

Anness I

**Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott
medicinali veterinarju, speċi ta' annimali, mnejn jingħata,
detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati
Membri**

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċijiet ta' animali	Metodu ta' amministrazzjoni
Franza	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluzzjoni orali	Frat (għoġġiela), nagħaġ (ħrief), ħnieżer, fniek, tjur (tiġieġ, dundjani, papi)	Użu orali
Il-Greċja	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100 ml	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluzzjoni orali	Brojlers	Użu orali
Il-Lussemburgu	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluzzjoni orali	Frat (għoġġiela), nagħaġ (ħrief), ħnieżer, fniek, tjur (tiġieġ, dundjani, papi)	Użu orali
Il-Portugall	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	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluzzjoni orali	Brojlers	Użu orali

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Adjusol tmp sulfa liquide u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Adjusol tmp sulfa liquide u ismijiet assoċjati (minn hawn' il quddiem imsejjaħ Adjusol) huwa soluzzjoni għall-użu fl-ilma tax-xorb/fil-ħalib li fih 83.35 mg/ml sulfadiazine u 16.65 mg/ml trimethoprim bħala sustanzi attivi. Il-prodott mediċinali veterinarju huwa indikat għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterji suxxettibbli għall-kombinazzjoni ta' sulfadiazine-trimethoprim.

Fit-8 ta' Lulju 2019, il-Kummissjoni Ewropea bagħtet notifika ta' referenza skont l-Artikolu 34(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, lis-CVMP/lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini għal Adjusol tmp sulfa liquide u l-ismijiet assoċjati tiegħu. Il-Kummissjoni Ewropea rreferiet il-kwistjoni minħabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li kienu ttieħdu mill-Istati Membri tal-UE li wasslu għal diskrepanzi fl-informazzjoni dwar il-prodott għal Adjusol tmp sulfa liquide u ismijiet assoċjati tiegħu.

L-oqsma ewlenin ta' nuqqas ta' armonija fl-informazzjoni dwar il-prodott eżistenti jirrigwardaw l-ispeċijiet fil-mira, l-indikazzjonijiet u l-pożoloġija.

2. Diskussjoni dwar id-*data* disponibbli

Biex jappoġġa l-indikazzjonijiet proposti fl-ispeċijiet fil-mira (jekk jogħġbok ara hawn taħt), id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) ipprova kombinazzjoni ta' *data* dwar is-suxxettibilità *in vitro*, *data* farmakokinetika, approċċ tal-immudellar farmakokinetiku/farmakodinamiku (PK/PD), u ġustifikazzjonijiet mil-letteratura xjentifika inkluż *data* dwar l-effikaċja bil-kombinazzjoni fissa proposta jew b'kombinazzjonijiet oħrajn li jassoċjaw trimethoprim u sulfonamide.

Ġie pprezentat rieżami tal-letteratura biex jiġu determinati l-batterji rilevanti li għandhom jiġu ttrattati bil-kombinazzjoni għal kull speċi, iżda dan tqies bħala insuffiċjenti biex jappoġġa kwalunkwe indikazzjoni.

Hemm disponibbli *data* klinika skarsa biss dwar l-effikaċja tal-kombinazzjoni mid-dossier ta' Adjusol kif ukoll mil-letteratura xjentifika. Ġeneralment, l-istudji kienu qodma, b'daqs ta' kampjun żgħir, bl-użu ta' dożi differenti minn dawk proposti, b'sottokategoriji differenti tal-annimali u l-mod ta' kif jingħata mhuwix dejjem permezz tal-ilma tax-xorb. F'ċerti studji, intużaw sulfonamidi oħrajn li mhuwix sulfadiazine. Għalhekk, is-CVMP ikkunsidra l-letteratura pprovduta mhux bħala pivotali, iżda bħala li tappoġġa l-indikazzjonijiet proposti.

Fin-nuqqas ta' *data* klinika robusta, l-MAH ipprezenta mudell PK/PD li jiġġustifika l-indikazzjonijiet u r-reġimi ta' dożaġġ għall-ispeċijiet kollha fil-mira.

Ġew ipprovduti diversi referenzi biblijografici u mqassra mill-MAH biex tiġi deskritta l-imġiba kinetika tal-komposti fl-ispeċijiet kollha ta' annimali fil-mira. Ir-rieżami huwa estensiv u komplut u implimentat sew fl-informazzjoni fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC) sezzjoni 5.2 "Kwalitajiet farmakokinetiċi".

Huwa deskritt sew il-fatt fil-letteratura xjentifika li sulphonamides u trimethoprim huma sustanzi batterjostatiċi meta kull sustanza tintuża b'mod individwali, filwaqt li jeżerċitaw effett batteriċida meta jintużaw f'kombinazzjoni. Dawn il-komposti għandhom azzjoni sinerġistika kontra batterji suxxettibbli.

Il-mudell klassiku tal-attività antimikrobika li fiha huma kklassifikati sulphonamides u trimethoprim hija attività dipendenti fuq iż-żmien (qtil indipendenti mill-konċentrazzjoni), li għaliha $T > MIC$ (konċentrazzjoni inibitorja minima) huwa meqjus bħala l-indiċi PK/PD xieraq (konċentrazzjoni fil-

plażma matul it-terapija ma għandhiex taqa' taħt ċerta konċentrazzjoni effettiva fil-plażma). L-MAH ma wettaqx valutazzjoni b'kunsiderazzjoni ta' dan l-approċċ u minflok għażel l-AUC/MIC bħala indici PK/PD. Intwera minn Toutain *et al.* (2019)¹ bl-użu ta' mudell *in silico* semi-mekkanistiku li AUC/MIC huwa l-aktar indici xieraq meta l-half-life terminali hija relattivament twila meta mqabbla mal-intervall tad-doża. Filwaqt li dan l-approċċ kien meqjus aċċettabbli mis-CVMP, tqies importanti wkoll li l-AUC/MIC tiġi vvalidata bħala indici tal-effikaċja biex jiġi żgurat li ma jiżdiedx ir-riskju ta' promozzjoni tar-reżistenza antimikrobika meta $T > MIC$ ikun metriku rilevanti. Barra minn hekk, huwa stabbilit sew li t-tliet indici PK/PD ($t > MIC$; AUC/MIC u C_{max}/MIC) juru xi ko-linearità (Greko *et al.*, 2003)². Għal dawn ir-raġunijiet, is-CVMP kien jiffavorixxi analiżi PK/PD ibbażata kemm fuq $T > MIC$ u AUC/MIC.

Fir-rigward tal-approċċ magħżul mill-MAH, il-valur tal-breakpoint tal-indici PK/PD (AUC/MIC) biex jinkiseb effett batteriċida kien stmat f'ogħla minn 25 siegħa, abbażi tal-pubblikazzjoni minn Cheng *et al.*, (2009)³. Il-valur inkiseb f'popolazzjoni speċifika tal-bniedem (individwi Tajlandiżi), abbażi ta' studji tat-tip "time-kill" stess (li sar b'izolati ta' *Burkholderia pseudomallei*) u għalhekk ma kienx rikonoxxut mis-CVMP bħala valur universali. Madankollu, filwaqt li l-effett batteriċida probabbli ġeneralment jiġi aċċettat li jintlaħaq b'valuri ta' madwar 100, fil-qafas ta' din ir-referenza skont l-Artikolu 34, is-CVMP aċċetta l-valur fil-mira tal-PD kif propost mill-MAH.

Barra minn hekk, l-MAH għamel għadd ta' estrapolazzjonijiet fil-mudell PK/PD, eż. meta wiehed iqis imġiba lineari tal-PK, varjabbiltà baxxa fil-konċentrazzjonijiet u x-xebh fil-forom farmaċewtiċi. Fil-kuntest ta' din ir-referenza skont l-Artikolu 34, u filwaqt li qies li din il-kombinazzjoni antimikrobika ilha tintuża għal bosta deċenni, u li hemm ftit referenzi biblijografiki bl-użu tal-ilma tax-xorb u t-tqabbil huwa diffiċli, is-CVMP jista' jaċċetta dawk l-estrapolazzjonijiet b'mod ġenerali.

Meta wiehed iqis il-punti t'hawn fuq, is-CVMP innota li l-istruttura tal-approċċ numeriku (b'estrapolazzjoni diretta tal-AUC meta *d-data* li għandha titqabbil tkun inkisbet b'doża differenti) u l-formula kienu aċċettabbli. Il-kalkoli numeriki ġew ikkunsidrati korretti u għalhekk il-valuri ogħla mill-MIC iddeterminati mill-MAH setgħu jiġu aċċettati.

Jenħtieġ li jiġi kkunsidrat li jinkiseb valur MIC għal kull sustanza attiva u għat-tqabbil mal-valuri tal-MIC, valur wiehed biss (valur ta' limitu) (il-valur għall-kombinazzjoni) jista' jintuża. Għal din ir-raġuni, u meta wiehed jikkunsidra l-effett sinerġistiku msemmi hawn fuq, il-valur ta' limitazzjoni tal-MIC użat għall-istabbiliment tal-effikaċja ta' tbassir kien dak għal sulfonamide.

