

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania, držiteľia rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Francúzsko	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	trimetoprim sulfadiazín	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	perorálny roztok	hovädzí dobytok (teľatá), ovce (jahňatá), ošípané, králiky, hydina (kurčatá, morky, kačice)	perorálne použitie
Grécko	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	trimetoprim sulfadiazín	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	perorálny roztok	brojlery	perorálne použitie
Luxembursko	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	trimetoprim sulfadiazín	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	perorálny roztok	hovädzí dobytok (teľatá), ovce (jahňatá), ošípané, králiky, hydina (kurčatá, morky, kačice)	perorálne použitie
Portugalsko	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDO, solução oral para administração na água de bebida para frangos de carne	trimetoprim sulfadiazín	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	perorálny roztok	brojlery	perorálne použitie

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomnej informácii pre používateľov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Adjusol tmp sulfa liquide a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

1. Úvod

Adjusol tmp sulfa liquid a súvisiace názvy (ďalej len „Adjusol“) je roztok na užívanie v pitnej vode/mlieku, ktorý ako účinné látky obsahuje 83,35 mg/ml sulfadiazínu a 16,65 mg/ml trimetoprimu. Tento veterinárny liek sa indikuje v prípade infekcií spôsobených baktériami citlivými na kombináciu sulfadiazín/trimetoprim.

Dňa 8. júla 2019 Európska komisia zaslala výboru CVMP/Európskej agentúre pre lieky oznámenie o predložení podnetu podľa článku 34 ods. 1 smernice 2001/82/ES pre liek Adjusol tmp sulfa liquide a jeho súvisiace názvy. Európska komisia postúpila túto vec z dôvodu rozdielnych vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov EÚ, čo viedlo k nezhodám v informáciách o lieku Adjusol tmp sulfa liquide a jeho súvisiacich názvoch.

Hlavné oblasti nezhôd v existujúcich informáciách o lieku sa týkajú cieľových druhov, indikácií a dávkovania.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Na podporu navrhovaných indikácií v prípade cieľových druhov (pozri nižšie) držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol kombináciu údajov o citlivosti *in vitro*, farmakokinetických údajov, prístupu farmakokinetického/farmakodynamického modelovania a odôvodnení z vedeckej literatúry vrátane údajov o účinnosti s navrhovanou viazanou kombináciou alebo s inými kombináciami spájajúcimi trimetoprim a sulfonamid.

Prehľad literatúry bol predložený s cieľom určiť príslušné baktérie, ktoré sa majú liečiť touto kombináciou pre každý druh, ale nepovažoval sa za dostatočný na podporu akejkoľvek indikácie.

Z dokumentácie o lieku Adjusol ani z vedeckej literatúry nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje o účinnosti danej kombinácie. Štúdie boli zväčša staré, s malou veľkosťou vzorky, s použitím odlišných dávok, než ktoré sa navrhujú, s odlišnými podkategóriami zvierat a cesta podania nebola vždy prostredníctvom pitnej vody. V niektorých štúdiách sa použili iné sulfonamidy ako sulfadiazín. Preto výbor CVMP nepovažoval poskytnutú literatúru za smerodajnú, ale za podpornú pre navrhované indikácie.

Bez spoľahlivých klinických údajov držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil farmakokinetický/farmakodynamický model, aby odôvodnil indikácie a dávkovacie schémy pre všetky cieľové druhy.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol a zhrnul niekoľko bibliografických odkazov s cieľom opísať kinetické správanie zlúčenín v prípade všetkých cieľových druhov zvierat. Preskúmanie je rozsiahle, úplné a dobre zavedené v rámci informácií v oddiele 5.2 „Farmakokinetické informácie“ súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC).

Vo vedeckej literatúre je dobre opísané, že sulfonamidy a trimetoprim pôsobia ako bakteriostatiká, keď sa každá látka používa jednotlivo, pričom majú baktericídny účinok, keď sa použijú v kombinácii. Tieto zlúčeniny majú synergický účinok proti citlivým baktériám.

