

## **Aneks I**

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy  
weterynaryjnego produktu leczniczego, gatunków zwierząt,  
dróg podania, podmiotu odpowiedzialnego posiadającego  
pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach  
członkowskich**

<b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Gatunki zwierząt</b>	<b>Droga podania</b>
Francja	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprym Sulfadiazyna	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Roztwór doustny	Bydło (cielęta), owce (jagnięta), świnie, króliki, drób (kury, indyki, kaczki)	Podanie doustne
Grecja	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetoprym Sulfadiazyna	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Roztwór doustny	Brojlery	Podanie doustne
Luksemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprym Sulfadiazyna	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Roztwór doustny	Bydło (cielęta), owce (jagnięta), świnie, króliki, drób (kury, indyki, kaczki)	Podanie doustne
Portugalia	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	Trimetoprym Sulfadiazyna	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Roztwór doustny	Brojlery	Podanie doustne

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej**

# Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Adjusol tmp sulfa liquide i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

## 1. Wprowadzenie

Produkt Adjusol tmp sulfa liquide i nazwy produktów związanych (nazywany dalej Adjuselem) to roztwór przeznaczony do stosowania w wodzie pitnej / mleku, zawierający jako substancje czynne 83,35 mg/ml sulfadiazyny oraz 16,65 mg/ml trimetoprymu. Ten weterynaryjny produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w przypadku zakażeń bakteriami wrażliwymi na skojarzenie sulfadiazyny i trimetoprymu.

W dniu 8 lipca 2019 r. Komisja Europejska przesłała do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) / Europejskiej Agencji Leków powiadomienie dotyczące arbitrażu na mocy art. 34 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE w sprawie produktu Adjusol tmp sulfa liquide i nazw produktów związanych. Komisja Europejska odniosła się do tej kwestii z powodu rozbieżnych decyzji krajowych podjętych przez państwa członkowskie, co doprowadziło do rozbieżności w drukach informacyjnych dotyczących produktu Adjusol tmp sulfa liquide i nazw produktów związanych.

Główne obszary rozbieżności w istniejących drukach informacyjnych dotyczą gatunków docelowych, wskazań i dawkowania.

## 2. Omówienie dostępnych danych

Na poparcie proponowanych wskazań w przypadku gatunków docelowych (patrz niżej) podmiot odpowiedzialny (MAH) przedstawił łączny zbiór danych dotyczących wrażliwości uzyskanych z badań *in vitro*, danych o farmakokinetyce, sposób modelowania farmakokinetyki/farmakodynamiki (PK/PD) i przygotowane na podstawie literatury naukowej uzasadnienie zawierające dane o skuteczności proponowanego preparatu o stałej dawce substancji czynnych i innych skojarzeń trimetoprymu i sulfonamidów.

Przegląd literaturowy przedstawiono w celu określenia bakterii, na które preparat złożony ma działać u każdego gatunku, ale uznano go za niewystarczający na poparcie jakiegokolwiek wskazania.

Z dokumentacji produktu Adjusol, a także z literatury naukowej można uzyskać zaledwie ograniczone dane kliniczne na temat skuteczności skojarzenia. Badania były zwykle prowadzone dawno, z małą liczebnością próby, z zastosowaniem dawek innych niż proponowane, w innych podkategoriach zwierząt, a droga podania nie zawsze odpowiadała podawaniu z wodą pitną. W przypadku niektórych badań stosowano sulfonamidy inne niż sulfadiazyna. Dlatego CVMP uznał przedłożoną literaturę nie za kluczową, ale jedynie za wspierającą proponowane wskazania.

Ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych MAH przedstawił model PK/PD uzasadniający wskazania i schematy dawkowania u wszystkich gatunków docelowych.

MAH przedstawił też i podsumował kilka odniesień literaturowych, aby opisać kinetykę związków u wszystkich docelowych gatunków zwierząt. Taki przegląd miał charakter wyczerpujący i został odpowiednio przytoczony w celach informacyjnych w punkcie 5.2 „Szczegółowe dane farmaceutyczne” w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

Działanie bakteriostatyczne sulfonamidów i trimetoprymu stosowanych w monoterapii oraz działanie bakteriobójcze skojarzenia tych substancji były szeroko omawiane w literaturze naukowej. Związki te wywierają działanie synergistyczne na wrażliwe bakterie.

Klasyczny szlak działania przeciwdrobnoustrojowego, do którego klasyfikują się sulfonamidy i trimetoprym, to aktywność zależna od czasu (zabijanie niezależne od dawki), w przypadku której  $T > MIC$  (minimalne stężenie hamujące) uznaje się za odpowiedni wskaźnik PK/PD (stężenie w osoczu w trakcie leczenia nie powinno być niższe od pewnej wartości skutecznego stężenia w osoczu). MAH nie przeprowadził oceny zgodnej z tym podejściem, a jako wskaźnik PK/PD wybrał AUC/MIC. Toutain *i wsp.* (2019)<sup>1</sup> wykazali, stosując półmechanistyczny model *in silico*, że AUC/MIC jest najodpowiedniejszą wartością wskaźnikową w przypadkach, gdy końcowy okres półtrwania jest względnie długi w porównaniu z odstępem pomiędzy kolejnym dawkowaniem. Choć CVMP uznał to podejście za dopuszczalne, stwierdził też, że istotne będzie zvalidowanie AUC/MIC jako wskaźnika skuteczności, co pozwoli uniknąć zwiększenia ryzyka promowania oporności drobnoustrojów w przypadku, w którym istotną wartością będzie  $T > MIC$ . Ponadto wiadome jest, że trzy wskaźniki PK/PD ( $T > MIC$ ; AUC/MIC i  $C_{max}/MIC$ ) wykazują pewną skorelowaną liniowość (Greko *i wsp.*, 2003)<sup>2</sup>. Z tego powodu CVMP preferowałby analizę PK/PD na podstawie wskaźników  $T > MIC$  oraz AUC/MIC.

W odniesieniu do podejścia wybranego przez MAH oszacowano, że przełomowa wartość wskaźnika PK/PD (AUC/MIC), wskazująca na uzyskanie działania bakteriobójczego, przekracza 25 godzin, zgodnie z doniesieniami opublikowanymi przez Chenga *i wsp.* (2009)<sup>3</sup>. Wartość taką uzyskano w konkretnej populacji ludzkiej (mieszkańców Tajlandii) na podstawie własnych badań zależności czasu od zabijania (prowadzonych na izolatach *Burkholderia pseudomallei*), w związku z czym CVMP nie uznał jej za wartość uniwersalną. Choć zwykle akceptuje się to, że prawdopodobne działanie bakteriobójcze uzyskuje się przy wartościach zbliżonych do 100, to w świetle tej procedury arbitrażowej na mocy art. 34 CVMP zaakceptował docelową wartość parametru PD zaproponowaną przez MAH.

Ponadto MAH dokonał licznych ekstrapolacji w modelu PK/PD, np. przyjmując liniowy charakter parametrów PK, niską zmienność stężeń i podobieństwo postaci farmaceutycznych. W kontekście tej procedury, prowadzonej na mocy art. 34, po uwzględnieniu faktu, że przeciwdrobnoustrojowy preparat złożony był stosowany od dziesięcioleci, i mając na uwadze to, że odniesienia literaturowe na temat podania w wodzie pitnej są skąpe, a dokonanie porównania jest trudne, w ogólności CVMP skłaniał się ku przyjęciu takich ekstrapolacji.

Mając na względzie powyższe, CVMP zauważył, że struktura podejścia numerycznego (z bezpośrednią ekstrapolacją AUC w przypadku uzyskania danych do porównania dla innej dawki) oraz wzór były akceptowalne. Obliczenia numeryczne uznano za prawidłowe, a więc wartości przekraczające MIC, uzyskane przez MAH, mogły zostać zaakceptowane.

Należy wziąć pod uwagę to, że wartość MIC określa się dla każdej substancji czynnej, a w przypadku porównania z wartościami MIC można zastosować tylko jedną (graniczną) wartość (dla preparatu złożonego). Z tego powodu, po uwzględnieniu opisanych powyżej działań synergistycznych, do określenia przewidywanej skuteczności wykorzystano wartość graniczną MIC dla sulfonamidu.

