfadiazīns sasalušos nieru audos nav stabils (proti, atliekvielu koncentrācija ir zem LOQ pat tūlīt pēc ārstēšanas pabeigšanas). RAĪ nesniedza skaidrojumu par šo novērojumu. Līdz ar to tiek uzskatīts, ka šajā pētījumā nav iegūta informācija par to, kā samazinās sulfadiazīna daudzums nierēs. Nebija iesniegta arī informācija par izmantoto audu atliekvielu paraugu glabāšanas ilgumu -20°C temperatūrā. Šo ierobežojumu dēļ, pamatojoties uz iesniegto atliekvielu daudzuma mazināšanās pētījumu, nebija iespējams izdarīt secinājumus.

RAĪ iesniedza pamatojošu dokumentāciju par sulfonamīda un trimetoprima atliekvielu daudzuma mazināšanos šajā mērķa sugā. Šajā dokumentācijā bija dažādi citāti par atliekvielām no trimetoprima kopsavilkuma ziņojuma¹⁵ un bibliogrāfiskas atsauces par sulfonamīda un trimetoprima atliekvielām.

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 sulphamonomethoxine for the treatment of bacterial and coccidial disease of poultry. *The veterinary record*, Dec 24-31;113(26-27);608-12.

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

Vērtējot atsevišķi, tika uzskatīts, ka iesniegtie dati nav pietiekami, lai noteiktu atbilstošu ierobežojumu periodu cāļiem. Tomēr, aplūkojot visus iesniegtos datus kopumā, kā arī ņemot vērā saskaņā ar 34. pantu veiktās pārvērtēšanas raksturu, tika secināts, ka pašlaik apstiprinātā ierobežojumu perioda, kas *Adjusol* ir noteikts 12 dienas cāļu gaļai un subproduktiem, lietojot pa 25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa masas 4–7 dienas pēc kārtas, saglabāšana garantētu patērētājiem atbilstošu drošumu.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Šis ieguvumu un riska novērtējums tiek veikts Direktīvas 2001/82/EK 34. panta kontekstā ar mērķi ES saskaņot veterināro zāļu *Adjusol tmp sulfa liquide* un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrācijas nosacījumus. Pārvērtēšanas rezultātā pilnībā tiks saskaņota zāļu informācija. Šajā novērtējumā galvenā uzmanība tiek pievērsta jautājumam par saskaņošanu, kas var mainīt ieguvumu un riska attiecību.

Adjusol ir šķīdums pievienošanai dzeramajam ūdenim/pienam. Kā aktīvās vielas tas satur 83,35 mg/ml sulfadiazīna un 16,65 mg/ml trimetoprima. Šīs veterinārās zāles ir indicētas pret sulfadiazīna un trimetoprima kombināciju jutīgu baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai.

Ieguvumu novērtējums

Pamatojoties uz sniegtajiem datiem, var pamatot turpmāk norādītās *Adjusol* lietošanas indikācijas.

Teļi un jēri pirms atgreimošanas funkcijas sākšanās:

Pasteurella multocida vai *Mannheimia haemolytica* izraisītu elpceļu infekciju un pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīgas *Escherichia coli* izraisītu infekciju ārstēšana un metafilakse.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība grupā.

Cūkas:

Pasteurella multocida vai *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisītu elpceļu infekciju un pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīga *Streptococcus suis* vai *Escherichia coli* izraisītu infekciju ārstēšana un metafilakse.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība grupā.

Truši:

Pasteurella multocida izraisītu elpceļu infekciju un pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīgas *Escherichia coli* izraisītas kolibacilozes ārstēšana un metafilakse.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība grupā.

Cāļi:

Pret trimetoprimu un sulfadiazīnu jutīgas *Escherichia coli* izraisītas kolibacilozes ārstēšana un metafilakse.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība putnu barā.

Lai pamatotu šīs indikācijas, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* iegūtos datus par jutību, informāciju par farmakokinētiku, FK/FD modelēšanas rezultātus un zinātniskajā literatūrā publicēto pamatojumu, arī datus par ierosinātās fiksētās kombinācijas vai citu trimetoprimu un sulfonamīdu saturošo kombināciju efektivitāti.

Reģistrētā dozēšanas shēma bija pamatota katrai mērķa baktēriju sugai, norādot FK/FD rezultātus, jaunāko informāciju par MIC, ja tāda ir pieejama, un literatūrā atrastus un ierosināto dozēšanas shēmu pamatojošus ziņotos datus par efektivitāti.