Għoġġiela pre-ruminanti

L-indikazzjoni proposta kienet: "Trattament u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* jew minn *Mannheimia haemolytica*, u enterite akuta kkawżata minn *Salmonella* spp., u enterite akuta u artrite kkawżata minn *Escherichia coli* jew settiċemija minhabba l-istess speċi ta' batterji suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine." Biex jappoġġa dan, l-MAH ipprova *data* dwar il-farmakokinetika ta' kombinazzjonijiet ta' sulfadiazine-trimethoprim, ġustifikazzjoni PK/PD u rieżami biblijografiku għall-patoġeni fil-mira.

Ma giet sottomessa ebda *data* klinika biex tappoġġa l-effikaċja tal-kombinazzjoni kontra dawn il-patoġeni fil-prattika klinika. Ġie pprovdut rieżami biblijografiku iżda minhabba d-differenzi tas-sustanzi attivi, id-doži u/jew il-mod ta' kif għandu jingħata, ġie kkunsidrat li dan is-sommarju kellu valur limitat.

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.

Ġiet ipprovduta referenza minn Roussel *et al.* (1991)⁴. F'dak l-artiklu ta' riezami, hemm studju li huwa deskritt minn White *et al.* (1981)⁵, fejn salmonellożi tal-għoġġiela indotta b'mod sperimentali ġiet ittrattata bi trimethoprim (4 mg/kg) u b'sulfadiazine (20 mg/kg) mogħtija jew fil-muskolu jew ġol-vina. Madankollu, din hija formulazzjoni differenti minn Adjusol, rotta differenti ta' amministrazzjoni u doża differenti.

Data dwar is-suxxettibilità estratta mill-programmi ta' monitoraġġ VetPath IV (snin 2015 u 2016), minn Resapath (minn 2015 sa 2018) u mil-letteratura (mill-1997 u mill-2009 sa l-2012) hija konsistenti ma' xulxin. Għal *E. coli*, *Salmonella enterica* mhux skont l-ispeċi u *S. enterica Typhimurium* (n = 5) ġiet irrapportata suxxettibilità ta' 70 %, 92 % u 100 % rispettivament. Barra minn hekk, għal *M. haemolytica* u *P. multocida* ġiet ikkalkulata MIC₉₀ ta' 0.5 u ta' 0.25 µg/ml rispettivament.

Skont l-analiżi PK/PD teoretika mwettqa mill-MAH (ara l-kumment ġenerali hawn fuq), id-dożi rakkomandati għall-għoġġiela ta' 12.5 mg ta' sulfadiazine u 2.5 mg ta' trimethoprim għal kull kg tal-piż tal-ġisem, kull 12 siegħa għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi, jippermettu li jiġu trattati batterji fil-mira li jipprezentaw MIC taħt 4.9 µg/ml għal sulfadiazine. Ma ġiet ipprovduta l-ebda data dwar trimethoprim. Abbażi tad-data disponibbli, il-valuri ta' limitu ta' 0.25, 0.5, 0.25 u 1 µg/ml ġew ikkalkolati għal *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* u *E. coli*, rispettivament .

Madankollu, rigward is-*Salmonella*, tqies li din l-indikazzjoni u d-doża li ma ġewx iġġustifikati xjentifikament għal formulazzjoni ta' trimethoprim-sulfadiazine fl-ilma tax-xorb/fil-ħalib għall-infezzjonijiet tas-*Salmonella* fl-għoġġiela jistgħu jwasslu għal fallimenti tat-trattament u għal trasportaturi latenti li huma riskju ulterjuri għas-saħħa tal-annimali u għas-saħħa pubblika. It-trattament u l-metafilassi huma dubjużi għal *Salmonella* spp. infezzjonijiet fl-annimali tal-ikel. L-użu ta' antimikrobiċi għat-trattament ta' salmonellożi klinika huwa kontroversjali għal żewġ raġunijiet ewlenin. L-ewwel waħda hija li t-trattament huwa potenzjalment utli biss fl-istadji bikrin ta' infezzjoni, u b'antimikrobiku b'karatteristiċi PK/PD li jistgħu jkunu effettivi. It-tieni nett, it-terapija antimikrobika tiġi mar-riskju(riskji) li jiġi indott status ta' "ġarrier" fl-annimali kif ukoll li tiġi mħegġa s-*Salmonella* reżistenti. Tfasslu konkluzjonijiet simili dwar it-trattament antibijotiku ta' *Salmonella* mhux tifoġdali fil-bniedem, fejn ġie konkluz fuq il-baži ta' bosta studji kkontrollati bi placebo li t-trattament antibijotiku fisser li l-passaġġ tal-istess serovar tas-*Salmonella* xahar wara t-trattament kien kważi darbtejn aktar probabbli (RR 1.96, 95 % CI 1.29 sa 2.98; 112-il parteċipant, tliet provi), u dan kien statistikament sinifikanti⁶. Barra minn hekk, l-annimali ġarriera mhux kliniċi tas-*Salmonella* li jidhru fil-katina tal-ikel huma ta' tħassib ewlieni għas-saħħa pubblika. Barra minn hekk, kif innotat fil-parir tas-CVMP/CHMP dwar il-Kategorizzazzjoni tal-antibijotiċi (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, evidenza riċenti turi li b'mod ġenerali, trattament antibijotiku orali jikkawża aktar reżistenza antimikrobika mit-trattament b'antibijotiċi injettabbli (Zhang *et al.*, 2013⁸ u Zhou *et al.*, 2020⁹).

Barra minn hekk, ir-reżistenza għal trimethoprim u għal sulfadiazine huma deskritti sew fis-*Salmonella* spp. (eż. l-ġeni *sul1*, *sul2*, *dhfr1*) li jistgħu jkunu preżenti fuq elementi ġenetiċi mobbli, kif ukoll

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.

integroni multi-rezistenti (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Għalhekk, is-CVMP ikkonkluda li l-indikazzjoni għal *Salmonella* spp. ma setgħetx tkun iġġustifikata.

Fir-rigward tal-perjodu ta' tiżmim, l-MAH ma pprezentax studji dwar it-tnaqqis tar-residwi fl-għoġġiela bil-prodott Adjusol. Biex jiġġustifika l-perjodu ta' tiżmim propost għal-laħam u l-ġewwieni tal-għoġġiela, l-MAH ipprezenta pubblikazzjonijiet dwar it-tnaqqis tar-residwi ta' sulfonamide u trimethoprim f'din l-ispeċi fil-mira.

L-informazzjoni pprezentata tqieset bħala insuffiċjenti sabiex jiġi stabbilit perjodu ta' tiżmim adegwat għall-għoġġiela. Madankollu, jenħtieġ li jiġi nnotat li l-għoġġiela ġew awtorizzati biss bħala speċi fil-mira fi Franza u fil-Lussemburgu b'perjodu ta' tiżmim ta' 12-il jum għal-laħam u l-ġewwieni tal-għoġġiela, u għalhekk ma ttieħdet l-ebda deċiżjoni diverġenti.

Meta wieħed iqis il-qafas tal-proċeduri ta' referenza skont l-Artikolu 34, u filwaqt li jitqies li qatt ma kien hemm rapport lill-MAH dwar Adjusol b'suspett ta' ksur tal-MRL, u sabiex tinżamm id-disponibbiltà kontinwata tal-medicini veterinarji, ġie konkluż li ż-żamma tal-perjodu ta' tiżmim attwalment awtorizzat ta' 12-il jum għal-laħam u l-ġewwieni tal-għoġġiela għal Adjusol meta jingħata fid-doża ta' 12.5 mg ta' sulfadiazine u 2.5 mg ta' trimethoprim għal kull kg piż tal-ġisem kull 12-il siegħa għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi se jiggwarantixxi s-sigurtà adegwata tal-konsumatur.

Ħrief pre-ruminanti

Ma ġiet ipprovduta l-ebda *data* biex tappoġġa xi indikazzjoni fil-ħrief. Madankollu, fil-qafas ta' referenza skont l-Artikolu 34, tista' tinżamm indikazzjoni fuq il-baži ta' użu stabbilit sew flimkien ma' nuqqas ta' evidenza biex jintwera riskju, bħal informazzjoni ġdida ta' farmakovigilanza fir-rigward ta' nuqqas ta' effikaċja mistennija suspettata. Il-ħrief ilhom awtorizzati bħala speċi fil-mira fi Franza għal għexieren ta' snin bl-istess indikazzjonijiet bħall-għoġġiela. Għalhekk, estrapolazzjoni tal-indikazzjonijiet mill-għoġġiela tista' tiġi aċċettata għall-ħrief.

Fir-rigward tal-perjodu ta' tiżmim, l-MAH ma pprezentax studji dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-ħrief bil-prodott Adjusol. Biex jiġġustifika l-perjodu ta' tiżmim propost għal-laħam u l-ġewwieni tal-ħrief, l-MAH ipprezenta pubblikazzjonijiet dwar it-tnaqqis tar-residwi ta' sulfonamide u trimethoprim f'din l-ispeċi fil-mira.