### **Cieleta z nierozwiniętą funkcją przedłożądków**

Proponowane wskazanie: „Leczenie i metafilaktyka zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Pasteurella multocida* albo *Mannheimia haemolytica*, ostrego zapalenia jelit spowodowanego przez *Salmonella* spp. oraz ostrego zapalenia jelit i zapalenia stawów wywołanych przez *Escherichia coli* bądź posocznicy spowodowanej przez te same gatunki bakterii wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę”. Na poparcie tego wskazania MAH przedstawił dane na temat farmakokinetyki skojarzenia sulfadiazyny i

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.

trimetoprymu, uzasadnienie dotyczące PK/PD i odniesienia literaturowe dotyczące docelowych patogenów.

Na poparcie skuteczności preparatu złożonego wobec tych patogenów w praktyce klinicznej nie przedstawiono żadnych danych klinicznych. Przedstawiono odniesienia literaturowe, ale ze względu na różnice w zakresie substancji czynnych, dawek lub dróg podania uznano, że takie podsumowanie ma ograniczoną wartość.

W pracy przeglądowej Roussela *i wsp.* (1991)<sup>4</sup> znajduje się odniesienie do badania opisanego przez White'a *i wsp.* (1981)<sup>5</sup>, w ramach którego wywołaną eksperymentalnie salmonelozę u cieląt leczono trimetoprymem (4 mg/kg mc.) i sulfadiazyną (20 mg/kg mc.) podawanymi domięśniowo albo dożylnie. Taka postać użytkowa, droga podania i dawka różnią się jednak od tych parametrów dla produktu Adjusol.

Dane na temat wrażliwości uzyskane z programów monitorowania Vetpath IV (lata 2015 i 2016), Resapath (lata 2015–2018) i z literatury (od 1997 r. i z lat 2009–2012) są spójne. W przypadku *E. coli*, *Salmonella enterica* bez specjacji oraz *S. enterica Typhimurium* (n = 5) opisywano wrażliwość wynoszącą odpowiednio 70%, 92% i 100%. Ponadto dla *M. haemolytica* i *P. multocida* wyliczono wartości MIC<sub>90</sub> wynoszące odpowiednio 0,5 i 0,25 µg/ml.

Zgodnie z teoretyczną analizą PK/PD przeprowadzoną przez MAH (patrz ogólny komentarz powyżej) zalecane u bydła dawki, wynoszące 12,5 mg sulfadiazyny i 2,5 mg trimetoprymu na kg mc., podawane co 12 godzin przez 4–7 kolejnych dni, umożliwiają zwalczanie docelowych bakterii przy wartości MIC dla sulfadiazyny poniżej 4,9 µg/ml. Nie przedstawiono danych dotyczących trimetoprymu. Na podstawie dostępnych danych obliczono wartości graniczne dla: *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* i *E. coli*, wynoszące odpowiednio: 0,25, 0,5, 0,25 oraz 1 µg/ml.

Niemniej jednak, odnosząc się do *Salmonella*, uznano, że wskazanie i dawka, które nie zostały naukowo potwierdzone w przypadku preparatu z trimetoprymem i sulfadiazyną, podawanego z wodą pitną / mlekiem w przypadku zakażeń *Salmonella* u cieląt, mogą prowadzić do niepowodzenia leczenia i powstania utajonego nosicielstwa, co stanowi dodatkowe ryzyko dla zwierząt i zdrowia publicznego. Wskazanie do leczenia i metafilaktyki zakażeń *Salmonella* spp. u zwierząt jadalnych jest wątpliwe. Stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu klinicznej salmonelozy jest kontrowersyjne z dwóch głównych przyczyn. Pierwszą z nich stanowi fakt, że leczenie jest potencjalnie użyteczne wyłącznie we wczesnych stadiach zakażenia i tylko przy zastosowaniu środków przeciwdrobnoustrojowych, których parametry PK/PD wskazują na skuteczność takich środków. Drugą przyczyną jest ryzyko możliwości powstania „nosicielstwa” u zwierząt leczonych środkami przeciwdrobnoustrojowymi, a także zwiększenie oporności pałeczek *Salmonella*. Podobne wnioski wyciągnięto na temat antybiotykoterapii zakażeń niedurowymi pałeczkami *Salmonella* u ludzi — na podstawie kilku kontrolowanych przez placebo badań stwierdzono, że prawdopodobieństwo pasażu tego samego serotypu *Salmonella* po miesiącu od antybiotykoterapii było prawie dwukrotnie wyższe (RR 1,96, 95% CI 1,29–2,98; 112 uczestników, trzy badania), co było istotne statystycznie<sup>6</sup>. Ponadto zwierzęta będące nieklinicznymi nośnikami *Salmonella*, przedostające się do łańcucha pokarmowego, stanowią znaczny problem w kontekście zdrowia publicznego. Co więcej, jak zauważono w poradnictwie CVMP/CHMP na temat kategoryzacji antybiotyków (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)<sup>7</sup>, niedawne dowody wskazują na to, że w ogólności doustna antybiotykoterapia powoduje powstanie wyższej

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](#)

oporności drobnoustrojów niż antybiotyki podawane we wstrzyknięciach (Zhang *i wsp.*, 2013,<sup>8</sup> oraz Zhou *i wsp.*, 2020<sup>9</sup>).

Ponadto w przypadku *Salmonella* spp. powszechnie opisywano oporność na trimetoprym i sulfadiazynę (np. geny *sul1*, *sul2*, *dhfr1*) zależną od ruchomych elementów genetycznych, a także integronów oporności na wiele środków (Randall *i wsp.*, 2004)<sup>10</sup>. W związku z tym CVMP uznał, że wskazanie dotyczące *Salmonella* spp. nie zostało właściwie uzasadnione.

W odniesieniu do okresów karencji MAH nie przedłożył badań nad zanikaniem pozostałości produktu Adjusol u cieląt. W ramach uzasadnienia proponowanych okresów karencji dotyczących mięsa i podrobów pochodzących od cieląt MAH przedstawił publikacje dotyczące zanikania pozostałości sulfonamidów i trimetoprymu u tych gatunków docelowych.

Przedstawione dane uznano jednak za niewystarczające do określenia odpowiednich okresów karencji u cieląt. Mimo to należy zauważyć, że cielęta jako gatunki docelowe były dopuszczone jedynie w przypadku Francji i Luksemburga, z zachowaniem 12-dniowego okresu karencji dotyczącego mięsa i podrobów cielęcych, a więc nie podjęto decyzji na temat rozbieżności.

Mając na względzie założenia procedur arbitrażowych na mocy art. 34 oraz to, że MAH nie otrzymał żadnych zgłoszeń dotyczących naruszenia maksymalnego limitu pozostałości (MRL) produktu Adjusol, i w celu zachowania stałego dostępu do weterynaryjnych produktów leczniczych uznano, że utrzymanie obecnie dopuszczonego okresu karencji, o długości 12 dni w przypadku mięsa i podrobów cielęcych, dla produktu Adjusol podawanego w dawce 12,5 mg sulfadiazyny i 2,5 mg trimetoprymu na kg mc. co 12 godzin przez 4–7 kolejnych dni zagwarantuje odpowiednie bezpieczeństwo konsumentów.

#### **Jagnięta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków**

Nie przedstawiono żadnych danych na poparcie jakichkolwiek wskazań do stosowania u jagniąt. Niemniej jednak zgodnie z zasadami procedury na mocy art. 34 wskazanie może zostać utrzymane na podstawie dobrze ustalonego stosowania i przy braku przesłanek o ryzyku, jak np. nowych danych uzyskanych z monitorowania bezpieczeństwa leku, dotyczących podejrzanego braku oczekiwanej skuteczności. Stosowanie u jagniąt jako gatunku docelowego, z takim samym wskazaniem, co w przypadku cieląt, było dopuszczone we Francji od dziesięcioleci. Dlatego w przypadku jagniąt akceptowalną byłaby ekstrapolacja wskazań dotyczących cieląt.

W odniesieniu do okresów karencji MAH nie przedłożył badań nad zanikaniem pozostałości produktu Adjusol u jagniąt. W ramach uzasadnienia proponowanych okresów karencji dotyczących mięsa i podrobów pochodzących od jagniąt MAH przedstawił publikacje o zanikaniu pozostałości sulfonamidów i trimetoprymu u tych gatunków docelowych.