Riska novērtējums

Tā kā ieteicamās dozēšanas shēmas nav palielinātas un indikācijas salīdzinājumā ar jau apstiprinātajām nav paplašinātas, vērtējot mērķa dzīvnieku drošumu, risku videi un lietotāja drošībai, jaunas problēmas netika konstatētas.

Tiek uzskatīts, ka saskaņotie zāļu informācijā iekļautie brīdinājumi un piesardzības pasākumi ir atbilstoši, lai garantētu zāļu drošumu mērķa dzīvniekiem un lietotājiem. Zāļu aprakstam pievienota informācija, ka trimetoprimis ir noturīgs augsnē.

Bija pieejams viens pētījums par atliekvielu izzušanu cāļiem, kas nebija viennozīmīgs attiecībā uz datu ticamību un validāciju un līdz ar to arī iznākumu. RAĪ bija iesniedzis arī vairākas bibliogrāfiskas atsauces, lai pamatotu ierosinātos ierobežojuma periodus visām mērķa sugām. Pamatojoties uz visas pieejamās informācijas novērtējumu, tika uzskatīts, ka pašlaik noteikto ierobežojumu periodu saglabāšana visām mērķa sugām ir patērētājam droša.

RAĪ ir iesniedzis aktuālo informāciju par rezistenci pret trimetoprima/sulfonamīda kombināciju. Zāļu aprakstā tika iekļauta informācija par piesardzības pasākumi attiecībā uz lietošanu dzīvniekiem, lai tiktu ņemti vērā spēkā esošie ieteikumi par saprātīgu un racionālu antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Tika atjaunināta informācija par farmakodinamiskajām īpašībām, norādot novēroto *E. coli* jutību procentos katrai dzīvnieku mērķa sugai.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Saskaņotajā *Adjusol* zāļu aprakstā ir ietverta informācija, kas nepieciešama, lai garantētu šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu dzīvnieku mērķa sugām.

Adjusol informācija satur brīdinājumus par antibakteriālo līdzekļu saprātīgu lietošanu saskaņā ar CVMP vadlīniju par antibakteriālo līdzekļu ZA (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Lietotājiem iesaka zāļu apstrādes laikā veikt atbilstošus piesardzības pasākumus, lai nepieļautu zāļu iedarbību.

Lai garantētu patērētāju drošību, pēc tam, kad bija novērtēti par atliekvielu daudzuma mazināšanos pieejamie dati, tika pārskatīti ierobežojumu periodi.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Adjusol lietošana tika akceptēta teļiem un jēriem pirms atgremošanas funkcijas sākšanās, cūkām, trušiem un cāļiem iepriekš minēto indikāciju gadījumā. Mērķa patogēnu rezistences situācija ir atzīta par labvēlīgu.

Ir maz pierādījumu par būtiskām nevēlamām blakusparādībām, izņemot lietošanu dzīvniekiem, kam ir smaga aknu vai nieru slimība, oligūrija vai anūrija.

Tika uzskatīts, ka risks lietotājiem ir zems, un zāļu aprakstā ir iekļauta atbilstoša informācija, kas nepieciešama, lai garantētu lietotāja drošību.

Lai garantētu patērētāju drošību, ir noteikti pietiekami ierobežojumu periodi.

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

Ņemot vērā pārvērtēšanas pamatojumu un RAĪ iesniegtos datus, CVMPsecināja, ka zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- CVMP uzskatīja, ka pārvērtēšanas tvērums bija zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- CVMP pārskatīja reģistrācijas apliecību īpašnieku ierosināto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju un ņēma vērā visus vispārējos iesniegtos datus;

CVMP ieteica veikt III pielikumā izklāstītos grozījumus *Adjusol tmp sulfa liquide* un I pielikumā minēto sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstos, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā.

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

(Veterināro zāļu piešķirtais nosaukums) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml šķīdums lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur:

Aktīvās vielas:

Sulfadiazīns 83,35 mg

Trimetoprimis 16,65 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu.

Gaiši dzeltens, nedaudz viskozs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Mērķa sugas

Teļi un jēri pirms atgremošanas procesu sākšanās, cūkas, truši un vistas.