L-informazzjoni pprezentata tqieset bħala insuffiċjenti sabiex jiġi stabbilit perjodu ta' tiżmim adegwat għall-ħrief. Madankollu, abbaži tal-istess kunsiderazzjonijiet bħall-għoġġiela, ġie konkluż li ż-żamma tal-perjodu ta' tiżmim awtorizzat attwalment ta' 12-il jum għal-laħam u għall-ġewwieni tal-ħrief għal Adjusol meta jingħata fid-doża ta' 12.5 mg ta' sulfadiazine u 2.5 mg ta' trimethoprim għal kull kg piż tal-ġisem kull 12-il siegħa għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi kienet tiggwarantixxi sigurtà adegwata għall-konsumatur.

Ħnieżer

L-indikazzjoni proposta kienet: "Trattamento u metafilassi ta' poliartrite kkawżata minn *Streptococcus suis* infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* jew minn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, u enterite akuta kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine." Biex jappoġġa dan, l-MAH ipprovduta *data* dwar il-farmakokinetika ta' kombinazzjonijiet ta' sulfadiazine-trimethoprim, ġustifikazzjoni PK/PD u rieżami biblijografiku għall-patoġeni fil-mira.

Ma ġiet sottomessa ebda *data* klinika biex tappoġġa l-effikaċja tal-kombinazzjoni kontra dawn il-patoġeni fil-prattika klinika. Ġiet ipprovduta rieżami biblijografiku iżda filwaqt li ġie aċċettat li l-kombinazzjoni tintuża b'mod wiesa' fit-trattamento tal-indikazzjonijiet proposti, minħabba d-differenzi

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.

fis-sustanzi attivi, id-doži u/jew ir-rota ta' amministrazzjoni, ġie kkunsidrat li dan is-sommarju kellu valur limitat u seta' jiġi kkunsidrat biss bħala ta' appoġġ.

Skont l-analiżi PK/PD imwettqa mill-MAH (ara l-kumment ġenerali hawn fuq), id-doži rakkomandati għall-ħnieżer ta' 25 mg ta' sulfadiazine u 5 mg ta' trimethoprim għal kull kg tal-piż tal-ġisem kull 12-il siegħa għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi jippermettu li jiġu ttrattati batterji fil-mira b'MIC taħt 4.6 µg/ml għal sulfadiazine u 0.18 µg/ml għal trimethoprim. Abbażi tad-*data* disponibbli, il-valuri ta' limitu ta' 4, 1 u 1 µg/ml ġew ikkalkolati għal *S. suis*, *P. multocida* u *E. coli*, rispettivament. Għal *A. pleuropneumoniae*, ġiet irrapportata MIC₉₀ ta' 0.25 µg/ml.

Barra minn hekk, *data* estratta minn Vetpath IV, minn Resapath u mil-letteratura tirrapporta suxxettibilità baxxa ħafna għal *E. coli* filwaqt li għal *P. multocida* u għal *S. suis*, is-suxxettibilità tibqa' għolja. Min-naħa l-oħra, trimethoprim/sulfadiazine huma kklassifikati bħala antimikrobiċi tal-kategorija D u għalhekk għandhom jintużaw bħala l-ewwel linja ta' trattament kull meta jkun possibbli. B'kuntrast għal dan, għażliet alternattivi għat-trattament tal-kolibacillożi fil-ħnieżer jinkludu aminoglikosidi (kategorija C), kwinoloni (kategorija B), u kolistin (kategorija A). Għalhekk, is-CVMP ikkunsidra li jkun iġġustifikat li l-indikazzjoni proposta tiġi aċċettata (b'mod speċjali peress li tikkonċerna *E. coli* suxxettibbli u peress li s-sezzjoni 4.5 tal-SPC "Prekawzzjonijiet speċjali għall-użu" tiddikjara li t-teħid ta' kampjuni batterjoloġiċi u l-itteżjar tas-suxxettibilità huma importanti speċjalment għall-*E. coli* minħabba r-reżistenza) u b'hekk tinżamm il-possibilità għall-użu ta' trimethoprim/sulfadiazine bħala l-ewwel linja ta' trattament għall-kolibacillożi fir-regġuni/fl-irziezet fejn il-profil ta' suxxettibilità ta' *E. coli* jippermetti dan.

Fir-rigward tal-perjodu ta' tiżmim, l-MAH ma pprezentax studji dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-majjali bil-prodott Adjusol. Biex jiġġustifika l-perjodu ta' tiżmim propost għal-laħam u l-ġewwieni tal-majjali, l-MAH ipprezenta pubblikazzjonijiet dwar it-tnaqqis tar-residwi ta' sulfonamide u trimethoprim f'din l-ispeċi fil-mira.

L-informazzjoni pprezentata tqieset bħala insuffiċjenti sabiex jiġi stabbilit perjodu ta' tiżmim adegwat għall-ħnieżer. Madankollu, abbażi tal-istess kunsiderazzjonijiet bħall-għoġġiela, ġie konkluż li ż-żamma tal-perjodu ta' tiżmim awtorizzat attwalment ta' 12-il jum għal-laħam u għall-ġewwieni tal-majjali għal Adjusol meta jingħata fid-doża ta' 25 mg ta' sulfadiazine u 5 mg ta' trimethoprim għal kull kg piż tal-ġisem kull 12-il siegħa għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi tigarantixxi s-sigurtà adegwata tal-konsumatur.

Fniek

L-indikazzjoni proposta kienet: "Trattament u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida*, u enterite akuta kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine. Trattament ta' mastite jew mard tal-ġilda kkawżat minn *Staphylococcus aureus* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine." Biex jappoġġa dan, l-MAH ipprovdha *data* dwar il-farmakokinetika ta' kombinazzjonijiet ta' sulfadiazine-trimethoprim, ġustifikazzjoni PK/PD u rieżami biblijografiku għall-patoġeni fil-mira.

Ma ġiet ipprezentata l-ebda *data* klinika jew referenza biblijografika biex tappoġġa l-effikaċja tal-kombinazzjoni kontra dawn il-patoġeni fil-prattika klinika.

Skont l-analiżi PK/PD imwettqa mill-MAH (ara l-kumment ġenerali hawn fuq), ġie stabbilit li l-valur ta' limitu kien mistenni li jkun ogħla minn 1.8, madankollu ma ġie pprovdut l-ebda valur ta' limitu ta' referenza għall-patoġeni differenti u għalhekk, ma setgħet tinstilet l-ebda konklużjoni.

Id-*data* estratta minn Resapath (mill-2015 sal-2018) turi suxxettibilità stabbli ħafna u għolja għall-kombinazzjoni ta' *P. multocida* (aktar minn 91 %).

Għal *E. coli*, fl-2018 ġiet irrapportata suxxettibilità baxxa ħafna ta' 34 %. Madankollu, trimethoprim/sulfadiazine huma kklassifikati bħala antimikrobiċi tal-kategorija D u għalhekk jenħtieġ li

jintużaw bħala l-ewwel linja ta' trattament kull meta jkun possibbli. B'kuntrast għal dan, għażliet alternattivi għat-trattament tal-kolibaċillożi fil-fniek jinkludu aminoglikosidi (kategorija C), kwinoloni (kategorija B), u kolistin (kategorija A). Abbażi ta' dan, is-CVMP hass li jkun iġġustifikat li tiġi aċċettata l-indikazzjoni proposta (speċjalment minħabba li din tikkonċerna b'mod speċifiku tħassib suxxettibbli għal *E. coli* u peress li s-sezzjoni 4.5 tal-SPC "Prekawzzjonijiet speċjali għall-użu" tiddikjara li t-teħid ta' kampjuni batterjoloġiċi u l-ittestjar tas-suxxettibilità huma partikolarment importanti għall-*E. coli* minħabba r-reżistenza) u b'hekk iżomm il-possibbiltà li trimethoprim/sulfadiazine jintuża bħala l-ewwel linja ta' trattament għall-kolibaċillożi fir-regġuni/fl-irziezet fejn il-profil ta' suxxettibilità ta' *E. coli* jippermetti dan.