Przedstawione dane uznano jednak za niewystarczające do określenia odpowiednich okresów karencji u jagniąt. Na podstawie tych samych rozważań, co w przypadku cieląt, ustalono jednak, że utrzymanie obecnie dopuszczonego okresu karencji, o długości 12 dni w przypadku mięsa i podrobów jagnięcych, dla produktu Adjusol podawanego w dawce 12,5 mg sulfadiazyny i 2,5 mg trimetoprymu na kg mc. co 12 godzin przez 4–7 kolejnych dni zagwarantuje odpowiednie bezpieczeństwo konsumentów.

---

8 Zhang, L. *et al.* (2013) Antibiotic Administration Routes Significantly Influence the Levels of Antibiotic Resistance in Gut Microbiota. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(8): 3659–3666.

9 Zhou, Y. *et al.* (2020) Antibiotic Administration Routes and Oral Exposure to Antibiotic Resistant Bacteria as Key Drivers for Gut Microbiota Disruption and Resistome in Poultry. *Front Microbiol*; 11:1319.

10 Randall LP. *et al.* (2004). Antibiotic resistance genes, integrons and multiple antibiotic resistance in thirty-five serotypes of *Salmonella enterica* isolated from humans and animals in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53(2):208–216. DOI: 10.1093/jac/dkh070.

## Świnie

Proponowane wskazanie: „Leczenie i metafilaktyka poliartretyzmu wywołanego przez *Streptococcus suis*, zakażeń dróg oddechowych spowodowanych przez *Pasteurella multocida* lub *Actinobacillus pleuropneumoniae* oraz ostrego zakażenia jelit wywołanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę”. Na poparcie tego wskazania MAH przedstawił dane o farmakokinetyce skojarzenia sulfadiazyny i trimetoprymu, uzasadnienie dotyczące PK/PD i odniesienia literaturowe na temat docelowych patogenów.

Na poparcie skuteczności preparatu złożonego wobec tych patogenów w praktyce klinicznej nie przedstawiono żadnych danych klinicznych. Przedstawiono odniesienia literaturowe i choć przyjęto do wiadomości, że takie skojarzenie jest szeroko stosowane terapeutycznie w proponowanych wskazaniach, to ze względu na różnice w zakresie substancji czynnych, dawek lub dróg podania uznano, że takie podsumowanie ma ograniczoną wartość i może mieć jedynie charakter uzupełniający.

Zgodnie z analizą PK/PD przeprowadzoną przez MAH (patrz ogólny komentarz powyżej) zalecane u świń dawki, wynoszące 25 mg sulfadiazyny i 5 mg trimetoprymu na kg mc., podawane co 12 godzin przez 4–7 kolejnych dni, umożliwiają zwalczanie docelowych bakterii przy wartości MIC dla sulfadiazyny poniżej 4,6 µg/ml i wartości MIC dla trimetoprymu poniżej 0,18 µg/ml. Na podstawie dostępnych danych obliczono wartości graniczne dla *S. suis*, *P. multocida* i *E. coli*, wynoszące odpowiednio 4, 1 oraz 1 µg/ml. W przypadku *A. pleuropneumoniae* opisywano wartość MIC<sub>90</sub> wynoszącą 0,25 µg/ml.

Ponadto dane z programów Vetpath IV, Resapath i uzyskane z literatury wskazują na bardzo niską wrażliwość w przypadku *E. coli*, podczas gdy wrażliwość *P. multocida* oraz *S. suis* pozostaje wysoka. Z drugiej strony trimetoprym/sulfadiazynę klasyfikuje się jako środki przeciwdrobnoustrojowe kategorii D, a więc powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu, jeśli to tylko możliwe. Z kolei inne możliwości leczenia kolibakteriozy u świń obejmują stosowanie aminoglikozydów (kategoria C), chinolonów (kategoria B) oraz kolistyny (kategoria A). W związku z powyższym CVMP uznał za uzasadnione zaakceptowanie proponowanego wskazania (zwłaszcza że dotyczy ono konkretnie wrażliwej bakterii *E. coli*, a w punkcie 4.5 „Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania” ChPL zawarto zapis, że w przypadku *E. coli* szczególnie istotne jest pobieranie próbek do badań bakteriologicznych i badania wrażliwości ze względu na możliwość powstawania oporności), a więc utrzymał możliwość stosowania trimetoprymu/sulfadiazyny jako leczenia pierwszego rzutu kolibakteriozy w obszarach/gospodarstwach, w których pozwala na to profil wrażliwości *E. coli*.

W odniesieniu do okresów karencji MAH nie przedłożył badań nad zanikaniem pozostałości produktu Adjusol u świń. W ramach uzasadnienia proponowanych okresów karencji dotyczących mięsa i podrobów pochodzących od świń MAH przedstawił publikacje o zanikaniu pozostałości sulfonamidów i trimetoprymu u tych gatunków docelowych.

Przedstawione dane uznano jednak za niewystarczające do określenia odpowiednich okresów karencji u świń. Na podstawie tych samych rozważań, co w przypadku cieląt, ustalono jednak, że utrzymanie obecnie dopuszczonego okresu karencji, o długości 12 dni w przypadku mięsa i podrobów pochodzących od świń, dla produktu Adjusol podawanego w dawce 25 mg sulfadiazyny i 5 mg trimetoprymu na kg mc. co 12 godzin przez 4–7 kolejnych dni zagwarantuje odpowiednie bezpieczeństwo konsumentów.

## Króliki

Proponowane wskazanie: „Leczenie i metafilaktyka zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Pasteurella multocida* oraz ostrego zakażenia jelit spowodowanego przez *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę. Leczenie zapalenia sutka lub choroby skóry wywołanych przez *Staphylococcus aureus* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę”. Na poparcie tego wskazania MAH



przedstawił dane o farmakokinetyce skojarzenia sulfadiazyny i trimetoprymu, uzasadnienie dotyczące PK/PD i odniesienia literaturowe na temat docelowych patogenów.

Na poparcie skuteczności preparatu złożonego wobec tych patogenów w praktyce klinicznej nie przedstawiono żadnych danych klinicznych ani odniesień literaturowych.

Zgodnie z analizą PK/PD przeprowadzoną przez MAH (patrz ogólny komentarz powyżej) ustalono, że podejrzewana wartość graniczna przekracza 1,8, jednak nie podano wartości granicznych ani odniesień dla różnych patogenów, więc wyciągnięcie wniosków nie jest możliwe.

Dane z programu Resapath (z lat 2015–2018) wykazują bardzo stabilną i wysoką wrażliwość *P. multocida* na preparat złożony (przekraczającą 91%).

W przypadku *E. coli* w 2018 r. zgłaszano bardzo niską wrażliwość, wynoszącą 34%. Niemniej jednak trimetoprym/sulfadiazynę klasyfikuje się jako środki przeciwdrobnoustrojowe kategorii D, a więc powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu, jeśli to tylko możliwe. Z kolei inne możliwości leczenia kolibakteriozy u królików obejmują stosowanie aminoglikozydów (kategoria C), chinolonów (kategoria B) oraz kolistyny (kategoria A). Na takiej podstawie CVMP uznał za uzasadnione zaakceptowanie proponowanego wskazania (zwłaszcza że dotyczy ono konkretnie wrażliwej bakterii *E. coli*, a w punkcie 4.5 „Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania” ChPL zawarto zapis, że w przypadku *E. coli* szczególnie istotne jest pobieranie próbek do badań bakteriologicznych i badania wrażliwości ze względu na możliwość powstawania oporności), a więc utrzymał możliwość stosowania trimetoprymu/sulfadiazyny jako leczenia pierwszego rzutu kolibakteriozy w obszarach/gospodarstwach, w których pozwala na to profil wrażliwości *E. coli*.

W przypadku *S. aureus* występuje poprawiająca się wrażliwość: od 50% w 2010 r. do 72% w 2018 r. Jednakże proponowana przez MAH możliwość leczenia zakażeń *S. aureus* nie została uznana za akceptowalną, ponieważ postać produktu (produkt przeznaczony do mieszania z wodą pitną) umożliwia jedynie leczenie i metafilaktykę zwierząt gospodarskich, zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi wykazania skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających środki przeciwdrobnoustrojowe (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)<sup>11</sup>.