Klasickým vzorcom antimikrobiálnej aktivity, v ktorom sú klasifikované sulfonamidy a trimetoprim, je časovo závislá aktivita (zabíjanie nezávislé od koncentrácie), v prípade ktorej sa $T > MIC$ (minimálna inhibičná koncentrácia) považuje za primeraný farmakokinetický/farmakodynamický index

(koncentrácia v plazme by sa počas priebehu liečby nemala znížiť pod určitú účinnú koncentráciu v plazme). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nevykonal posúdenie zvažujúce tento prístup a namiesto toho vybral ako farmakokinetický/farmakodynamický index AUC/MIC. V štúdií Toutain *et al.* (2019)¹ sa pomocou polomechanického modelu *in silico* preukázalo, že AUC/MIC je najvhodnejším indexom, keď je konečný polčas premeny relatívne dlhý, pokiaľ ide o dávkový interval. Hoci tento prístup výbor CVMP považoval za prijateľný, takisto sa považovalo za potrebné potvrdiť AUC/MIC ako index účinnosti s cieľom zabezpečiť, aby sa nezvýšilo riziko podpory antimikrobiálnej rezistencie, keď je príslušným ukazovateľom $T > MIC$. Okrem toho sa preukázalo, že tri farmakokinetické/farmakodynamické indexy ($T > MIC$; AUC/MIC a C_{max}/MIC) vykazujú určitú spoločnú linearitu (Greko *et al.*, 2003)². Z týchto dôvodov by výbor CVMP uprednostnil farmakokinetickú/farmakodynamickú analýzu na základe $T > MIC$ aj AUC/MIC.

Pokiaľ ide o prístup vybraný držiteľom povolenia na uvedenie na trh, hraničná hodnota farmakokinetického/farmakodynamického indexu (AUC/MIC) na dosiahnutie baktericídneho účinku bola odhadnutá na viac než 25 hodín, na základe publikácie Cheng *et al.*, (2009)³. Táto hodnota bola získaná v rámci konkrétnej populácie ľudí (Thajčania), na základe vlastných štúdií týkajúcich sa času zabitia (uskutočnených s izolátmi *Burkholderia pseudomallei*), a preto ju výbor CVMP neuznal za všeobecnú hodnotu. Hoci sa zvyčajne akceptuje dosiahnutie pravdepodobného baktericídneho účinku s hodnotami okolo 100, v rámci tohto podnetu podľa článku 34 výbor CVMP akceptoval farmakodynamickú cieľovú hodnotu, ako ju navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Okrem toho držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil niekoľko extrapolácií vo farmakokinetickom/farmakodynamickom modeli, napr. so zreteľom na lineárne farmakokinetické správanie, nízku variabilitu v koncentráciách a podobnosť v liekových formách. V rámci tohto podnetu podľa článku 34 a vzhľadom na to, že táto antimikrobiálna kombinácia sa používa už niekoľko desaťročí a že existuje málo bibliografických odkazov s použitím pitnej vody a porovnávanie je zložité, výbor CVMP mohol prijať uvedené extrapolácie vo všeobecnosti.

Pri zohľadnení uvedených bodov výbor CVMP konštatoval, že štruktúra numerického prístupu (s priamou extrapoláciou AUC, keď boli údaje, ktoré sa majú porovnať, získané s odlišnou dávkou) a vzorec boli prijateľné. Numerické výpočty sa považovali za správne, a preto sa mohli hodnoty presahujúce MIC určenú držiteľom povolenia na uvedenie na trh prijať.

Malo by sa zohľadniť, že hodnota MIC sa získala pre každú účinnú látku a na porovnanie s hodnotami MIC možno použiť len jednu (medznú) hodnotu (hodnotu pre kombináciu). Z tohto dôvodu a vzhľadom na synergický účinok uvedený vyššie hraničná hodnota MIC použitá na stanovenie predpokladanej účinnosti bola hodnota pre sulfonamid.

Preruminantné teľatá

Navrhnutá indikácia bola: „Liečba a metafylaxia respiračných infekcií zapríčinených baktériami *Pasteurella multocida* alebo *Mannheimia haemolytica*, akútnej enteritídy spôsobenej baktériou *Salmonella* spp., akútnej enteritídy a artritídy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* alebo septikémie spôsobenej tými istými druhmi baktérií, ktoré sú citlivé na trimetoprim a sulfadiazín.“ Na jej podporu držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje o farmakokinetike kombinácií sulfadiazín/trimetoprim, farmakokinetické/farmakodynamické odôvodnenie a bibliografické preskúmanie cieľových patogénov.

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.

Na podporu účinnosti tejto kombinácie proti týmto patogénom v klinickej praxi neboli predložené žiadne klinické údaje. Hoci bolo predložené bibliografické preskúmanie, z dôvodu použitia rozdielnych účinných látok, dávok a/alebo ciest podania sa usúdilo, že tento súhrn mal obmedzenú hodnotu.