4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Teļiem un jēriem pirms atgremošanas procesu sākšanās

Elpceļu infekciju, ko izraisa *Pasteurella multocida* vai *Mannheimia haemolytica*, un infekciju, ko izraisa *Escherichia coli*, kas jutīgas pret sulfadiazīnu un trimetoprimu, ārstēšanai un metafīlaksei.

Pirms šo veterināro zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Cūkām

Elpceļu infekciju, ko izraisa *Pasteurella multocida* vai *Actinobacillus pleuropneumoniae*, un infekciju, ko izraisa *Streptococcus suis* vai *Escherichia coli*, kuras jutīgas pret sulfadiazīnu un trimetoprimu, ārstēšanai un metafīlaksei.

Pirms šo veterināro zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Trušiem

Elpceļu infekciju, ko izraisa *Pasteurella multocida*, un kolibakterioze, ko izraisa *Escherichia coli*, kas jutīgas pret sulfadiazīnu un trimetoprimu, ārstēšanai un metafīlaksei.

Pirms šo veterināro zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Vistām

Kolibakteriozes, ko izraisa *Escherichia coli*, kas jutīgas pret sulfadiazīnu un trimetoprimu, ārstēšanai un metafīlaksei.

Pirms šo veterināro zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība ganāmpulkā.

4.3. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvajām vielām vai pret kādu no palīgvielām. Nelietot dzīvniekiem ar smagām aknu vai nieru slimībām, oligūriju vai anūriju.

4.4. Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Smagi slimiem dzīvniekiem var būt samazināta ēstgriba un mazāks ūdens patēriņš. Ja nepieciešams, veterināro zāļu koncentrāciju dzeramajā ūdenī pielāgot, lai pārlicinātos, ka tiek uzņemta ieteicamā deva.

Cūkām, teļiem un jēriem pirms atgremošanas procesu sākšanās un trušiem: zāļu uzņemšana dzīvniekiem var mainīties slimības dēļ. Nepietiekamas ūdens uzņemšanas gadījumā dzīvnieki jāārstē parenterāli, izmantojot piemērotas injicējamas zāles, ko izrakstījis veterinārārsts.

4.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Baktēriju jutības pret sulfonamīdiem iespējamās mainības (laika, ģeogrāfiskās) dēļ baktēriju rezistence var atšķirties dažādās valstīs un pat dažādās saimniecībās, tāpēc ieteicams ņemt bakterioloģiskos paraugus un veikt jutības testus. Tas ir īpaši svarīgi *E. coli* infekciju gadījumā, kad novērota plaši izplatīta rezistence (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Veterināro zāļu lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšanu pamatot ar vietējiem (reģiona, saimniecības līmeņa) epidemioloģiskajiem datiem par mērķa baktēriju jutību.

Lietojot šīs veterinārās zāles atšķirīgi no veterināro zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināties pret sulfadiazīnu un trimetoprimu rezistentu baktēriju izplatība un var arī samazināties trimetoprima un citu sulfanomīdu kombināciju efektivitāte iespējamās krusteniskās rezistences dēļ.

Lietojot šīs veterinārās zāles jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.

Lai izvairītos no nieru stāvokļa pasliktināšanās ārstēšanas laikā kristālūrijas dēļ, jānodrošina, ka dzīvnieks saņem pietiekami daudz ūdens.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Šīs zāles satur sulfadiazīnu, trimetoprimu un makrogolu, kas dažiem cilvēkiem var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastiprināta jutība pret sulfonamīdiem var izraisīt krusteniskas reakcijas ar citām antibiotikām. Alerģiskā reakcija uz šīm vielām reizēm var būt smaga.

Personām ar pastiprinātu jutību (alerģiju) pret sulfadiazīnu, trimetoprimu vai makrogolu vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Šīs veterinārās zāles var izraisīt ādas un acu kairinājumu. Zāļu saturoša dzeramā ūdens sagatavošanas un lietošanas laikā izvairīties no saskares ar ādu un acīm. Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, izmantot individuālo aizsargtērpu, kas sastāv no ūdensnecaurlaidīgiem cimdiem un aizsargbrillēm. Ja notiek nejauša saskare ar acīm vai ādu, skarto vietu mazgāt ar lielu daudzumu ūdens; ja rodas ādas izsitumi, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Šīs veterinārās zāles var būt kaitīgas, tās norijot. Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

4.6. Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par samazinātu ūdens uzņemšanu vistām.

Literatūrā ir aprakstītas pastiprinātas jutības reakcijas.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem konstatēta teratogēna un fetotoksiska iedarbība.