S. aureus wera suxxettibbiltà mtejbja, minn 50 % fl-2010 għal 72 % fl-2018. Madankollu, id-dikjarazzjoni tat-trattament proposta mill-MAH għal *S. aureus* ma kinitx ikkunsidrata aċċettabbli, peress li l-formulazzjoni tal-prodott (il-prodott li għandu jithallat mal-ilma tax-xorb) tippermetti biss dikjarazzjoni kemm għat-trattament kif ukoll għall-metafilassi fil-każ tal-animali tal-irziezet, skont il-Linja Gwida tas-CVMP għat-turija tal-effikaċja għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom sustanzi antimikrobiċi (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Minkejja n-nuqqas ta' *data* li tiġġustifika l-effikaċja tal-prodott fl-indikazzjonijiet proposti, is-CVMP ikkunsidra li fil-qafas ta' referenza skont l-Artikolu 34, tista' tinzamm indikazzjoni fuq il-baži ta' użu stabbilit sew flimkien ma' nuqqas ta' evidenza li turi riskju, bħal informazzjoni ġdida ta' farmakovigilanza fir-rigward ta' nuqqas ta' effikaċja mistennija. Il-fniek ilhom awtorizzati bħala speċi fil-mira fi Franza għal għexieren ta' snin għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati minn batterji suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine u sabiex tinzamm id-disponibbiltà ta' Adjusol għat-trattament ta' mard importanti f'din l-ispeċi minuri, ġie konkluż li l-indikazzjonijiet għall-fniek, limitati għal infezzjonijiet ikkawżati minn *P. multocida* u minn *E. coli* jistgħu jiġu aċċettati abbażi tad-*data* dwar is-suxxettibbiltà.

Fir-rigward tal-perjodu tal-irtirar, l-MAH ma pprezentax studji dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-fniek bil-prodott Adjusol. Biex jiġġustifika l-perjodu ta' tiżmim propost għal-laħam u għall-ġewwieni tal-fniek, l-MAH ipprezenta pubblikazzjonijiet dwar it-tnaqqis tar-residwi ta' sulfonamide u trimethoprim f'din l-ispeċi fil-mira.

L-informazzjoni pprezentata tqieset insuffiċjenti sabiex jiġi stabbilit perjodu tal-irtirar xieraq għall-fniek. Madankollu, abbażi tal-istess kunsiderazzjonijiet bħall-għoġġiela, ġie konkluż li ż-żamma tal-perjodu ta' tiżmim awtorizzat attwalment ta' 12-il jum għal-laħam u għall-ġewwieni tal-fniek għal Adjusol meta jingħata fid-doża ta' 25 mg ta' sulfadiazine u 5 mg ta' trimethoprim għal kull kg piż tal-ġisem kull 12-il siegħa għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi tiggarrantixxi sigurtà adegwata tal-konsumatur.

Tiġieġ

L-indikazzjoni proposta kienet: "Trattament u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida*, coryza infettiva kkawżata minn *Avibacterium paragallinarum*, u infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine. Trattament tal-artrite jew settiċemija kkawżata minn *Staphylococcus aureus* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine." Biex jappoġġa dan, l-MAH ipprova *data* dwar il-farmakokinetika ta' kombinazzjonijiet ta' sulfadiazine-trimethoprim, ġustifikazzjoni PK/PD u rieżami biblijografiku għall-patoġeni fil-mira.

Skont l-analiżi PK/PD imwettqa mill-MAH (ara l-kumment ġenerali hawn fuq), id-doži rakkomandati għat-tiġieġ ta' 25 mg ta' sulfadiazine u 5 mg ta' trimethoprim għal kull kg tal-piż tal-ġisem għal 4 sa 7

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

ijiem konsekuttivi jippermettu t-trattament ta' batterji fil-mira li jipprezentaw MIC taht jew ugwali ghal 1.8 µg/ml ghal sulfadiazine u 0.04 µg/ml ghal trimethoprim.

Ghal *E. coli* gie kkalkulat valur ta' limitu ta' 1 µg/ml. *E. coli* juri rata ta' suxxettibilita' pjuttost tajba (80 %) ghall-kombinazzjoni u stabbli maż-żmien.

Ghal *Staphylococcus aureus*, l-effikaċja terapewtika ta' sulfadiazine-trimethoprim giet investigata f'mudell sperimentali ta' artrite indotta fil-brojlars minn Mosleh *et al.* (2016)¹², li juri li l-kombinazzjoni fissa mogħtija ghal 5 ijiem f'doża kemxejn baxxa hija effettiva għat-trattament tal-infezzjoni b'*S. aureus*. Barra minn hekk, *S. aureus* huwa u jibqa' suxxettibbli ħafna ghall-kombinazzjoni skont id-*data* ta' Resapath. Madankollu, id-dikjarazzjoni tat-trattament propost mill-MAH ghal *S. aureus* ma kinitx ikkunsidrata aċċettabbli, peress li l-formulazzjoni tal-prodott (il-prodott li għandu jithallat mal-ilma tax-xorb) tippermetti biss dikjarazzjoni kemm għat-trattament kif ukoll għall-metafilassi fil-każ tal-animali tal-irziezet, skont il-Linja Gwida tas-CVMP għat-turija tal-effikaċja għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom sustanzi antimikrobiċi (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

B'appoġġ għall-indikazzjoni ghal *A. paragallinarum* giet ipprovduta referenza biblijografika waħda biss mill-Istati Uniti (Crispo *et al.*, 2019)¹³ u ma giet ipprezentata l-ebda *data* oħra, inkluż l-ebda *data* dwar is-suxxettibilita' ta' Resapath. Din l-informazzjoni tqieset bħala insuffiċjenti biex tiġi aċċettata l-indikazzjoni.

Rigward *Pasteurella multocida*, gie pprovdut studju kliniku prattiku minn White *et al.* (1983)¹⁴ li kien inkluż fid-dossier inizjali tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, iżda dan l-istudju tqies li kien ta' valur limitat. L-ebda waħda mir-referenzi biblijografiċi pprovduti ma appoġġat l-użu ta' kombinazzjoni ta' sulfadiazine-trimethoprim fid-doża proposta fit-tiġieġ. Ma giet irrapportata l-ebda *data* dwar is-suxxettibilita' mill-MAH. Għalhekk, din id-*data* giet ikkunsidrata mhux biżżejjed biex tappoġġa l-indikazzjoni.

Fir-rigward tal-perjodu ta' tiżmim, l-MAH issottometta studju proprjetarju dwar ir-residwi fil-brojlars, li sar qabel l-istabbiliment tal-MRLs definittivi ghal trimethoprim, skont il-linji gwida OECD-GLP. Il-brojlars ġew ittrattati b'Adjusol tmp sulfa liquide permezz tal-ilma tax-xorb *ad libitum* matul 5 ijiem f'doża reali medja ta' 43.9 ± 12.0 mg/kg/jum ta' sulfadiazine u 8.6 ± 2.3 mg/kg/jum ta' trimethoprim.

L-għadd ta' animali użati fl-istudju (35) u l-ħin tal-ġbir tal-kampjuni tqiesu adegwati sabiex tkun tista' ssir l-evalwazzjoni tad-*data*. Kien ikkunsidrat li d-doża riċevuta kienet rappreżentattiva ta' għoti normali tal-prodott u skont l-iskeda ta' dożaġġ fil-Greċja u fil-Portugall.

Għal sulfadiazine, il-metodu statistiku jista' jintuża fil-każ tal-ġilda, li jwassal għal perjodu ta' tiżmim ta' 9 ijiem, madankollu, il-kriterju ta' linearità ma ġiex issodisfat. Għall-bqija tat-tessuti, il-metodu statistiku ma jistax jintuża, peress li fil-maġġoranza tal-ħinijiet tal-qatla, il-konċentrazzjonijiet instabu taht il-limitu ta' kwantifikazzjoni (LOQ) fit-tessuti differenti tal-animali differenti li kienu qed jiġu studjati. Għalhekk, il-metodu alternattiv għandu jintuża għall-kalkolu tal-ħin taż-tiżmim. F'dan il-każ, fl-10 jum, ir-residwi kollha fit-tessuti kollha huma taht l-MRL ghal sulfadiazine u wara li tiżdied firxa ta' sigurtà ta' 20 %, perjodu ta' tiżmim ghal sulfadiazine ta' 12-il jum jista' jitqies adegwat.

Għal trimethoprim, minħabba li l-LOQ ghal trimethoprim huwa l-istess bħal MRL (50 µg/kg), l-imġiba tar-residwi ta' trimethoprim ma tistax tkun magħrufa u għalhekk ma setax jiġi stabbilit perjodu ta' tiżmim.

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.

Madankollu, giet identifikata limitazzjoni kbira fir-rigward tal-informazzjoni dwar l-istabbiltà ta' sustanzi attivi wara li jiġu ffrizati. L-istabbiltà ta' trimethoprim fit-tessuti ffrizati mhijiex ipprovduta. Is-sulfadiazine jidher li mhuwiex stabbli fit-tessuti tal-kliwi iffriżati (fil-fatt, il-koncentrazzjonijiet tar-residwi huma taħt l-LOQ anki wara t-tmim tat-trattament). L-MAH ma pprovdix spjegazzjoni dwar din l-osservazzjoni. Għalhekk, it-tnaqqis ta' sulfadiazine fil-kliwi mhuwiex meqjus bħala mhux magħruf minn dan l-istudju. Lanqas ma giet ipprovduta informazzjoni dwar il-perjodu ta' hażna applikat tal-kampjuni tar-residwi fit-tessut f'-20 °C. Minhabba dawn il-limitazzjonijiet ma setgħet tinstilet l-ebda konkluzjoni mill-istudju pprezentat dwar it-tnaqqis tar-residwi.