Pomimo braku danych uzasadniających skuteczność produktu w przypadku proponowanych wskazań CVMP uznał, że w kontekście art. 34 wskazanie może zostać utrzymane na podstawie dobrze ustalonego stosowania i przy braku przesłanek o ryzyku, jak np. nowych danych wynikających z monitorowania bezpieczeństwa leku, dotyczących podejrzewanego braku oczekiwanej skuteczności. Stosowanie u królików jako gatunku docelowego było dopuszczone we Francji od dziesięcioleci w leczeniu zakażeń bakteriami wrażliwymi na trimetoprym i sulfadiazynę, a w celu zachowania dostępności produktu Adjusol do stosowania w leczeniu istotnych chorób u gatunków małych zwierząt uznano, że na podstawie danych o wrażliwości można zaakceptować wskazanie do stosowania u królików z ograniczeniem do zakażeń wywołanych przez *P. multocida* i *E. coli*.

W odniesieniu do okresów karencji MAH nie przedłożył badań nad zanikaniem pozostałości produktu Adjusol u królików. W ramach uzasadnienia proponowanych okresów karencji dotyczących mięsa i podrobów pochodzących od królików MAH przedstawił publikacje o zanikaniu pozostałości sulfonamidów i trimetoprymu u tych gatunków docelowych.

Przedstawione dane uznano jednak za niewystarczające do określenia odpowiednich okresów karencji u królików. Na podstawie tych samych rozważań, co w przypadku cieląt, ustalono jednak, że utrzymanie obecnie dopuszczonego okresu karencji, o długości 12 dni w przypadku mięsa i podrobów pochodzących od królików, dla produktu Adjusol podawanego w dawce 25 mg sulfadiazyny i 5 mg

---

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

trimetoprymu na kg mc. co 12 godzin przez 4–7 kolejnych dni zagwarantuje odpowiednie bezpieczeństwo konsumentów.

## Kury

Proponowane wskazanie: „Leczenie i metafilaktyka zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Pasteurella multocida*, zakaźnej koryzy spowodowanej przez *Avibacterium paragallinarum* oraz zakażeń dróg oddechowych wywoływanych przez *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę. Leczenie zapalenia stawów lub posocznicy spowodowanych przez *Staphylococcus aureus* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę”. Na poparcie tego wskazania MAH przedstawił dane o farmakokinetyce skojarzenia sulfadiazyny i trimetoprymu, uzasadnienie dotyczące PK/PD i odniesienia literaturowe na temat docelowych patogenów.

Zgodnie z analizą PK/PD przeprowadzoną przez MAH (patrz ogólny komentarz powyżej) zalecane u kur dawki, wynoszące 25 mg sulfadiazyny i 5 mg trimetoprymu na kg mc., podawane przez 4–7 kolejnych dni, umożliwiają zwalczanie docelowych bakterii przy wartości MIC dla sulfadiazyny  $\leq 1,8 \mu\text{g/ml}$  i wartości MIC dla trimetoprymu  $\leq 0,04 \mu\text{g/ml}$ .

W przypadku *E. coli* wyliczona wartość graniczna wynosi  $1 \mu\text{g/ml}$ . Ostatnio *E. coli* wykazuje raczej dobrą wrażliwość (80%) na preparat złożony; wrażliwość jest stabilna w czasie.

W przypadku *Staphylococcus aureus* skuteczność terapeutyczna sulfadiazyny i trimetoprymu była badana w eksperymentalnym modelu zapalenia stawów indukowanego u brojlerów przez Mosleha *i wsp.* (2016)<sup>12</sup>; wykazano, że preparat o stałej dawce podawany przez 5 dni w nieco niższej dawce jest skuteczny w leczeniu zakażenia *S. aureus*. Ponadto zgodnie z danymi uzyskanymi dzięki programowi Resapath *S. aureus* jest i pozostaje wyjątkowo wrażliwy na preparat złożony. Jednakże proponowana przez MAH możliwość leczenia zakażeń *S. aureus* nie została uznana za akceptowalną, ponieważ postać produktu (produkt przeznaczony do mieszania z wodą pitną) umożliwia jedynie leczenie i metafilaktykę zwierząt gospodarskich, zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi wykazania skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających środki przeciwdrobnoustrojowe (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)<sup>11</sup>.

Na poparcie wskazania dotyczącego *A. paragallinarum* przedłożono wyłącznie jedno odniesienie literaturowe ze Stanów Zjednoczonych (Crispo *i wsp.*, 2019)<sup>13</sup> i nie przedstawiono żadnych innych danych, w tym danych na temat wrażliwości pochodzących z programu Resapath. Informacje takie uznano za niewystarczające do zaakceptowania wskazania.

W odniesieniu do *Pasteurella multocida* przedstawiono informacje dotyczące klinicznego badania polowego przeprowadzonego przez White'a *i wsp.* (1983)<sup>14</sup>, które uwzględniono w początkowej dokumentacji dotyczącej udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ale uznano, że badanie to ma ograniczoną wartość. Żadne z przedstawionych odniesień literaturowych nie uzasadniało stosowania u kur skojarzenia sulfadiazyny i trimetoprymu w proponowanej dawce. MAH nie przedstawił danych na temat wrażliwości. Dlatego uznano, że dane na poparcie wskazania są niewystarczające.

W odniesieniu do okresu karencji MAH przedstawił dane z własnego badania nad zanikaniem pozostałości u brojlerów, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi OECD-GLP, ale przed finalnym określeniem wartości MRL dla trimetoprymu. Brojlery leczono produktem Adjusol tmp sulfa liquide w

---

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.

wodzie pitnej dostępnej *ad libitum* przez 5 dni, przy średniej rzeczywistej dawce wynoszącej 43,9 ±12,0 mg/kg mc. na dobę sulfadiazyny i 8,6 ±2,3 mg/kg mc. na dobę trimetoprymu.

Liczbę badanych zwierząt (35) i moment poboru próbek uznano za pozwalające na ocenę danych. Stwierdzono, że przyjmowana dawka odpowiadała normalnemu sposobowi podawania produktu i była zgodna ze schematem dawkowania mającym zastosowanie w Grecji i Portugalii.

W przypadku sulfadiazyny i skóry można zastosować metody statystyczne, prowadzące do okresu karencji o długości 9 dni, aczkolwiek bez spełnienia kryterium liniowości. W przypadku pozostałych tkanek nie można zastosować metod statystycznych, ponieważ większość stężeń w momencie uboju osiągała wartość poniżej granicy oznaczalności (LoQ) w różnych tkankach różnych badanych zwierząt. Dlatego do wyliczenia okresu karencji należy wykorzystać metodę alternatywną. W tym przypadku w dniu 10. stężenia wszystkich pozostałości we wszystkich tkankach osiągają poziom poniżej wartości MRL dla sulfadiazyny, a po uwzględnieniu granicy bezpieczeństwa wynoszącej 20% za adekwatny w przypadku sulfadiazyny można uznać okres karencji o długości 12 dni.

W przypadku trimetoprymu, jako że LoQ dla tej substancji jest równy wartości MRL (50 µg/kg), nie można określić zachowywania się pozostałości trimetoprymu, a więc nie można ustalić okresu karencji.

Stwierdzono występowanie poważnego ograniczenia w zakresie informacji o stabilności składników czynnych po zamrożeniu. Nie przedstawiono informacji o stabilności trimetoprymu w tkankach po zamrożeniu. Wydaje się, że sulfadiazyna nie zachowuje stabilności w zamrożonej tkance nerek (i rzeczywiście, stężenia pozostałości mają wartość poniżej LoQ nawet bezpośrednio po zakończeniu leczenia). MAH nie dostarczył wyjaśnień w zakresie tej obserwacji. Na podstawie wspomnianego badania nie można zatem ustalić zanikania pozostałości sulfadiazyny w nerkach. Nie przedstawiono też informacji o zastosowanym okresie przechowywania próbek tkanek do oznaczania pozostałości w temperaturze -20°C. Ze względu na takie ograniczenia na podstawie przedstawionego badania nad zanikaniem pozostałości nie można wyciągnąć wniosków.