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā vai dēšanas periodā.

4.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nelietot vienlaicīgi ar kokcidiostatiem vai veterinārajām zālēm, kas satur sulfonamīdus.

Nelietot kopā ar PABA (para-aminobenzoskābi).

Sulfonamīdi pastiprina antikoagulantu iedarbību.

4.9. Devas un lietošanas veids

Lietošanas veids:

Iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu.

Lietojamais daudzums:

Teļiem un jēriem pirms atgremošanas procesu sākšanās

12,5 mg sulfadiazīna un 2,5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa svara (atbilst 1,5 ml šķīduma uz 10 kg ķermeņa svara) reizi 12 stundās 4 līdz 7 dienas pēc kārtas, iejaucot piena aizvietotājā (kad pievieno ūdeni).

Cūkām un trušiem

25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg dzīvsvara (atbilst 3 ml šķīduma uz 10 kg dzīvsvara dienā, pastāvīgi pieejams) 4 līdz 7 dienas pēc kārtas, atšķaidot ar dzeramo ūdeni.

Vistām

25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg dzīvsvara (atbilst 0,3 ml šķīduma uz kg dzīvsvara dienā, pastāvīgi pieejams) 4 līdz 7 dienas pēc kārtas, atšķaidot ar dzeramo ūdeni.

Veterināro zāļu šķīduma pagatavošanas norādījumi:

Lai nodrošinātu pareizu devu un netiktu lietota pārāk maza deva, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk. Zāles saturošā ūdens uzņemšana ir atkarīga no dzīvnieku fizioloģiskā un klīniskā stāvokļa. Lai nodrošinātu pareizu zāļu devu, sulfadiazīna un trimetoprima koncentrāciju atbilstoši pielāgot.

Nepieciešamo veterināro zāļu devu aprēķināt pēc šādas formulas:

$$\frac{\text{Deva (mg zāļu uz kg ķermeņa svara dienā)} \times \text{Ārstējamo dzīvnieku vidējais ķermeņa svars (kg)}}{\text{Vidējais viena dzīvnieka ūdens patēriņš (litros) dienā}} = \text{___ mg veterināro zāļu uz litru dzeramā ūdens/piena}$$

Zāļu saturošajam dzeramajam ūdenim jābūt vienīgajam dzeramā ūdenim avotam ārstēšanas laikā. Zāļu saturošo dzeramo ūdeni, ko nepatērē 24 stundu laikā, ir jāiznīcina.

4.10. Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Sulfonamīdu pārdozēšana izraisa nieru toksicitāti. Šādā gadījumā veterināro zāļu lietošanu pārtraukt.

4.11. Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Teļiem:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Jēriem:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Cūkām:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Trušiem:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Vistām:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Olām: nelietot putniem, kuru olas izmanto vai paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretinfekcijas līdzekļi.

ATĶ vet kods: QJ01EW10.

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Trimetoprimam un sulfadiazīnam piemīt plaša spektra aktivitāte pret grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām, tostarp *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* un *E. coli in vitro*. Sulfanomīdi bloķē paraaminobenzoskābes pārveidi dihidrofolijskābē. Iedarbība ir bakteriostatiska.

Trimetoprimis inhibē dihidrofolijskābes reduktāzi, kas pārvērš dihidrofolijskābi tetrahidrofolijskābē.

Trimetoprīma iedarbība kombinācijā ar sulfanomīdiem ir baktericīda. Tādējādi sulfanomīdi un trimetoprimis izraisa secīgu divu tādu enzīmu bloķēšanu, kam ir svarīga loma baktēriju vielmaiņā. To iedarbība ir sinerģiska un atkarīga no laika.

Baktēriju rezistenci pret trimetoprimu un sulfanomīdiem var izraisīt 5 galvenie mehānismi: 1) izmaiņas barjeras caurlaidībā un/vai izplūdes sūkņos, 2) dabiski nejutīgi mērķa enzīmi, 3) izmaiņas mērķa enzīmos, 4) ar mutāciju saistītas vai rekombinantas izmaiņas mērķa enzīmos un 5) pret zālēm rezistentu mērķa enzīmu iegūtā rezistence.

Turpmāk tekstā ir norādīts tādu jutības datu apkopojums par *E. coli*, kas iegūti no *Vetpath IV* (2015. un 2016. gadā) un 2019. gada *Resapath* programmas ziņojuma.