Referenciu poskytla štúdia Roussel *et al.* (1991)⁴. V tomto recenznom článku opísal White *et al.* (1981)⁵ štúdiu, v rámci ktorej bola experimentálne vyvolaná salmonelóza teliat liečená trimetoprimom (4 mg/kg) a sulfadiazínom (20 mg/kg) podávanými buď intramuskulárne, alebo intravenózne. Ide však o inú formuláciu oproti lieku Adjusol, inú cestu podania a inú dávku.

Údaje o citlivosti extrahované z monitorovacích programov Vetpath IV (roky 2015 a 2016), Resapath (od roku 2015 do roku 2018) a literatúry (z roku 1997 a od roku 2009 do roku 2012) sú navzájom konzistentné. V prípade *E. coli*, nešpecifikovanej *Salmonella enterica* a *S. enterica Typhimurium* (n = 5) bola zaznamenaná citlivosť na úrovni 70 %, 92 % a 100 % v uvedenom poradí. Okrem toho, pre *M. haemolytica* a *P. multocida* boli vypočítané hodnoty MIC₉₀ 0,5, resp. 0,25 µg/ml.

Podľa teoretickej farmakokinetickej/farmakodynamickkej analýzy, ktorú uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh (pozri všeobecné pripomienky), odporúčané dávky pre teľatá – 12,5 mg sulfadiazínu a 2,5 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní – umožňujú liečiť cieľové baktérie s hodnotou MIC pod 4,9 µg/ml pre sulfadiazín. Pre trimetoprim neboli poskytnuté žiadne údaje. Na základe dostupných údajov sa vypočítali medzné hodnoty 0,25 µg/ml pre *P. multocida*, 0,5 µg/ml pre *M. haemolytica*, 0,25 µg/ml pre *Salmonella* a 1 µg/ml pre *E. coli*.

Napriek tomu, pokiaľ ide o baktériu *Salmonella*, usúdilo sa, že táto indikácia a dávka, ktoré neboli vedecky odôvodnené na použitie formulácie trimetoprim/sulfadiazín v pitnej vode/mlieku pri infekciách spôsobených baktériou *Salmonella* v prípade teliat, môžu viesť k zlyhaniu liečby a latentným nosičom, ktoré predstavujú ďalšie riziko pre zdravie zvierat a verejné zdravie. Liečba a metafylaxia infekcií spôsobených baktériou *Salmonella* spp. v prípade zvierat určených na konzumáciu je sporná. Použitie antimikrobiálnych látok na liečbu klinickej salmonelózy je problematické z dvoch hlavných dôvodov. Po prvé liečba je len potenciálne užitočná v skorých štádiách infekcie a pri antimikrobiotiku s farmakokinetickými/farmakodynamickými vlastnosťami, ktoré môžu byť účinné. Po druhé antimikrobiálna liečba zahŕňa riziko/riziká zapríčinenia stavu „nosiča“ pri zvieratách, ako aj zvýšenia rezistentnosti baktérie *Salmonella*. Podobné závery boli vyvedené, pokiaľ ide o antibiotickú liečbu netyfoidnej baktérie *Salmonella* u ľudí, pričom sa na základe viacerých štúdií kontrolovaných placebom konštatovalo, že antibiotickou liečbou vyvolaná pasáž rovnakého sérovaru *Salmonella* mesiac po ukončení liečby bola takmer dvojnásobne pravdepodobnejšia (RR 1,96, 95 % CI 1,29 až 2,98; 112 účastníkov, tri skúšky), čo bolo štatisticky významné⁶. Zvieratá vstupujúce do potravinového reťazca, ktoré sú neklinickými nosičmi *Salmonella*, takisto predstavujú veľkú hrozbu pre verejné zdravie. Okrem toho, ako sa uviedlo v odporúčaní CVMP/CHMP týkajúcom sa kategorizácie antibiotík (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, z nedávnych dôkazov vyplýva, že perorálna antibiotická liečba spôsobuje väčšiu antimikrobiálnu rezistenciu než liečba antibiotikami podávanými injekčne (Zhang *et al.*, 2013⁸ a Zhou *et al.*, 2020⁹).

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

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

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

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

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

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

Rezistencia na trimetoprim a sulfadiazín je navyše dobre opísaná v prípade baktérie *Salmonella* spp. (napr. gény *sul1*, *sul2*, *dhfr1*), ktorá sa môže vyskytovať na mobilných genetických prvkoch, ako aj multirezistentných integronoch (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Preto výbor CVMP konštatoval, že indikáciu pre *Salmonella* spp. nemožno odôvodniť.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil štúdie deplécie rezíduí pri teľatách s liekom Adjusol. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na odôvodnenie navrhovanej ochrannej lehoty pre mäso a vnútornosti teliat publikácie o deplícii rezíduí sulfonamidu a trimetoprimu pri tomto cieľovom druhu.