Dodatkowo MAH przedstawił dokumentację uzupełniającą na temat zanikania pozostałości sulfonamidów i trimetoprymu u tych gatunków docelowych. Dokumentacja składała się z różnych zacytowanych informacji o pozostałościach ze sprawozdania podsumowującego na temat trimetoprymu<sup>15</sup> oraz z odniesień literaturowych dotyczących pozostałości sulfonamidów i trimetoprymu.

Takie dane, rozpatrywane indywidualnie, uznano za niewystarczające do ustalenia odpowiedniego okresu karencji w przypadku kur. Po uwzględnieniu całości przedstawionych danych, a także kontekstu procedury arbitrażowej na mocy art. 34 ustalono jednak, że utrzymanie obecnie dopuszczonego okresu karencji, o długości 12 dni w przypadku mięsa i podrobów pochodzących od kur, dla produktu Adjusol podawanego w dawce 25 mg sulfadiazyny i 5 mg trimetoprymu na kg mc. przez 4–7 kolejnych dni zagwarantuje odpowiednie bezpieczeństwo konsumentów.

### **3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

#### **Wprowadzenie**

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka prowadzono w kontekście art. 34 dyrektywy 2001/82/WE i z uwzględnieniem ujednoczenia na obszarze UE warunków udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego Adjusol tmp sulfa liquide i nazw produktów związanych. Procedura prowadzi do pełnego ujednoczenia druków informacyjnych. Ocena ta jest skoncentrowana na kwestiach związanych z ujednoczeniem, które mogą zmienić stosunek korzyści do ryzyka.

---

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

Produkt Adjusol to roztwór przeznaczony do stosowania w wodzie pitnej / mleku, zawierający jako substancje czynne 83,35 mg/ml sulfadiazyny oraz 16,65 mg/ml trimetoprymu. Ten weterynaryjny produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w przypadku zakażeń bakteriami wrażliwymi na skojarzenie sulfadiazyny i trimetoprymu.

### **Ocena korzyści**

Na podstawie przedłożonych danych podtrzymane mogą być następujące wskazania do stosowania produktu Adjusol:

Cielęta i jagnięta z nierozwiniętą funkcją przedżołądków:

Leczenie i metafilaktyka zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Pasteurella multocida* lub *Mannheimia haemolytica* oraz zakażeń spowodowanych przez *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

Świnie:

Leczenie i metafilaktyka zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Pasteurella multocida* lub *Actinobacillus pleuropneumoniae* oraz zakażeń spowodowanych przez *Streptococcus suis* lub *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

Króliki:

Leczenie i metafilaktyka zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Pasteurella multocida* oraz kolibacilozy spowodowanej przez *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

Kury:

Leczenie i metafilaktyka kolibacilozy wywołanej przez *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprym i sulfadiazynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie drobiu.

Na poparcie takich wskazań podmiot odpowiedzialny przedstawił łączny zbiór danych dotyczących wrażliwości pochodzących z badań *in vitro*, danych o farmakokinetyce, sposób modelowania PK/PD i przygotowane na podstawie literatury naukowej uzasadnienie zawierające dane o skuteczności proponowanego preparatu o stałej dawce substancji czynnych i innych skojarzeń trimetoprymu i sulfonamidów.

W przypadku każdego docelowego gatunku bakterii uzasadniono objęty pozwoleniem schemat dawkowania, posługując się kombinacją podejścia PK/PD, aktualnych wartości MIC (jeśli były dostępne) i danych dotyczących zgłaszanej skuteczności, opublikowanych w literaturze i uzasadniających proponowany schemat dawkowania.

### **Ocena ryzyka**

Biorąc pod uwagę to, że schematy dawkowania nie zostały zwiększone, a wskazań nie rozszerzono w odniesieniu do tych już zatwierdzonych, w ocenie bezpieczeństwa stosowania u docelowych gatunków zwierząt, zagrożenia dla środowiska i bezpieczeństwa użytkowników nie wykazano nowych problemów.

Ujednolicone ostrzeżenia i środki ostrożności zaproponowane w drukach informacyjnych uznaje się za odpowiednie do zapewnienia bezpieczeństwa stosowania produktu u docelowych zwierząt i przez użytkowników. Do druków informacyjnych dodano informację, że trimetoprym utrzymuje się w glebie.

Udostępniono wyniki jednego badania nad zanikaniem pozostałości u kur, które nie pozwoliło wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących wiarygodności danych i ich walidacji, a przez to na temat jego wyniku. MAH przedłożył też liczne odniesienia literaturowe na uzasadnienie proponowanych okresów karencji u wszystkich gatunków docelowych. Na podstawie oceny ogółu dostępnych informacji uznano, że utrzymanie obecnie ustalonych okresów karencji u wszystkich gatunków docelowych jest bezpieczne dla konsumentów.

MAH przedstawił bieżące informacje na temat oporności na skojarzenie trimetoprymu i sulfonamidów. W drukach informacyjnych zawarto ostrzeżenia dotyczące stosowania u zwierząt, uwzględniające aktualne zalecenia dotyczące rozważnego i racjonalnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych. Informacje o właściwościach farmakodynamicznych zaktualizowano o obserwowane odsetki wrażliwości *E. coli* u każdego z docelowych gatunków zwierząt.

### **Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko**

Ujednolicone druki informacyjne dotyczące produktu Adjusol zawierają informacje niezbędne do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu u docelowych gatunków zwierząt.

W przypadku produktu Adjusol uwzględniono ostrzeżenia dotyczące rozważnego i racjonalnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych, zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi ChPL dla środków przeciwdrobnoustrojowych (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>16</sup>.

Użytkownikom zaleca się stosowanie odpowiednich środków ostrożności podczas pracy z produktem w celu uniknięcia narażenia.

Po ocenie dostępnych danych o zanikaniu pozostałości, mając na względzie bezpieczeństwo konsumentów, zweryfikowano okresy karencji.

### **Ocena i ustalenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka**

Zaakceptowano stosowanie produktu Adjusol w wymienionych powyżej wskazaniach u cieląt i jagniąt z nierozwiniętą funkcją przedżołądków, świń, królików i kur. Sytuację związaną z opornością docelowych patogenów uznaje się za korzystną.

Istnieją skąpe informacje o poważnych działaniach niepożądanych — z wyjątkiem zwierząt z ciężkimi postaciami chorób wątroby lub nerek, skąpomoczem lub bezmoczem.

Ryzyko dla użytkowników uznano za niskie, a informacje odpowiednie dla zapewnienia bezpieczeństwa użytkowników umieszczono w drukach informacyjnych.

Ustalono zadowalające okresy karencji, pozwalające zagwarantować bezpieczeństwo konsumentów.

Po rozpatrzeniu podstaw dla procedury arbitrażowej oraz danych przedłożonych przez MAH CVMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu pozostaje dodatni pod warunkiem uwzględnienia zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

## **Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej**

Mając na uwadze, co następuje:

- CVMP uznał, że zakres niniejszej procedury arbitrażowej dotyczył ujednolicenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej;

---

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

- CVMP dokonał przeglądu charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne i uwzględnił całość przekazanych danych;

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu Adjusol tmp sulfa liquide i nazw produktów związanych wymienionych w Aneksie I, dla których charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjne przedstawiono w Aneksie III.

## **Aneks III**

### **Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna**

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

(nazwa własna produktu leczniczego weterynaryjnego) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztwór do podania w wodzie do picia/mleku

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

### Substancje czynne:

Sulfadiazyna 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do podania w wodzie do picia/mleku.

Jasnożółty roztwór, lekko lepki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Docelowe gatunki zwierząt

Cielęta nieprzeżuujące, jagnięta nieprzeżuujące, świnie, króliki i kury.