Barra minn hekk, l-MAH ipprova dokumentazzjoni ta' appoġġ dwar it-tnaqqis tar-residwi ta' sulfonamide u trimethoprim f'din l-ispeċi fil-mira. Din id-dokumentazzjoni kienet tikkonsisti minn referenzi differenti dwar residwi fir-Rapport ta' Sintesi¹⁵ ta' trimethoprim u referenzi biblijografici dwar ir-residwi ta' sulfonamide u trimethoprim.

Meta meħuda individwalment, id-*data* pprezentata ma kinitx ikkunsidrata biżżejjed sabiex jiġi stabbilit perjodu tal-irtirar adegwat għat-tiġieġ. Madankollu meta wiehed iħares lejn id-*data* ġenerali pprovduta fit-totalità tagħha u wkoll meta jiġi kkunsidrat il-qafas ta' referenza skont l-Artikolu 34, ġie konkluz li ż-żamma tal-perjodu ta' tiżmim ta' 12-il jum attwalment awtorizzat għal-laħam u l-ġewwieni tat-tiġieġ għal Adjusol meta jingħata fid-doża ta' 25 mg ta' sulfadiazine u 5 mg ta' trimethoprim għal kull kg tal-piż tal-ġisem għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi tigarantixxi sigurtà adegwata tal-konsumatur.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji

Introduzzjoni

Din l-evalwazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji ssir fil-kuntest tal-Artikolu 34 tad-Direttiva 2001/82/KE, li għandha tarmonizza fl-UE, il-kundizzjonijiet ta' awtorizzazzjoni għall-prodott mediċinali veterinarju Adjusol tmp sulfa liquide u ismijiet assoċjati tiegħu. Ir-referenza twassal għall-armonizzazzjoni sħiħa tal-informazzjoni dwar il-prodott. Din l-evalwazzjoni tiffoka fuq kwistjonijiet li jikkonċernaw l-armonizzazzjoni li tista' tibdel il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji.

Adjusol huwa soluzzjoni għall-użu fl-ilma tax-xorb/fil-ħalib li fiha 83.35 mg/ml sulfadiazine u 16.65 mg/ml trimethoprim bħala sustanzi attivi. Il-prodott mediċinali veterinarju huwa indikat għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterji suxxettibbli għall-kombinazzjoni ta' sulfadiazine-trimethoprim.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

L-indikazzjonijiet li ġejjin għal Adjusol jistgħu jkunu appoġġati abbażi tad-*data* pprovduta:

Għoġġiela u ħrief pre-ruminanti:

Trattament u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* jew *Mannheimia haemolytica*, u infezzjonijiet ikkawżati minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine.

Qabel jintuża l-prodott trid tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-grupp.

Ħnieżer:

Trattament u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* jew *Actinobacillus pleuropneumoniae*, u infezzjonijiet ikkawżati minn *Streptococcus suis* jew minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine.

Qabel jintuża l-prodott trid tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-grupp.

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

Fniek:

Trattament u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida*, u kollibacillożi kkawżati minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine.

Qabel jintuża l-prodott trid tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-grupp.

Tiġieġ:

Trattament u metafilassi ta' kollibacillożi kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazine.

Qabel jintuża l-prodott trid tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-qatgħa.

B'appoġġ għal dawn l-indikazzjonijiet, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova kombinazzjoni ta' *data* dwar is-suxxettibilità *in vitro*, *data* farmakokinetika, approċċ ta' mmudellar PK/PD, u ġustifikazzjonijiet mil-letteratura xjentifika inkluż *data* dwar l-effikaċja bil-kombinazzjoni fissa proposta jew b'kombinazzjonijiet oħra assoċjati ma' trimethoprim u sulphonamide.

L-iskeda tad-doża awtorizzata kienet iġġustifikata għal kull waħda mill-ispeċi batteriċi fil-mira, permezz ta' taħlita ta' approċċ PK/PD, MICs aġġornati meta disponibbli u *data* dwar l-effikaċja rrapportata li nstabet fil-letteratura u li tappoġġa l-iskeda ta' dożaġġ proposta.

Valutazzjoni tar-riskju

Peress li l-iskemi tad-dożaġġ rakkomandati ma żdidux u l-indikazzjonijiet ma ġewx estiżi fir-rigward ta' dawk diġà approvati, il-valutazzjoni tas-sigurtà tal-annimali fil-mira, ir-riskju għall-ambjent u s-sigurtà tal-utent ma pprezentawx problemi ġodda.

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet armonizzati proposti fl-informazzjoni dwar il-prodott huma meqjusin adegwati sabiex tiġi żgurata s-sigurtà tal-prodott għall-annimali u l-utenti fil-mira. L-informazzjoni li trimethoprim hija persistenti fil-ħamrija ġiet miżjuda mal-informazzjoni dwar il-prodott.

Sar disponibbli studju wieħed dwar it-tnaqqis tar-residwi fit-tiġieġ, li kien inkonklussiv f'termini ta' affidabbiltà tad-*data* u ta' validazzjoni u konsegwentement ir-riżultat. L-MAH ipprezenta wkoll għadd ta' referenzi biblijografiċi biex jiġġustifika l-perjodi ta' tiżmim proposti għall-ispeċijiet kollha fil-mira. Abbażi tal-evalwazzjoni tal-informazzjoni disponibbli b'mod ġenerali, iż-żamma tal-perjodi ta' tiżmim stabbiliti bħalissa għall-ispeċi kollha fil-mira tqieset sigura għall-konsumatur.

L-MAH ipprova informazzjoni dwar is-sitwazzjoni attwali rigward ir-reżistenza kontra l-kombinazzjoni ta' trimethoprim/sulfonamidi. Il-prekawzjonijiet għall-użu fl-annimali tlestew fl-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jitqiesu r-rakkomandazzjonijiet attwali dwar l-użu prudenti u razzjonali tal-antimikrobiċi. L-informazzjoni dwar il-karatteristiċi farmakodinamiċi ġiet aġġornata b'percentwali ta' suxxettibilità osservati għal *E. coli* f'kull speċijiet ta' annimali fil-mira.

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

L-informazzjoni armonizzata dwar il-prodott ta' Adjusol fiha l-informazzjoni meħtieġa biex jiġi żgurat użu sigur u effettiv tal-prodott fl-ispeċijiet tal-annimali fil-mira.

Adjusol jinkludi twissijiet dwar l-użu prudenti ta' sustanzi antimikrobiċi skont il-linja gwida tas-CVMP dwar l-SPC għal antimikrobiċi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

L-utenti huma mogħtija l-parir li jieħdu prekawzjonijiet xierqa meta jimmaniġġaw il-prodott biex jevitaw esponiment.

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

Il-perjodi ta' tiznim ġew rieżaminati wara evalwazzjoni tad-*data* disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi biex tiġi żgurata s-sigurtà tal-konsumatur.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji

Adjusol ġie aċċettat fl-indikazzjonijiet f'għoġġiela u ħrief pre-ruminanti, ħnieżer, fniek u tiġieġ elenkati hawn fuq. Is-sitwazzjoni tar-reżistenza għall-patoġeni fil-mira hija meqjusa favorevoli.

Ftit hemm evidenza ta' reazzjonijiet avversi serji, ħlief l-użu f'annimali li jbatu minn mard sever tal-kliewi, oligurja jew anurja.

Ir-riskji għall-utenti ġew meqjusa li huma baxxi u fl-informazzjoni dwar il-prodott ġiet inkluża informazzjoni adegwata biex tiġi żgurata s-sigurtà għall-utent.

Ġew stabbiliti perjodi ta' tiznim sodisfaċenti sabiex tiġi pprovduta assigurazzjoni dwar is-sigurtà tal-konsumatur.

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għal referenza u d-*data* pprovduta mill-MAH, is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott jibqa' wieħed pożittiv soġġett għat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Raġunijiet għall-emenda tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikketta u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- is-CVMP qies li l-kamp ta' applikazzjoni tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif;
- is-CVMP irrieżamina s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif propost mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u qies id-*data* kollha ġenerali ppreżentata;

is-CVMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Adjusol tmp sulfa liquide u l-ismijiet assoċjati tiegħu kif imsemmi fl-Anness I li għalih is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.

Anness III

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

ANNEX I
KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

(Isem ivvintat tal-prodott mediċinali veterinarju) 83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml soluzzjoni għall-użu fl-ilma tax-xorb/ħalib

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fih:

Sustanzi attivi:

Sulfadiazina 83.35 mg

Trimethoprim 16.65 mg

Għal-lista shiħa tal-ingredjenti (mhux attivi), ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-użu fl-ilma tax-xorb/ħalib.

Soluzzjoni isfar ċar, kemxejn viskuż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1. Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Għoġġiela pre-ruminanti, ħrief pre-ruminanti, ħnieżer, fniek u tiġieg.