Norādītie jutības dati liecina par augstu rezistences līmeni *E. coli*, kas izolēts no cūkām (39 % klasificēti kā jutīgi *VetPath IV* datos: n = 333, un 51 % kā jutīgi *Resapath* datos: n = 1834).

Teļiem *VetPath IV* dati (n = 230) liecināja par 70 % jutību, bet *Resapath* programmā teļiem (n = 4148) un jēriem (n = 334) pirms atgremošanas sākšanās jutība procentos attiecīgi bija 60 % un 61 %. Šis novērojums jau tika skaidrots ar tādas rezistentas populācijas pastāvēšanu, ko sekmē bimodālā izplatība.

E. coli trušiem, saskaņā ar datiem, kas iegūti no *Resapath* programmas, jutība procentos bija 34 % (n = 227).

Vistām un tītariem dati no *VetPath IV* programmas (n = 65) liecināja, ka *E. coli* jutība ir 83 %.

5.2. Farmakokinētiskie dati

Sulfadiazīna un trimetoprima farmakokinētiskās īpašības ir atkarīgas no sugas. Pastāvīgi lietojot ar dzeramo ūdeni, stabila koncentrācija tiek sasniegta aptuveni 2 dienās.

Kopumā sulfadiazīns iekšķīgi uzsūcas gandrīz pilnībā un ātri, tā daudzums plazmā ir ļoti pastāvīgs, un biopieejamība iekšķīgi ir 80 - 90 % robežās, izņemot trušiem (29 %). Tā saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām mainās diapazonā no 28 - 80 % atbilstoši sugai (28 % cūkām, 49 % teļiem, 80 % vistām). Tas plaši izplatās lielākajā daļā audu un orgānu visām sugām. Sulfadiazīns tiek metabolizēts aknās un galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu.

Trimetoprima ātri un labi uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas, un tā biopieejamība iekšķīgi ir robežās no 80 līdz 90 %. Aptuveni 30 -60 % trimetoprima saistās ar plazmas olbaltumvielām, un saistīšanās procentuālā daļa ir atkarīga no sugas (49 % cūkām, 57 % teļiem, 77 % vistām); trimetoprima plaši izplatās lielākajā daļā audu un orgānu visām sugām. Koncentrācija audos, jo īpaši plaušās, aknās un nierēs, bieži ir augstāka nekā attiecīgā koncentrācija plazmā. Visticamāk, trimetoprima tiek metabolizēts aknās un galvenokārt izvadīts ar urīnu. Visām sugām trimetoprima izvadīšanas ātrums parasti ir lielāks nekā sulfadiazīnam.

Ietekme uz vidi

Trimetoprima ir noturīgs augsnē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Makrogols 200
Nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)
Attīrīts ūdens

6.2. Būtiska nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 2 gadi.
Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.
Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar dzeramo ūdeni saskaņā ar norādījumiem: 24 stundas.
Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar pienu saskaņā ar norādījumiem: 2 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt sausā vietā.
Sargāt no gaismas.

6.5. Tiešā iepakojuma veids un saturs

Polietilēna pudeles vai trauki, kas noslēgti ar uzskrūvējamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma izmēri:
Kartona kastīte ar vienu 100 ml, 250 ml, 500 ml vai 1 L pudeli.
2 L, 5 L vai 10 L trauks.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6. Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

VIRBAC
1ère Avenue — 2065 m — LID
06516 Carros
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda valstī.

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Aizpilda valstī.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Aizpilda valstī.

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte ar vienu 100 ml, 250 ml, 500 ml vai 1 L pudeli

2 L, 5 L, 10 L trauks

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais nosaukums> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml šķīdums lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Viens ml satur:
83,35 mg sulfadiazīna
16,65 mg trimetoprima

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu.

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

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

5. MĒRĶA SUGAS

Teļi un jēri pirms atgreimošanas procesu sākšanās, cūkas, truši un vistas.

6. INDIKĀCIJA(-S)

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Teļiem
Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Jēriem

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Cūkām

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Trušiem

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Vistām

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Olām: nelietot putniem, kuru olas izmanto vai paredzēts izmantot cilvēku uzturā

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

Pēc atvēršanas izlietot nekavējoties.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt sausā vietā.

Sargāt no gaismas.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Receptšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

VIRBAC

lère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francija

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda valstī.