Predložené informácie sa považovali za nedostatočné na stanovenie primeranej ochrannej lehoty pre teľatá. Treba však poznamenať, že teľatá boli povolené ako cieľový druh len vo Francúzsku a v Luxembursku s ochrannou lehotou 12 dní pre mäso a vnútornosti teliat, a preto neboli prijaté žiadne rozdielne rozhodnutia.

So zreteľom na rámec postupu pri predložení podnetu podľa článku 34, vzhľadom na to, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh nikdy nedostal správu o lieku Adjusol s podozrením na porušenie maximálnej hladiny rezíduí (MRL), a s cieľom zachovať nepretržitú dostupnosť veterinárnych liekov sa dospelo k záveru, že zachovanie v súčasnosti platnej ochrannej lehoty 12 dní pre mäso a vnútornosti teliat pre liek Adjusol, keď sa podáva v dávke 12,5 mg sulfadiazínu a 2,5 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní, zabezpečí primeranú bezpečnosť spotrebiteľov.

Preruminantné jahňatá

Na podporu akejkoľvek indikácie pri jahňatách neboli poskytnuté žiadne údaje. Napriek tomu možno v rámci podnetu podľa článku 34 ponechať indikáciu na základe osvedčeného použitia spolu s nedostatkom dôkazov na preukázanie rizika, ako sú nové farmakovigilančné informácie v súvislosti s údajnou nižšou účinnosťou, ako sa očakávalo. Jahňatá boli povolené ako cieľové druhy vo Francúzsku celé desaťročia s rovnakými indikáciami ako teľatá. Preto možno akceptovať extrapoláciu indikácií z teliat na jahňatá.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil štúdie deplécie rezíduí pri jahňatách s liekom Adjusol. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na odôvodnenie navrhovanej ochrannej lehoty pre mäso a vnútornosti jahniat publikácie o deplícii rezíduí sulfonamidu a trimetoprimu pri tomto cieľovom druhu.

Predložené informácie sa považovali za nedostatočné na stanovenie primeranej ochrannej lehoty pre jahňatá. Na základe rovnakých úvah ako v prípade teliat sa však dospelo k záveru, že zachovanie v súčasnosti platnej ochrannej lehoty 12 dní pre mäso a vnútornosti jahniat pre liek Adjusol, keď sa podáva v dávke 12,5 mg sulfadiazínu a 2,5 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní, zabezpečí primeranú bezpečnosť spotrebiteľov.

Ošípané

Navrhnutá indikácia bola: „Liečba a metafylaxia polyartritídy zapríčinennej baktériou *Streptococcus suis*, respiračných infekcií zapríčinených baktériami *Pasteurella multocida* alebo *Actinobacillus pleuropneumoniae* a akútnej enteritídy zapríčinennej baktériou *Escherichia coli*, ktoré sú citlivé na trimetoprim a sulfadiazín.“ Na jej podporu držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje o farmakokinetike kombinácií sulfadiazín/trimetoprim, farmakokinetické/farmakodynamické odôvodnenie a bibliografické preskúmanie cieľových patogénov.

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.

Na podporu účinnosti tejto kombinácie proti týmto patogénom v klinickej praxi neboli predložené žiadne klinické údaje. Bolo predložené bibliografické preskúmanie, no hoci sa akceptovalo, že uvedená kombinácia sa vo veľkej miere využíva pri liečbe navrhovaných indikácií, z dôvodu použitia rozdielnych účinných látok, dávok a/alebo ciest podania sa usúdilo, že tento súhrn mal obmedzenú hodnotu a možno ho považovať len za podporný.

Podľa farmakokinetickej/farmakodynamickéj analýzy, ktorú uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh (pozri všeobecné pripomienky), odporúčané dávky pre ošípané – 25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní – umožňujú liečiť cieľové baktérie s hodnotou MIC pod 4,6 µg/ml pre sulfadiazín a 0,18 µg/ml pre trimetoprim. Na základe dostupných údajov sa vypočítali medzné hodnoty 4 µg/ml pre *S. suis*, 1 µg/ml pre *P. multocida* a 1 µg/ml pre *E. coli*. Pre *A. pleuropneumoniae* bola hlásená hodnota MIC₉₀ 0,25 µg/ml.