4.2. Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott

Għoġġiela u ħrief pre-ruminanti

Kura u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* jew *Mannheimia haemolytica* u infezzjonijiet ikkawżati minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazina.

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Ħnieżer

Kura u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* jew *Actinobacillus pleuropneumoniae*, u infezzjonijiet ikkawżati minn *Streptococcus suis* jew *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazina.

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Fniek

Kura u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida*, u kollibacillożi kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazina.

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Tiġieg

Kura u metafilassi ta' kollibacillożi kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazina.

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

4.3. Kontraindikazzjonijiet

Tużax f'kazijiet ta' sensitività għall-ingredjenti attivi jew għal xi wieħed mill-eċċipjenti.
Tużax f'animali li jbatu minn mard serju fil-fwied jew fil-kliewi, fl-oligurja jew fl-anurja.

4.4. Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

Animali morda severament jista' jkollhom inqas aptit u konsum tal-ilma. Jekk ikun meħtieġ, il-koncentrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ilma tax-xorb għandha tiġi aġġustata biex jiġi żgurat li d-doża rakkomandata tkun qed tiġi kkunsmata.

Ħnieżer, għoġġiela pre-ruminanti, hrief pre-ruminanti u fniek: It-teħid ta' medikazzjoni mill-animali jista' jinbidel bħala konsegwenza ta' mard. F'każ ta' teħid insuffiċjenti tal-ilma, l-animali għandhom jiġu kkurati b'mod parenterali minflok bl-użu ta' prodott injettabbli xieraq preskritt mill-veterinarju.

4.5. Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animali

Minhabba l-varjabbiltà probabbli (hin, ġeografika) fis-suxxettibbiltà tal-batterji għas-sulfonamidi potenzjati, l-okkorrenza tar-reżistenza tal-batterji tista' tvarja minn pajjiż għal ieħor u anki minn azjenda agrikola għal oħra, u għalhekk huwa rakkomandat kampjunar batterjoloġiku u ttestjar tas-suxxettibbiltà. Huwa partikolarment importanti għall-infezzjonijiet *tal-E. coli* fejn jiġu osservati perċentwali għolja ta' reżistenza (ara t-taqsim 5.1).

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà ta' batterji iżolati mill-animall. Jekk mhux possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika lokali (reġjonali, fil-livell tar-razzett) dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira.

L-użu tal-prodott li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor (KPQ) jista' jżid il-prevalenza tal-batterji reżistenti għas-sulfadiazina u għat-trimetoprim u jista' jnaqqas ukoll l-effettività ta' kombinazzjonijiet ta' trimetoprim ma' sulfonamidi oħra minhabba l-potenzjal ta' reżistenza inkroċjata.

Il-politiki antimikrobjali uffićjali, nazzjonali u reġjonali għandhom jitqiesu meta jintuża l-prodott.

Sabiex jiġi evitat id-deterjorament tal-kliewi minhabba l-kristallurja waqt il-kura, għandu jiġi żgurat li l-animall jirċievi ammont suffiċjenti ta' ilma tax-xorb.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-animali

Dan il-prodott fih is-sulfadiazina, it-trimetoprim u l-makrogol, li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi f'xi persuni. L-ipersensittività għas-sulfonamidi tista' twassal għal reazzjonijiet inkroċjati ma' antibijotiċi oħra. Reazzjonijiet allergiċi għal dawn is-sustanzi jistgħu kultant ikunu serji.

Persuni b'sensittività eċċessiva magħrufa (allergija) għal sulfonamidi, trimetoprim jew makrogol għandhom jevitaw kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju.

Dan il-prodott mediċinali veterinarju jista' jikkawża irritazzjoni tal-ġilda jew tal-għajnejn. Matul it-thejjja u l-għoti tal-ilma tax-xorb medikat, għandu jiġi evitat il-kuntatt tal-ġilda u tal-għajnejn. Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali meta jiġi mmaniġġjat il-prodott mediċinali veterinarju, li jikkonsisti minn ingwanti li ma jgħaddix ilma minnhom u nuċċalijiet tas-sikurezza. F'każ ta' kuntatt aċċidentali mal-għajnejn jew mal-ġilda, aħsel iż-żona affettwata b'ħafna ilma, u jekk isehħ raxx tal-ġilda, fittex parir mediku minnufih u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Ahsel idejk wara l-użu.

Dan il-prodott mediċinali veterinarju jista' jkun ta' ħsara jekk jinbela'. F'każ ta' ingestjoni aċċidentali, fittex parir mediku minnufih u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

4.6. Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Gie rrapportat tnaqqis fil-konsum tal-ilma f'każijiet rari ħafna fit-tigieg.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ġew deskritti fil-letteratura.

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni ħafna (aktar minn wieħed f' 10 annimali li juru effett(i) mhux mixtieq(a))
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 100 annimal ikkurat)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 1,000 annimal ikkurat)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 10,000 annimal ikkurat)
- rari ħafna (inqas minn annimal wieħed f' 10,000 annimal ikkurat, inklużi rapporti iżolati).

4.7. Użu fit-tqala, fit-treddiġh jew fi żmien il-bidien

L-istudji tal-laboratorju fil-firien u l-fniek urew evidenza ta' effetti teratoġeniċi u fetotossiċi.

Tużax waqt it-tqala u t-treddiġh, jew fi żmien il-bidien.

4.8. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tużax flimkien ma' koċċidijostati jew prodotti mediċinali veterinarji li fihom is-sulfonamidi.

Tassoċjax ma' PABA (aċidu para-amminobenzojku).

Is-sulfonamidi jsaħħu l-azzjoni antikoagulanti.

4.9. Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Il-metodu ta' amministrazzjoni:

Għall-użu orali fl-ilma tax-xorb/sostitut tal-ħalib.

Ammont li għandu jiġi amministrat:

Għoġġiela u ħrief pre-ruminanti

12.5 mg ta' sulfadiazina u 2.5 mg ta' trimetoprim għal kull kg ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondi għal 1.5 ml ta' soluzzjoni għal kull 10 kg ta' piż tal-ġisem), kull 12-il siegħa għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi, li għandu jithallat mas-sostitut tal-ħalib (meta jizjed l-ilma).

Ħnieżer u fniek

25 mg ta' sulfadiazina u 5 mg ta' trimetoprim għal kull kg ta' piż ħaj kull jum (li jikkorrispondi għal 3 ml ta' soluzzjoni għal kull 10 kg ta' piż ħaj kull jum kontinwu), għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi, li għandu jiġi dilwit mal-ilma tax-xorb.

Tigieg

25 mg ta' sulfadiazina u 5 mg ta' trimetoprim għal kull kg ta' piż ħaj kull jum (li jikkorrispondi għal 0.3 ml ta' soluzzjoni għal kull kg ta' piż ħaj kull jum b'mod kontinwu), għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi, li għandu jiġi dilwit mal-ilma tax-xorb.

Gwida għat-thejjija ta' soluzzjonijiet ta' prodotti:

Sabiex jiġi żgurat id-dożaġġ korrett, il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat b'mod preċiż kemm jista' jkun sabiex jiġi evitat nuqqas ta' dożaġġ. Il-konsum ta' ilma medikat jiddependi mill-kundizzjoni fiżjoloġika u klinika tal-annimali. Sabiex jinkiseb id-dożaġġ korrett, il-konċentrazzjoni ta' sulfadiazina u trimetoprim għandha tiġi aġġustata skont dan.

Id-dożaġġ tal-prodott li għandu jiġi inkorporat għandu jiġi stabbilit skont il-formula li ġejja:

$$\frac{\text{Doża (mg prodott għal kull kg ta' piż tal-ġisem kull jum)} \times \text{Piż medju tal-ġisem (kg) ta' annimali li għandhom jiġu kkurati}}{\text{Konsum medju ta' ilma kuljum (litru) għal kull annimal kull jum}} = \text{___ mg prodott għal kull litru ta' ilma tax-xorb/halib}$$

L-ilma tax-xorb medikat għandu jkun l-uniku sors ta' ilma tax-xorb għat-tul tat-trattament. Kwalunkwe ilma tax-xorb medikat li ma jiġix ikkunsmat fi żmien 24 siegħa għandu jintrema.

4.10. Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Doża eċċessiva ta' sulfonamidi tikkawża tossiċità renali. F'dan il-każ, l-amministrazzjoni tal-prodott għandha titwaqqaf.

4.11. Perjodu ta' tiżmim

Għoġġiela:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Ħrief:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Ħnieżer:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Fniek:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Tiġieġ: Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Bajd: Mhux għall-użu f'għasafar li jipproduċu jew li huma maħsuba biex jipproduċu bajd għall-konsum mill-bniedem.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: anti-infettivi għal użu sistematiku.

Kodiċi ATC veterinarja: QJ01EW10.

5.1. Kwalitajiet farmakodinamiċi

It-trimethoprim u s-sulfadiazina għandhom firxa wiesgħa ta' attività kontra batterji gram-pożittivi u gram-negattivi inklużi *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* u *E. coli in vitro*. Is-sulfonamidi jimblukaw il-konverżjoni tal-aċidu para-amminobenżojku għal aċidu diidrofoliku. L-effett tagħhom huwa batterjostatiku.