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA:

<Piešķirtais nosaukums> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml šķīdums lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francija

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais nosaukums> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml šķīdums lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu

Sulfadiazīns

Trimetoprimis

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Viens ml satur:

Aktīvās vielas:

Sulfadiazīns 83,35 mg

Trimetoprimis 16,65 mg

Gaiši dzeltens, nedaudz viskozs šķīdums.

4. INDIKĀCIJA(-S)

Teliem un jēriem pirms atgremošanas procesu sākšanās

Elpceļu infekciju, ko izraisa *Pasteurella multocida* vai *Mannheimia haemolytica*, un infekciju, ko izraisa *Escherichia coli*, kas jutīgas pret sulfadiazīnu un trimetoprimu, ārstēšanai un metafīlaksei.

Pirms šo veterināro zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Cūkām

Elpceļu infekciju, ko izraisa *Pasteurella multocida* vai *Actinobacillus pleuropneumoniae*, un infekciju, ko izraisa *Streptococcus suis* vai *Escherichia coli*, kuras jutīgas pret sulfadiazīnu un trimetoprimu, ārstēšanai un metafīlaksei.

Pirms šo veterināro zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Trušiem

Elpceļu infekciju, ko izraisa *Pasteurella multocida*, un kolibakterioze, ko izraisa *Escherichia coli*, kas jutīgas pret sulfadiazīnu un trimetoprimu, ārstēšanai un metafīlaksei.

Pirms šo veterināro zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība dzīvnieku grupā.

Vistām

Kolibakteriozes, ko izraisa *Escherichia coli*, kas jutīgas pret sulfadiazīnu un trimetoprimu, ārstēšanai un metafilaksei.

Pirms šo veterināro zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība ganāmpulkā.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvajām vielām vai pret kādu no palīgvielām. Nelietot dzīvniekiem ar smagām aknu vai nieru slimībām, oligūriju vai anūriju.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par samazinātu ūdens uzņemšanu vistām.

Literatūrā ir aprakstītas pastiprinātas jutības reakcijas.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai domājat, ka veterinārās zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet par to savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Teli un jēri pirms atgreimošanas procesu sākšanās, cūkas, truši un vistas.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Lietošanas veids:

Iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni/pienu.

Lietojamais daudzums:

Teliem un jēriem pirms atgreimošanas procesu sākšanās

12,5 mg sulfadiazīna un 2,5 mg trimetoprima uz kg ķermeņa svara (atbilst 1,5 ml šķīduma uz 10 kg ķermeņa svara) reizi 12 stundās 4 līdz 7 dienas pēc kārtas, iejaucot piena aizvietotājā (kad pievieno ūdeni).

Cūkām, trušiem

25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg dzīvsvāra (atbilst 3 ml šķīduma uz 10 kg dzīvsvāra dienā, pastāvīgi pieejams) 4 līdz 7 dienas pēc kārtas, atšķaidot ar dzeramo ūdeni.

Vistām

25 mg sulfadiazīna un 5 mg trimetoprima uz kg dzīvsvāra (atbilst 0,3 ml šķīduma uz kg dzīvsvāra dienā, pastāvīgi pieejams) 4 līdz 7 dienas pēc kārtas, atšķaidot ar dzeramo ūdeni.

Veterināro zāļu šķīduma pagatavošanas norādījumi:

Lai nodrošinātu pareizu devu un netiktu lietota pārāk maza deva, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk. Zāles saturošā ūdens uzņemšana ir atkarīga no dzīvnieku fizioloģiskā un klīniskā stāvokļa. Lai nodrošinātu pareizu zāļu devu, sulfadiazīna un trimetoprima koncentrāciju atbilstoši pielāgot.

Nepieciešamo veterināro zāļu devu aprēķināt pēc šādas formulas:

$$\frac{\text{Devu (mg zāļu uz kg ķermeņa svara dienā)} \times \text{Ārstējamo dzīvnieku vidējais ķermeņa svars (kg)}}{\text{Vidējais viena dzīvnieka ūdens patēriņš (litros) dienā}} = \text{___ mg veterināro zāļu uz litru dzeramā ūdens/piena}$$

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Zāļu saturošajam dzeramajam ūdenim jābūt vienīgajam dzeramā ūdenim avotam ārstēšanas laikā. Zāļu saturošo dzeramo ūdeni, ko nepatērē 24 stundu laikā, ir jāiznīcina.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Teļiem:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Jēriem:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Cūkām:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Trušiem:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Vistām:

Gaļai un blakusproduktiem: 12 dienas.