Okrem toho sa podľa údajov extrahovaných z programu Vetpath IV, zo siete Resapath a z literatúry uvádza veľmi nízka citlivosť pre *E. coli*, pričom pre *P. multocida* a *S. suis* citlivosť zostáva vysoká. Na druhej strane sú trimetoprim/sulfadiazín klasifikované ako antimikrobiotiká kategórie D, a preto by sa mali používať ako prvoradá liečba vždy, keď je to možné. Na rozdiel od toho alternatívne možnosti liečby kolibacilózy pri ošípaných zahŕňajú aminoglykozidy (kategória C), chinolóny (kategória B) a kolistín (kategória A). Preto výbor CVMP dospel k záveru, že je odôvodnené prijať navrhovanú indikáciu (najmä keď sa to konkrétne týka citlivej *E. coli* a keďže v časti 4.5 „Osobitné bezpečnostné opatrenia pre používanie“ SPC sa uvádza, že odber bakteriologických vzoriek a testovanie citlivosti sú osobitne dôležité pre *E. coli* z dôvodu rezistencie), a tým zachovať možnosť použiť trimetoprim/sulfadiazín ako prvoradú liečbu kolibacilózy v oblastiach/poľnohospodárskych podnikoch, v ktorých to profil citlivosti *E. coli* umožňuje.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil štúdie deplécie rezíduí pri ošípaných s liekom Adjusol. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na odôvodnenie navrhovanej ochrannej lehoty pre mäso a vnútornosti ošípaných publikáciu o deplícii rezíduí sulfonamidu a trimetoprimu pri tomto cieľovom druhu.

Predložené informácie sa považovali za nedostatočné na stanovenie primeranej ochrannej lehoty pre ošípané. Na základe rovnakých úvah ako v prípade teliat sa však dospelo k záveru, že zachovanie v súčasnosti platnej ochrannej lehoty 12 dní pre mäso a vnútornosti ošípaných pre liek Adjusol, keď sa podáva v dávke 25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní, zabezpečí primeranú bezpečnosť spotrebiteľov.

Králíky

Navrhnutá indikácia bola: „Liečba a metafylaxia respiračných infekcií zapríčinených baktériou *Pasteurella multocida* a akútnej enteritídy zapríčinennej baktériou *Escherichia coli*, ktoré sú citlivé na trimetoprim a sulfadiazín. Liečba mastitídy alebo dermatitídy zapríčinennej baktériou *Staphylococcus aureus*, ktorá je citlivá na trimetoprim a sulfadiazín.“ Na jej podporu držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje o farmakokinetike kombinácií sulfadiazín/trimetoprim, farmakokinetické/farmakodynamické odôvodnenie a bibliografické preskúmanie cieľových patogénov.

Na podporu účinnosti tejto kombinácie proti týmto patogénom v klinickej praxi neboli predložené žiadne klinické údaje ani bibliografické odkazy.

Podľa farmakokinetickej/farmakodynamickéj analýzy, ktorú uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh (pozri všeobecné pripomienky), sa dospelo k záveru, že medzná hodnota mala byť vyššia než 1,8, neboli však predložené nijaké referenčné medzné hodnoty pre jednotlivé patogény, a preto nemohli byť vyvodené nijaké závery.

Z údajov extrahovaných zo siete Resapath (od roku 2015 do roku 2018) vyplýva veľmi stabilná a vysoká citlivosť kombinácie v prípade *P. multocida* (viac než 91 %).

Pre *E. coli* bola v roku 2018 hlásená veľmi nízka citlivosť 34 %. Napriek tomu sú trimetoprim/sulfadiazín klasifikované ako antimikrobiotiká kategórie D, a preto by sa mali používať ako prvoradá liečba vždy, keď je to možné. Na rozdiel od toho alternatívne možnosti liečby kolibacilózy pri králikoch zahŕňajú aminoglykozidy (kategória C), chinolóny (kategória B) a kolistín (kategória A). Na základe toho výbor CVMP dospel k záveru, že je odôvodnené prijať navrhovanú indikáciu (najmä keď sa to konkrétne týka citlivej *E. coli* a keďže v časti 4.5 „Osobitné bezpečnostné opatrenia pre používanie“ SPC sa uvádza, že odber bakteriologických vzoriek a testovanie citlivosti sú osobitne dôležité pre *E. coli* z dôvodu rezistencie), a tým zachovať možnosť použiť trimetoprim/sulfadiazín ako prvoradú liečbu kolibacilózy v oblastiach/poľnohospodárskych podnikoch, v ktorých to profil citlivosti *E. coli* umožňuje.