It-trimethoprim jinibixxi r-ridutasi tal-aċidu diidrofoliku, li jikkonverti d-diidrofoliku f'aċidu tetraidrofoliku.

L-effett tat-trimethoprim flimkien mas-sulfonamidi huwa batteriċidjali. Għalhekk, is-sulfonamidi u t-trimethoprim jikkawżaw imblokk suċċessiv ta' żewġ enzimi li għandhom rwol importanti fil-metaboliżmu tal-batterji. L-effett tagħhom huwa sinergistiku u jiddependi fuq il-hin.

Ir-reżistenza batterika għat-trimethoprim u għas-sulfonamidi tista' tiġi medjata permezz ta' 5 mekkaniżmi ewlenin: (1) bidliet fil-pompi tal-barriera tal-permeabbiltà u/jew tal-effluss, (2) enzimi fil-mira insensittivi b'mod naturali, (3) bidliet fl-enzimi fil-mira, (4) bidliet mutazzjonali jew rikombinazzjonali fl-enzimi fil-mira, u (5) reżistenza miksuba minn enzimi fil-mira reżistenti għall-medicini.

Sommarju tad-dejta disponibbli dwar is-suxxettibbiltà tal-*E. coli* mill-VetPath IV (is-snin 2015 u 2016) u mir-rapport tal-programm Resapath tal-2019 huwa ppreżentat hawn taht.

Id-dejta dwar is-suxxettibbiltà ppreżentata wriet livelli għoljin ta' reżistenza fost *E. coli* iżolati mill-ħnieżer (39 % klassifikati bhala suxxettibbli fid-data VetPath IV - n = 333 - u 51 % fid-data Resapath - n = 1834).

Għall-ghoġġiela, id-data VetPath IV (n = 230) uriet suxxettibbiltà ta' 70 %, filwaqt li fil-programm Resapath għal għoġġiela mhux ruminanti (n = 4148) u ħrief (n = 334), il-perċentwal ta' suxxettibbiltà kien ta' 60 % u 61 %, rispettivament. Din l-osservazzjoni diġà giet spjegata bl-eżistenza ta' popolazzjoni reżistenti enfasizzata minn distribuzzjoni bimodali.

Għal *E. coli* mill-fniek, skont id-data meħuda mill-programm Resapath, il-perċentwal tas-suxxettibbiltà kien biss ta' 34 % (n = 227).

Għat-tiġieġ u għad-dundjani, id-dejta meħuda mill-programm VetPath IV (n = 65) uriet suxxettibbiltà ta' *E. coli* ta' 83 %.

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi tas-sulfadiazina u tat-trimethoprim jiddependu mill-ispeċijiet. B'amministrazzjoni kontinwa fl-ilma tax-xorb, il-koncentrazzjonijiet fi stat stabbli jinkisbu f'madwar jumejn.

B'mod ġenerali, is-sulfadiazina għandha assorbiment orali kważi sħiħ u rapidu b'rati ta' plazma persistenti ħafna u bijodisponibbiltà orali li jvarjaw bejn 80 u 90 %, ħlief fil-fniek (29 %). It-tagħqid tiegħu mal-proteini tal-plażma jvarja bejn 28 u 80 %, skont l-ispeċi (28 % ħnieżer, 49 % għoġġiela, 80 % tiġieġ). Hija tippreżenta distribuzzjoni wiesgħa f'ħafna mit-tessuti u l-organi fl-ispeċijiet kollha. Is-sulfadiazina tiġi metabolizzata fil-fwied, u prinċipalment tiġi eliminata fl-awrina.

It-trimethoprim jiġi assorbit malajr u tajjeb wara l-ghoti orali b'bijodisponibbiltà orali li tvarja minn 80 sa 90 %. Madwar 30 % sa 60 % tat-trimethoprim huwa marbut mal-proteini tal-plażma, f'perċentwali li jvarjaw skont l-ispeċi (49 % ħnieżer, 57 % għoġġiela, 77 % tiġieġ) u jippreżenta distribuzzjoni wiesgħa f'ħafna mit-tessuti u l-organi fl-ispeċijiet kollha. Il-koncentrazzjonijiet tat-tessut, speċjalment fil-pulmuni, fil-fwied u fil-kliewi spiss ikunu oghla mill-koncentrazzjonijiet tal-plażma korrispondenti. It-trimethoprim x'aktarx jiġi metabolizzat fil-fwied, u prinċipalment jiġi eliminat fl-awrina. Ir-rata ta' eliminazzjoni tat-trimethoprim hija ġeneralment aktar mgħaġġla minn dik tas-sulfadiazina fl-ispeċijiet kollha.

Proprjetajiet ambjentali

It-trimethoprim huwa persistenti fil-ħamrija.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1. Lista ta' ingredjenti

Makrogol 200

Idrossidu ta' sodju (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma ppurifikat

6.2. Inkompatibilitajiet maġġuri

Fin-nuqqas ta' studji dwar kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: sentejn.
Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mal-prodott: uża immedjament.
Ħajja fuq l-ixkaffa wara d-dilwizzjoni fl-ilma tax-xorb skont l-istruzzjonijiet: 24 siegħa.
Ħajja fuq l-ixkaffa wara d-dilwizzjoni fil-ħalib skont l-istruzzjonijiet: sagħtejn.

6.4. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Ahżen f' post xott.
Ipproteġi mid-dawl.

6.5. In-natura u l-għamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Fliexken tal-polietilene jew kontenituri magħluqin b'tapp tal-plastik bil-kamin.

Daqsijiet tal-pakketti:

Kaxxa tal-kartun li fiha fliexkun wieħed ta' 100 ml, 250 ml, 500 ml jew 1 l.
Kontenitur ta' 2 l, 5 l, 10 l.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

6.6. Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal iehor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma giex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

VIRBAC
1ère Avenue - 2 065 m - LID
06516 Carros
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(IJIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Għandha timentela fuq livell nazzjonali.

ANNEX III

TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kaxxa tal-kartun u flixxun ta' 100 ml, 250 ml, 500 ml jew 1 l

Kontenitur ta' 2 l, 5 l, 10 l

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

<isem ivvintat>83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml soluzzjoni għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

Kull mL fih:
83.35 mg ta' sulfadiazina
16.65 mg ta' trimetoprim

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib.

4. DAQS TAL-PAKKETT

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

5. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Għoġġiela pre-ruminanti, ħrief pre-ruminanti, ħnieżer, fniek u tigieg.

6. INDIKAZZJONI (JIET)

7. METODU U MOD (I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

Għoġġiela
Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Hrief

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Hnieżer

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Fniek

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Tiġieġ

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Bajd: Mhux għall-użu f' għasafar li jipproduċu jew li huma maħsuba biex jipproduċu bajd għall-konsum mill-bniedem

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

10. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

Ladarba jinfetaħ uża fil-pront.

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

Aħżen f' post xott.

Ipproteġi mid-dawl.

12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GħAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: aqra l-fuljett ta' tagħrif.

13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANNIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Għall-kura tal-annimali biss. Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

VIRBAC

1ère Avenue - 2 065 m - LID

06516 Carros
Franza

16. NUMRU (I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ghandha timtela fuq livell nazzjonali.

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott {numru}

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:

< L-isem ivvintat > 83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml solution for use in drinking water/milk

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUG TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u l-manifattur responsabbli għall-ħrug tal-lott:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

France

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

< L-isem ivvintat > 83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml soluzzjoni għall-użu fl-ilma tax-xorb/halib

Sulfadiazina

Trimethoprim

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA

Kull mL fih:

Sustanzi attivi:

Sulfadiazina 83.35 mg

Trimethoprim 16.65 mg

Soluzzjoni isfar ċar, kemxejn viskuż.

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Għoġġiela u hrief pre-ruminanti

Kura u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* jew *Mannheimia haemolytica* u infezzjonijiet ikkawżati minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazina.

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Ħnieżer

Kura u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* jew *Actinobacillus pleuropneumoniae*, u infezzjonijiet ikkawżati minn *Streptococcus suis* jew *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazina.

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Fniek

Kura u metafilassi ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida*, u kollibaċillożi kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazina.

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Tigieg

Kura u metaflassi ta' kollibaçilloži kkawżata minn *Escherichia coli* suxxettibbli għal trimethoprim u sulfadiazina.

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tigi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

5. KONTRAIKAZZJONIJIET

Tużax f'kazijiet ta' sensitività għall-ingredjenti attivi jew għal xi wieħed mill-eċċipjenti.
Tużax f'annimali li jbatu minn mard serju fil-fwied jew fil-kliewi, fl-oligurja jew fl-anurja.

6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

Gie rrapportat tnaqqis fil-konsum tal-ilma f'kazijiet rari hafna fit-tigieg.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ġew deskritti fil-letteratura.