### 4.2. Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

#### Nieprzeżuujące cielęta i jagnięta

Leczenie i metafilaktyka zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* lub *Mannheimia haemolytica* oraz zakażeń wywołanych przez wrażliwe na trimetoprim i sulfadiazynę bakterie

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

#### Świnie

Leczenie i metafilaktyka zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* lub *Actinobacillus pleuropneumoniae* oraz zakażeń wywołanych przez wrażliwe na trimetoprim i sulfadiazynę bakterie *Streptococcus suis* lub *Escherichia coli*.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

#### Króliki

Leczenie i metafilaktyka zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* oraz kolibakteriozy wywołanej przez wrażliwe na trimetoprim i sulfadiazynę bakterie *Escherichia coli*.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

#### Kury

Leczenie i metafilaktyka kolibakteriozy wywołanej przez wrażliwe na trimetoprim i sulfadiazynę bakterie *Escherichia coli*.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancje czynne lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z ciężkimi chorobami wątroby lub nerek, ze skąpomoczem lub bezmoczem.

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt**

Ciężko chore zwierzęta mogą mieć mniejszy apetyt i mniejsze pragnienie. Aby mieć pewność, że zwierzę przyjmuje zalecaną dawkę produktu leczniczego weterynaryjnego, należy w razie potrzeby dostosować jego stężenie w wodzie do picia.

Świnie, cielęta nieprzeżuujące, jagnięta nieprzeżuujące i króliki: wynikające z choroby mniejsze pragnienie może wpływać na rzeczywistą wysokość dawki produktu leczniczego weterynaryjnego przyjmowaną przez zwierzęta. W przypadku pobierania przez zwierzęta niewystarczającej ilości wody należy je poddać leczeniu pozajelitowemu z wykorzystaniem odpowiedniego produktu do wstrzykiwań przepisane przez lekarza weterynarii.

#### **4.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Ze względu na prawdopodobieństwo zmiany (czasowe, geograficzne) wrażliwości bakterii na sulfonamidy potencjalizowane, oporność bakterii może się różnić w poszczególnych krajach, a nawet w poszczególnych gospodarstwach, dlatego też zaleca się pobieranie materiału do badań bakteriologicznych w celu oznaczenia lekowrażliwości. Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do zakażeń wywołanych przez bakterie *E. coli*, w przypadku których obserwuje się wysokie odsetki występowania szczepów opornych (zob. punkt 5.1).

Stosowanie produktu powinno opierać się na badaniu lekowrażliwości bakterii wyizolowanych od chorego zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) informacjach epidemiologicznych o lekowrażliwości bakterii docelowych.

Stosowanie produktu niezgodnie z zaleceniami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego (chplw) może zwiększyć częstość występowania bakterii opornych na sulfadiazynę i trimetoprim, a także zmniejszyć skuteczność łączenia trimetoprimu z innymi sulfonamidami ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy postępować zgodnie z oficjalną polityką krajową i regionalną w zakresie stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Aby podczas leczenia uniknąć pogorszenia stanu nerek z powodu krystalurii, należy zapewnić zwierzęciu odpowiednią ilość wody do picia.

##### Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Produkt zawiera sulfadiazynę, trimetoprim i makrogol, które u niektórych osób mogą wywoływać reakcje alergiczne. Nadwrażliwość na sulfonamidy może prowadzić do krzyżowych reakcji alergicznych z innymi antybiotykami. W niektórych przypadkach reakcje alergiczne na te substancje mogą być poważne.

Osoby ze stwierdzoną nadwrażliwością (alergią) na sulfonamidy, trimetoprim lub makrogol powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym.

Ten produkt leczniczy weterynaryjny może powodować podrażnienia skóry lub oczu. Podczas przygotowywania i podawania wody do picia zawierającej produkt leczniczy weterynaryjny należy unikać

kontakty ze skórą i oczami. Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się nieprzepuszczalne rękawice i okulary ochronne. Po przypadkowym kontakcie z oczami lub skórą należy przemyć miejsce kontaktu dużą ilością wody, a w przypadku wystąpienia wysypki skórnej należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Po użyciu należy umyć ręce.

Połyknięcie tego produktu leczniczego weterynaryjnego może mieć szkodliwe skutki. Po przypadkowym połyknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

#### **4.6. Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)**

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano zmniejszone pobieranie wody u kur.

Reakcje nadwrażliwości zostały opisane w literaturze.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (więcej niż 1 na 10000 zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

#### **4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności**

Badania laboratoryjne wykazały u szczurów i królików działanie teratogenne i toksyczne dla płodu.

Nie stosować w okresie ciąży i laktacji ani w okresie nieśności.

#### **4.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji**

Nie podawać jednocześnie z kokcydiostatykami lub produktami leczniczymi weterynaryjnymi zawierającymi sulfonamidy.

Nie łączyć z PABA (kwasem para-aminobenzoowym).

Sulfonamidy potęgują działanie antykoagulantów.

#### **4.9. Dawkowanie i droga(i) podawania**

##### Droga podania:

Podanie doustne w wodzie do picia/preparacie mlekozastępczym.

##### Dawkowanie:

##### Nieprzeżuujące cielęta i jagnięta

12,5 mg sulfadiazyny i 2,5 mg trimetoprimu na kilogram masy ciała (co odpowiada 1,5 ml roztworu na 10 kg masy ciała), co 12 godzin przez 4-7 kolejnych dni. Dawkę należy wymieszać z preparatem mlekozastępczym (w momencie dodawania wody).

##### Świnie i króliki

25 mg sulfadiazyny i 5 mg trimetoprimu na kilogram masy ciała na dobę (co odpowiada 3 ml roztworu na 10 kg masy ciała na dobę przy podawaniu w trybie ciągłym), przez 4-7 kolejnych dni. Dawkę należy rozcieńczyć w wodzie do picia.

### Kury

25 mg sulfadiazyny i 5 mg trimetoprimu na kilogram masy ciała na dobę (co odpowiada 0,3 ml roztworu na kilogram masy ciała na dobę przy podawaniu w trybie ciągłym), przez 4-7 kolejnych dni. Dawkę należy rozcieńczyć w wodzie do picia.

### Wskazówki dotyczące przygotowywania roztworów zawierających produkt leczniczy weterynaryjny:

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy możliwie najdokładniej określić masę ciała, aby nie podać zbyt niskiej dawki produktu. Ilość pobieranej wody zawierającej produkt leczniczy weterynaryjny zależy od stanu fizjologicznego i klinicznego zwierząt. W celu prawidłowego dawkowania należy odpowiednio dostosować stężenie sulfadiazyny i trimetoprimu.

Właściwą dawkę produktu, którą należy dodać do wody/mleka, należy obliczyć według poniższego wzoru:

$$\frac{\text{Dawka (mg produktu na kg masy ciała na dobę)} \times \text{średnia masa ciała (w kg) leczonych zwierząt}}{\text{średnie dzienne spożycie wody (w litrach) na zwierzę}} = \text{mg produktu na litr wody do picia/mleka}$$

Woda do picia zawierająca produkt leczniczy weterynaryjny powinna być jedynym źródłem wody do picia podczas trwania leczenia.

Wodę do picia zawierającą produkt leczniczy weterynaryjny, która nie została spożyta w ciągu 24 godzin, należy usunąć.

### **4.10. Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne**

Przedawkowanie sulfonamidów powoduje nefrotoksyczność. W takim przypadku należy przerwać podawanie produktu.

### **4.11. Okres(y) karencji**

Cielęta:

Tkanki jadalne: 12 dni.

Jagnięta:

Tkanki jadalne: 12 dni.

Świnie:

Tkanki jadalne: 12 dni.

Króliki:

Tkanki jadalne: 12 dni.

Kury:

Tkanki jadalne: 12 dni.

Jaja: Nie stosować u ptaków produkujących lub mających w przyszłości produkować jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego.

Kod ATC vet: QJ01EW10.

## 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Trimetoprim i sulfadiazyna wykazują szerokie spektrum działania wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, w tym *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* i *E. coli* w warunkach *in vitro*. Sulfonamidy blokują przemianę kwasu paraaminobenzoowego w kwas dihydrofoliowy, a ich działanie jest bakteriostatyczne.

Trimetoprim jest inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego biorącej udział w przemianie kwasu dihydrofoliowego w kwas tetrahydrofoliowy.

Trimetoprim w połączeniu z sulfonamidami wykazuje działanie bakteriobójcze. Sulfonamidy i trimetoprim powodują zatem sekwencyjną blokadę dwóch enzymów, które odgrywają ważną rolę w metabolizmie komórek bakteryjnych. Ich działanie jest synergistyczne i zależne od czasu.