Olām: nelietot putniem, kuru olas izmanto vai paredzēts izmantot cilvēku uzturā.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt sausā vietā.

Sargāt no gaismas.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā pēc EXP. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: izlietot nekavējoties.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar dzeramo ūdeni saskaņā ar norādījumiem: 24 stundas.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas ar pienu saskaņā ar norādījumiem: 2 stundas.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai

Smagi slimiem dzīvniekiem var būt samazināta ēstgriba un mazāks ūdens patēriņš. Ja nepieciešams, veterināro zāļu koncentrāciju dzeramajā ūdenī pielāgot, lai pārlicinātos, ka tiek uzņemta ieteicamā deva.

Cūkām, teļiem un jēriem pirms atgreimošanas procesu sākšanās un trušiem: zāļu uzņemšana dzīvniekiem var mainīties slimības dēļ. Nepietiekamas ūdens uzņemšanas gadījumā dzīvnieki jāārstē parenterāli, izmantojot piemērotas injicējamas zāles, ko izrakstījis veterinārārsts.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Baktēriju jutības pret sulfonamīdiem iespējamās mainības (laika, ģeogrāfiskās) dēļ baktēriju rezistence var atšķirties dažādās valstīs un pat dažādās saimniecībās, tāpēc ieteicams ņemt bakterioloģiskos paraugus un veikt jutības testus. Tas ir īpaši svarīgi *E. coli* infekciju gadījumā, kad novērota plaši izplatīta rezistence.

Veterināro zāļu lietošana jāpamato ar no dzīvnieka izolētu baktēriju jutības testu rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšanu pamatot ar vietējiem (reģiona, saimniecības līmeņa) epidemioloģiskajiem datiem par mērķa baktēriju jutību.

Lietojot šīs veterinārās zāles atšķirīgi no veterināro zāļu aprakstā dotajiem norādījumiem, var palielināties pret sulfadiazīnu un trimetoprimu rezistentu baktēriju izplatība un var arī samazināties trimetoprīma un citu sulfanomīdu kombināciju efektivitāte iespējamās krusteniskās rezistences dēļ.

Lietojot šīs veterinārās zāles jāņem vērā vispārpieņemtie antibakteriālo zāļu lietošanas pamatprincipi.

Lai izvairītos no nieru stāvokļa pasliktināšanās ārstēšanas laikā kristālūrijas dēļ, jānodrošina, ka dzīvnieks saņem pietiekami daudz ūdens.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Šīs zāles satur sulfadiazīnu, trimetoprimu un makrogolu, kas dažiem cilvēkiem var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastiprināta jutība pret sulfonamīdiem var izraisīt krusteniskas reakcijas ar citām antibiotikām. Alerģiskā reakcija uz šīm vielām reizēm var būt smaga.

Personām ar pastiprinātu jutību (alerģiju) pret sulfadiazīnu, trimetoprimu vai makrogolu vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Šīs veterinārās zāles var izraisīt ādas un acu kairinājumu. Zāļu saturoša dzeramā ūdens sagatavošanas un lietošanas laikā izvairīties no saskares ar ādu un acīm. Rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, izmantot individuālo aizsargtērpu, kas sastāv no ūdensnecaurlaidīgiem cimdiem un aizsargbrillēm. Ja notiek nejauša saskare ar acīm vai ādu, skarto vietu mazgāt ar lielu daudzumu ūdens; ja rodas ādas izsitumi, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Šīs veterinārās zāles var būt kaitīgas, tās norijot. Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Grūsnība, laktācija vai dēšanas laiks

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem konstatēta teratogēna un fetotoksiska iedarbība.

Nelietot grūsnības un laktācijas laikā vai dēšanas periodā.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nelietot vienlaicīgi ar kokcidiostatiem vai veterinārajām zālēm, kas satur sulfonamīdus.

Nelietot kopā ar PABA (paraaminobenzoskābi).

Sulfonamīdi pastiprina antikoagulantu iedarbību.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti)

Sulfonamīdu pārdozēšana izraisa nieru toksicitāti. Šādā gadījumā veterināro zāļu lietošanu pārtraukt.

Nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

<DD/MM/GGGG>

Aizpilda valstī.

15. CITA INFORMĀCIJA

Iepakojumu izmēri:

Kartona kastīte ar vienu 100 ml, 250 ml, 500 ml vai 1 L pudeli.
2 L, 5 L vai 10 L trauks.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Recepšu veterinārās zāles.