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni hafna (aktar minn wieħed f' 10 annimali li juru effett(i) mhux mixtieq(a))
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 100 animal ikkurat)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 1,000 animal ikkurat)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 10,000 animal ikkurat)
- rari hafna (inqas minn animal wieħed f' 10,000 animal ikkurat, inklużi rapporti iżolati).

Jekk tinnota xi effetti serji anke dawk mhux imsemmija f' dan il-fuljett, jew taħseb li l-medicina ma hadmitx, jekk joghgbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPEĊI LI GHALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Għoġġiela pre-ruminanti, ħrief pre-ruminanti, ħnieżer, fniek u tigieg.

8. DOŻA GHAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Il-metodu ta' amministrazzjoni:

Għall-użu orali fl-ilma tax-xorb/sostitut tal-ħalib.

Ammont li għandu jiġi amministrat:

Għoġġiela u ħrief pre-ruminanti

12.5 mg ta' sulfadiazina u 2.5 mg ta' trimetoprim għal kull kg ta' piż tal-ġisem (li jikkorrispondi għal 1.5 ml ta' soluzzjoni għal kull 10 kg ta' piż tal-ġisem), kull 12-il siegħa għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi, li għandu jithallat mas-sostitut tal-ħalib (meta jizdied l-ilma).

Ħnieżer u fniek

25 mg ta' sulfadiazina u 5 mg ta' trimetoprim għal kull kg ta' piż ħaj kull jum (li jikkorrispondi għal 3 ml ta' soluzzjoni għal kull 10 kg ta' piż ħaj kull jum kontinwu), għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi, li għandu jiġi dilwit mal-ilma tax-xorb.

Tigieg

25 mg ta' sulfadiazina u 5 mg ta' trimetoprim għal kull kg ta' piż ħaj kull jum (li jikkorrispondi għal 0.3 ml ta' soluzzjoni għal kull kg ta' piż ħaj kull jum b' mod kontinwu), għal 4 sa 7 ijiem konsekuttivi, li għandu jiġi dilwit mal-ilma tax-xorb.

Gwida ghat-thejjija ta' soluzzjonijiet ta' prodotti:

Sabiex jiġi żgurat id-dożaġġ korrett, il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat b'mod preċiż kemm jista' jkun sabiex jiġi evitat nuqqas ta' dożaġġ. Il-konsum ta' ilma medikat jiddependi mill-kundizzjoni fiżjoloġika u klinika tal-annimali. Sabiex jinkiseb id-dożaġġ korrett, il-konċentrazzjoni ta' sulfadiazina u trimetoprim għandha tiġi aġġustata skont dan.

Id-dożaġġ tal-prodott li għandu jiġi inkorporat għandu jiġi stabbilit skont il-formula li ġejja:

$$\frac{\text{Doża (mg prodott għal kull kg ta' piż tal-ġisem kull jum)} \times \text{Piż medju tal-ġisem (kg) ta' annimali li għandhom jiġu kkurati}}{\text{Konsum medju ta' ilma kuljum (litru) għal kull annimal kull jum}} = \text{___ mg prodott għal kull litru ta' ilma tax-xorb/halib}$$

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

L-ilma tax-xorb medikat għandu jkun l-uniku sors ta' ilma tax-xorb għat-tul tat-trattament.

Kwalunkwe ilma tax-xorb medikat li ma jiġix ikkunsmat fi żmien 24 siegħa għandu jintrema.

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Għoġġiela:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Hrief:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Hnieżer:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Fniek:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Tiġieġ:

Laħam u ġewwieni: 12-il jum.

Bajd: Mhux għall-użu f'għasafar li jipproduċu jew li huma maħsuba biex jipproduċu bajd għall-konsum mill-bniedem.

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Aħżen f'post xott.

Ipproteġi mid-dawl.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq it-tikketta wara JISKADI. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Iż-żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ il-kontenitur għall-ewwel darba: uża immedjatament.

Iż-żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit mal-ilma tax-xorb skont kif rakkomandat: 24 siegħa.

Iż-żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit mal-halib skont kif rakkomandat: Sagħtejn.

12. TWISSIJET SPEĊJALI

Twissijiet speċjali għal kull speċi għal xiex huwa indikat:

Annimali morda severament jista' jkollhom inqas aptit u konsum tal-ilma. Jekk ikun meħtieġ, il-koncentrazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ilma tax-xorb għandha tiġi aġġustata biex jiġi żgurat li d-doża rakkomandata tkun qed tiġi kkunsmata.

Ħnieżer, għoġġiela pre-ruminanti, ħrief pre-ruminanti u fniek: It-teħid ta' medikazzjoni mill-annimali jista' jinbidel bhala konsegwenza ta' mard. F'każ ta' teħid insuffiċjenti tal-ilma, l-annimali għandhom jiġu kkurati b'mod parenterali minflok bl-użu ta' prodott injettabbli xieraq preskritt mill-veterinarju.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

Minhabba l-varjabbiltà probabbli (hin, ġeografika) fis-suxxettibbiltà tal-batterji għas-sulfonamidi potenzjati, l-okkorrenza tar-reżistenza tal-batterji tista' tvarja minn pajjiż għal ieħor u anki minn azjenda agrikola għal oħra, u għalhekk huwa rakkomandat kampjunar batterjoloġiku u ttestjar tas-suxxettibbiltà. Huwa partikolarment importanti għall-infezzjonijiet *tal-E. coli* fejn jiġu osservati perċentwali għolja ta' reżistenza (ara t-taqsim 5.1).

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà ta' batterji iżolati mill-annimal. Jekk mhux possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika lokali (reġjonali, fil-livell tar-razzett) dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira.

L-użu tal-prodott li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor (KPQ) jista' jżid il-prevalenza tal-batterji reżistenti għas-sulfadiazina u għat-trimetoprim u jista' jnaqqas ukoll l-effettività ta' kombinazzjonijiet ta' trimetoprim ma' sulfonamidi oħra minhabba l-potenzjal ta' reżistenza inkroċjata.

Il-politiki antimikrobjali uffiċjali, nazzjonali u reġjonali għandhom jitqiesu meta jintuża l-prodott.

Sabiex jiġi evitat id-deterjorament tal-kliewi minhabba l-kristallurja waqt il-kura, għandu jiġi żgurat li l-annimal jirċievi ammont suffiċjenti ta' ilma tax-xorb.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali:

Dan il-prodott fih is-sulfadiazina, it-trimetoprim u l-makrogol, li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi f'xi persuni. L-ipersensittività għas-sulfonamidi tista' twassal għal reazzjonijiet inkroċjati ma' antibijotiċi oħra. Reazzjonijiet allergiċi għal dawn is-sustanzi jistgħu kultant ikunu serji.

Persuni b'sensittività eċċessiva magħrufa (allergija) għal sulfonamidi, trimetoprim jew makrogol għandhom jevitaw kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju.

Dan il-prodott mediċinali veterinarju jista' jikkawża irritazzjoni tal-ġilda jew tal-għajnejn. Matul it-thejjija u l-ġhoti tal-ilma tax-xorb medikat, għandu jiġi evitat il-kuntatt tal-ġilda u tal-għajnejn. Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali meta jiġi mmaniġġjat il-prodott mediċinali veterinarju, li jikkonsisti minn ingwanti li ma jgħaddix ilma minnhom u nuċċalijiet tas-sikurezza. F'każ ta' kuntatt aċċidentali mal-għajnejn jew mal-ġilda, aħsel iż-żona affettwata b'ħafna ilma, u jekk isehh raxx tal-ġilda, fittex parir mediku minnufih u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Aħsel idejk wara l-użu.

Dan il-prodott mediċinali veterinarju jista' jkun ta' ħsara jekk jinbela'. F'każ ta' ingestjoni aċċidentali, fittex parir mediku minnufih u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Tqala, treddiġh u żmien il-bidien:

L-istudji tal-laboratorju fil-firien u l-fniek urew evidenza ta' effetti teratoġeniċi u fetotossiċi.

Tużax waqt it-tqala u t-treddiġh, jew fi żmien il-bidien.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni:

Tużax flimkien ma' koċcidijostati jew prodotti mediċinali veterinarji li fihom is-sulfonamidi.

Tassoċjax ma' PABA (aċidu para-amminobenżojku).

Is-sulfonamidi jsaħhu l-azzjoni antikoagulanti.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emergenza, antidoti):

Doża eċċessiva ta' sulfonamidi tikkawża tossiċità renali. F'dan il-każ, l-amministrazzjoni tal-prodott għandha titwaqqaf.

Inkompatibilitajiet:

Fin-nuqqas ta' studji dwar kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GħAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Staqs lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

<JJ/XX/SSSS>

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

15. TAGHRIF IEHOR

Daqsijiet tal-pakketti:

Kaxxa tal-kartun li fiha flixxun wieħed ta' 100 ml, 250 ml, 500 ml jew 1 l.

Kontenitur ta' 2 l, 5 l, 10 l.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.