Oporność bakterii na trimetoprim i sulfonamidy może być uwarunkowana 5 głównymi mechanizmami, do których należą: (1) zmiany w przepuszczalności błony komórkowej i/lub pompach efflux, (2) naturalna niewrażliwość enzymów docelowych, (3) zmiany w enzymach docelowych, (4) mutacje lub rekombinacje enzymów docelowych oraz (5) oporność nabyta przez odporne na lek enzymy docelowe.

Poniżej przedstawiono podsumowanie dostępnych danych dotyczących wrażliwości bakterii *E. coli*. Dane te pochodzą z programu Vetpath IV (lata 2015 i 2016) oraz ze sprawozdania dotyczącego programu Resapath z 2019 roku.

Opublikowane dane dotyczące wrażliwości wykazały wysoki poziom oporności wśród bakterii *E. coli* wyizolowanych od świń (39% szczepów zostało sklasyfikowane jako wrażliwe w danych VetPath IV, n=333, i 51% w danych Resapath, n=1834).

W przypadku cieląt, dane VetPath IV (n=230) wykazały wrażliwość na poziomie 70%, podczas gdy w programie Resapath odsetek szczepów wrażliwych u cieląt nieprzeżuujących (n=4148) i jagniąt nieprzeżuujących (n=334) wynosił odpowiednio 60% i 61%. Obserwacja ta została już wyjaśniona istnieniem odpornej populacji uwidocznionej w rozkładzie dwumodalnym.

Dla bakterii *E. coli* wyizolowanych od królików, zgodnie z danymi pochodzącymi z programu Resapath, odsetek szczepów wrażliwych wynosił tylko 34% (n=227).

W przypadku kur i indyków dane z programu VetPath IV (n=65) wykazały wrażliwość bakterii *E. coli* na poziomie 83%.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne sulfadiazyny i trimetoprimu są zależne od docelowego gatunku zwierząt. Przy podawaniu ciągłym w wodzie do picia stężenia stacjonarne osiąga się w ciągu około 2 dni.

Ogólnie rzecz biorąc, podawana doustnie sulfadiazyna charakteryzuje się prawie całkowitym i szybkim wchłanianiem, bardzo trwałymi poziomami w osoczu i biodostępnością wynoszącą od 80 do 90%, z wyjątkiem królików (29%). Stopień wiązania sulfadiazyny z białkami osocza waha się od 28 do 80% w zależności od gatunku (28% u świń, 49% u cieląt, 80% u kur). U wszystkich gatunków sulfadiazyna charakteryzuje się rozległą dystrybucją w większości tkanek i narządów. Sulfadiazyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie z moczem.

Trimetoprim jest szybko i dobrze wchłaniany po podaniu doustnym, a jego biodostępność wynosi od 80 do 90%. Około 30% do 60% trimetoprimu wiąże się z białkami osocza, przy czym wartości procentowe różnią się w zależności od gatunku (49% u świń, 57% i cieląt, 77% u kur), u wszystkich gatunków trimetoprim wykazuje rozległą dystrybucję w większości tkanek i narządów. Stężenia w tkankach, zwłaszcza w płucach, wątrobie i nerkach, są często wyższe niż odpowiednie stężenia w osoczu.

Trimetoprim jest w większości metabolizowany w wątrobie i wydalany głównie z moczem. U wszystkich gatunków tempo eliminacji trimetoprimu jest na ogół szybsze niż tempo eliminacji sulfadiazyny.

#### **Wpływ na środowisko**

Trimetoprim jest substancją trwałą w glebie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Makrogol 200  
Wodorotlenek sodu (w celu regulacji pH)  
Woda oczyszczona

### **6.2. Główne niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

### **6.3. Okres ważności**

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.  
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.  
Okres ważności po rozcieńczeniu w wodzie do picia zgodnie z instrukcją: 24 godziny.  
Okres ważności po rozcieńczeniu w mleku zgodnie z instrukcją: 2 godziny.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w suchym miejscu.  
Chronić przed światłem.

### **6.5. Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego**

Butelki lub pojemniki wykonane z polietylenu zamknięte plastikową nasadką gwintowaną.

Wielkości opakowań:

Tekturowe pudełko zawierające jedną butelkę o objętości 100 ml, 250 ml, 500 ml lub 1 l.  
Pojemnik o objętości 2 l, 5 l, 10 l.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów**

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

## **7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

VIRBAC  
1ère Avenue - 2065 m - LID  
06516 Carros

Francja

**8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.*

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

*Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.*

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU  
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

*Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.*

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM I OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM**

Pudełko tekturowe i butelka o objętości 100 ml, 250 ml, 500 ml lub 1 l

Pojemnik o objętości 2 l, 5 l, 10 l

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

<nazwa własna> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztwór do podania w wodzie do picia/mleku

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każdy ml zawiera:  
83,35 mg sulfadiazyny  
16,65 mg trimetoprimu

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do podania w wodzie do picia/mleku.

**4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA**

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

**5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT**

Cielęta nieprzeżuujące, jagnięta nieprzeżuujące, świnie, króliki i kury.

**6. WSKAZANIA LECZNICZE**

**7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA**

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

**8. OKRES(-Y) KARENCJI**

Cieleta:  
Tkanki jadalne: 12 dni.

Jagnięta:

Tkanki jadalne: 12 dni.

Świnie

Tkanki jadalne: 12 dni.

Króliki

Tkanki jadalne: 12 dni.

Kury

Tkanki jadalne: 12 dni.

Jaja: Nie stosować u ptaków produkujących lub mających w przyszłości produkować jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

**9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE**

**10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII**

Termin ważności (EXP): – *dla pudełka tekturowego*

EXP: – *dla butelki*

Zawartość otwartego opakowania zużyć natychmiast.

**11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w suchym miejscu.

Chronić przed światłem.

**12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE**

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

**13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY**

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

**14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.*

**17. NUMER SERII**

Nr serii (Lot): *dla pudełka tekturowego*  
Lot: *dla butelki*

## **B. ULOTKA INFORMACYJNA**

## ULOTKA INFORMACYJNA:

<nazwa własna> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztwór do podania w wodzie do picia/mleku

### 1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francja

### 2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<nazwa własna> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztwór do podania w wodzie do picia/mleku

Sulfadiazyna

Trimetoprim

### 3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każdy ml zawiera:

#### Substancje czynne:

Sulfadiazyna 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Jasnożółty roztwór, lekko lepki.

### 4. WSKAZANIA LECZNICZE

#### Nieprzeżuujące cielęta i jagnięta

Leczenie i metafilaktyka zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* lub *Mannheimia haemolytica* oraz zakażeń wywołanych przez wrażliwe na trimetoprim i sulfadiazynę bakterie *Escherichia coli*.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

#### Świnie

Leczenie i metafilaktyka zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* lub *Actinobacillus pleuropneumoniae* oraz zakażeń wywołanych przez wrażliwe na trimetoprim i sulfadiazynę bakterie *Streptococcus suis* lub *Escherichia coli*.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

#### Króliki

Leczenie i metafilaktyka zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* oraz kolibakteriozy wywołanej przez wrażliwe na trimetoprim i sulfadiazynę bakterie *Escherichia coli*.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

## Kury

Leczenie i metafilaktyka kolibakteriozy wywołanej przez wrażliwe na trimetoprim i sulfadiazynę bakterie *Escherichia coli*.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

## **5. PRZECIWWSKAZANIA**

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancje czynne lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z ciężkimi chorobami wątroby lub nerek, ze skąpomoczem lub bezmoczem.

## **6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano zmniejszone pobieranie wody u kur.

Reakcje nadwrażliwości zostały opisane w literaturze.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (więcej niż 1 na 10000 zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

## **7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT**

Cielęta nieprzeżuujące, jagnięta nieprzeżuujące, świnie, króliki i kury.

## **8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA**

### Droga podania:

Podanie doustne w wodzie do picia/preparacie mlekozastępczym.

### Dawkowanie:

#### Nieprzeżuujące cielęta i jagnięta

12,5 mg sulfadiazyny i 2,5 mg trimetoprimu na kilogram masy ciała (co odpowiada 1,5 ml roztworu na 10 kg masy ciała), co 12 godzin przez 4-7 kolejnych dni. Dawkę należy wymieszać z preparatem mlekozastępczym (w momencie dodawania wody).

#### Świnie, króliki

25 mg sulfadiazyny i 5 mg trimetoprimu na kilogram masy ciała na dobę (co odpowiada 3 ml roztworu na 10 kg masy ciała na dobę przy podaniu w trybie ciągłym) 4-7 kolejnych dni. Dawkę należy rozcieńczyć w wodzie do picia.

### Kury

25 mg sulfadiazyny i 5 mg trimetoprimu na kilogram masy ciała na dobę (co odpowiada 0,3 ml roztworu na kilogram masy ciała na dobę przy podaniu w trybie ciągłym), przez 4-7 kolejnych dni. Dawkę należy

rozcieńczyć w wodzie do picia.

Wskazówki dotyczące przygotowywania roztworów zawierających produkt leczniczy weterynaryjny:

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy możliwie najdokładniej określić masę ciała, aby nie podać zbyt niskiej dawki produktu. Ilość pobieranej wody zawierającej produkt leczniczy weterynaryjny zależy od stanu fizjologicznego i klinicznego zwierząt. W celu prawidłowego dawkowania należy odpowiednio dostosować stężenie sulfadiazyny i trimetoprimu.

Właściwą dawkę produktu, którą należy dodać do wody/mleka, należy obliczyć według poniższego wzoru:

$$\frac{\text{Dawka (mg produktu na kg masy ciała na dobę)} \times \text{średnia masa ciała (w kg) leczonych zwierząt}}{\text{średnie dzienne spożycie wody (w litrach) na zwierzę}} = \text{___ mg produktu na litr wody do picia/mleka}$$

## **9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA**

Woda do picia zawierająca produkt leczniczy weterynaryjny powinna być jedynym źródłem wody do picia podczas trwania leczenia.

Wodę do picia zawierającą produkt leczniczy weterynaryjny, która nie została spożyta w ciągu 24 godzin, należy usunąć.

## **10. OKRES(-Y) KARENCJI**

### Ciełeta

Tkanki jadalne: 12 dni.

### Jagnięta

Tkanki jadalne: 12 dni.

### Świnie

Tkanki jadalne: 12 dni.

### Króliki

Tkanki jadalne: 12 dni.

### Kury

Tkanki jadalne: 12 dni.

Jaja: Nie stosować u ptaków produkujących lub mających w przyszłości produkować jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

## **11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w suchym miejscu.

Chronić przed światłem.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.



Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: zużyć natychmiast.  
Okres ważności po rozcieńczeniu w wodzie do picia zgodnie z instrukcją: 24 godziny.  
Okres ważności po rozcieńczeniu w mleku zgodnie z instrukcją: 2 godziny.

## **12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA**

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

Ciężko chore zwierzęta mogą mieć mniejszy apetyt i mniejsze pragnienie. Aby mieć pewność, że zwierzę przyjmuje zalecaną dawkę produktu leczniczego weterynaryjnego, należy w razie potrzeby dostosować jego stężenie w wodzie do picia.

Świnie, cielęta nieprzeżuujące, jagnięta nieprzeżuujące, króliki: wynikające z choroby mniejsze pragnienie może wpływać na rzeczywistą dawkę produktu leczniczego weterynaryjnego przyjmowaną przez zwierzęta. W przypadku pobierania przez zwierzęta niewystarczającej ilości wody należy je poddać leczeniu pozajelitowemu z wykorzystaniem odpowiedniego produktu do wstrzykiwań przepisanego przez lekarza weterynarii.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Ze względu na prawdopodobieństwo zmiany (czasowe, geograficzne) wrażliwości bakterii na sulfonamidy potencjalizowane, oporność bakterii może się różnić w poszczególnych krajach, a nawet w poszczególnych gospodarstwach, dlatego też zaleca się pobieranie materiału do badań bakteriologicznych w celu oznaczenia lekowrażliwości. Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do zakażeń wywołanych przez bakterie z rodzaju *E. coli*, w przypadku których obserwuje się wysokie odsetki występowania szczepów opornych (zob. punkt 5.1).

Stosowanie produktu powinno opierać się na badaniu lekowrażliwości bakterii wyizolowanych od chorego zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) informacjach epidemiologicznych o lekowrażliwości bakterii docelowych.

Stosowanie produktu niezgodnie z zaleceniami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego (chplw) może zwiększyć częstość występowania bakterii opornych na sulfadiazynę i trimetoprim, a także zmniejszyć skuteczność łączenia trimetoprimu z innymi sulfonamidami ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy postępować zgodnie z oficjalną polityką krajową i regionalną w zakresie stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Aby podczas leczenia uniknąć pogorszenia stanu nerek z powodu krystalurii, należy zapewnić zwierzęciu odpowiednią ilość wody do picia.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Ze względu na prawdopodobieństwo zmiany (czasowe, geograficzne) wrażliwości bakterii na sulfonamidy potencjalizowane, oporność bakterii może się różnić w poszczególnych krajach, a nawet w poszczególnych gospodarstwach, dlatego też zaleca się pobieranie materiału do badań bakteriologicznych w celu oznaczenia lekowrażliwości. Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do zakażeń wywołanych przez bakterie z rodzaju *E. coli*, w przypadku których obserwuje się wysokie odsetki występowania szczepów opornych (zob. punkt 5.1).

Stosowanie produktu powinno opierać się na badaniu lekowrażliwości bakterii wyizolowanych od chorego zwierzęcia. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie powinno być oparte na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) informacjach epidemiologicznych o lekowrażliwości bakterii docelowych.

Stosowanie produktu niezgodnie z zaleceniami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego (chplw) może zwiększyć częstość występowania bakterii opornych na sulfadiazynę i

trimetoprim, a także zmniejszyć skuteczność łączenia trimetoprimu z innymi sulfonamidami ze względu na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy postępować zgodnie z oficjalną polityką krajową i regionalną w zakresie stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Aby podczas leczenia uniknąć pogorszenia stanu nerek z powodu krystalurii, należy zapewnić zwierzęciu odpowiednią ilość wody do picia.

#### Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Produkt zawiera sulfadiazynę, trimetoprim i makrogol, które u niektórych osób mogą wywoływać reakcje alergiczne. Nadwrażliwość na sulfonamidy może prowadzić do krzyżowych reakcji alergicznych z innymi antybiotykami. W niektórych przypadkach reakcje alergiczne na te substancje mogą być poważne.

Osoby ze stwierdzoną nadwrażliwością (alergią) na sulfonamidy, trimetoprim lub makrogol powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym.

Ten produkt leczniczy weterynaryjny może powodować podrażnienia skóry lub oczu. Podczas przygotowywania i podawania wody do picia zawierającej produkt leczniczy weterynaryjny należy unikać kontaktu ze skórą i oczami. Podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy używać środków ochrony indywidualnej, na które składają się nieprzepuszczalne rękawice i okulary ochronne. Po przypadkowym kontakcie z oczami lub skórą należy przemyć miejsce kontaktu dużą ilością wody, a w przypadku wystąpienia wysypki skórnej należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Po użyciu należy umyć ręce.

Połknięcie tego produktu leczniczego weterynaryjnego może mieć szkodliwe skutki. Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

#### Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności:

Badania laboratoryjne wykazały u szczurów i królików działanie teratogenne i toksyczne dla płodu.

Nie stosować w okresie ciąży i laktacji ani w okresie nieśności.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji:

Nie podawać jednocześnie z kokcydiostatykami lub produktami leczniczymi weterynaryjnymi zawierającymi sulfonamidy.

Nie łączyć z PABA (kwasem para-aminobenzoowym).

Sulfonamidy potęgują działanie antykoagulantów.

#### Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

Przedawkowanie sulfonamidów powoduje nefrotoksyczność. W takim przypadku należy przerwać podawanie produktu.

#### Niezgodności farmaceutyczne:

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

**13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE**

O sposoby usunięcia bezużytecznych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pozwolą one na lepszą ochronę środowiska.

**14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI**

<DD/MM/RRRR>

*Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.*

**15. INNE INFORMACJE**

**Wielkości opakowań:**

Pudełko tekturowe zawierające jedną butelkę o objętości 100 ml, 250 ml, 500 ml lub 1 l.

Pojemnik o objętości 2 l, 5 l, 10 l.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.