V prípade *S. aureus* sa preukázala zlepšená citlivosť z 50 % v roku 2010 na 72 % v roku 2018. Nárok na liečbu, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre baktériu *S. aureus*, sa však nepovažoval za prijateľný, keďže formulácia lieku (liek, ktorý sa má zamiešať do pitnej vody) umožňuje len nárok na liečbu aj metafylaxiu v prípade hospodárskych zvierat podľa usmernenia výboru CVMP na preukázanie účinnosti v prípade veterinárnych liekov obsahujúcich antimikrobiálne látky (EMA/CVMP/627/2001-Rev.11)¹¹.

Napriek nedostatku údajov na odôvodnenie účinnosti lieku v navrhovaných indikáciách výbor CVMP dospel k záveru, že v rámci podnetu podľa článku 34 možno zachovať indikáciu na základe osvedčeného použitia spolu s nedostatkom dôkazov na preukázanie rizika, ako sú nové farmakovigilančné informácie v súvislosti s údajnou nižšou účinnosťou, ako sa očakávalo. Králiky sú vo Francúzsku už desaťročia povolené ako cieľové druhy na liečbu infekcií zapríčinených baktériami citlivými na trimetoprim a sulfadiazín a s cieľom zachovať dostupnosť lieku Adjusol na liečbu závažných ochorení pri týchto zriedkavých živočíšnych druhoch sa dospelo k záveru, že indikácie pre králiky, obmedzené na infekcie zapríčinené baktériami *P. multocida* a *E. coli*, možno akceptovať na základe údajov o citlivosti.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil štúdie deplécie rezíduí pri králikoch s liekom Adjusol. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na odôvodnenie navrhovanej ochrannej lehoty pre mäso a vnútornosti králikov publikácie o deplécii rezíduí sulfonamidu a trimetoprimu pri tomto cieľovom druhu.

Predložené informácie sa považovali za nedostatočné na stanovenie primeranej ochrannej lehoty pre králiky. Na základe rovnakých úvah ako v prípade teliat sa však dospelo k záveru, že zachovanie v súčasnosti platnej ochrannej lehoty 12 dní pre mäso a vnútornosti králikov pre liek Adjusol, keď sa podáva v dávke 25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní, zabezpečí primeranú bezpečnosť spotrebiteľov.

Kurčatá

Navrhnutá indikácia bola: „Liečba a metafylaxia respiračných infekcií zapríčinených baktériou *Pasteurella multocida*, infekčnej koryzy zapríčinennej baktériou *Avibacterium paragallinarum* a respiračných infekcií zapríčinených baktériou *Escherichia coli*, ktoré sú citlivé na trimetoprim a sulfadiazín. Liečba artritídy alebo septikémie zapríčinených baktériou *Staphylococcus aureus*, ktorá je citlivá na trimetoprim a sulfadiazín.“ Na jej podporu držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil

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

údaje o farmakokinetike kombinácií sulfadiazín/trimetoprim, farmakokinetické/farmakodynamické odôvodnenie a bibliografické preskúmanie cieľových patogénov.

Podľa farmakokinetickej/farmakodynamической analýzy, ktorú uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh (pozri všeobecné pripomienky), odporúčané dávky pre kurčatá – 25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní – umožňujú liečiť cieľové baktérie s hodnotou MIC nižšou alebo rovnou 1,8 µg/ml pre sulfadiazín a 0,04 µg/ml pre trimetoprim.

Pre *E. coli* bola vypočítaná medzná hodnota 1 µg/ml. *E. coli* vykazuje pomerne dobrú nedávnu mieru citlivosti (80 %) na túto kombináciu, ktorá je stabilná v priebehu času.

Pre *Staphylococcus aureus* sa preskúmala terapeutická účinnosť sulfadiazínu/trimetoprimu v rámci experimentálneho modelu vyvolanej artritídy pri brojleroch v štúdiu Mosleh *et al.* (2016)¹², z ktorej vyplynulo, že viazaná kombinácia podávaná počas piatich dní s mierne nižšou dávkou je účinná na liečbu infekcie *S. aureus*. Okrem toho podľa údajov siete Resapath baktéria *S. aureus* je a zostáva veľmi citlivá na danú kombináciu. Nárok na liečbu, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre baktériu *S. aureus*, sa však nepovažoval za prijateľný, keďže formulácia lieku (liek, ktorý sa má zamiešať do pitnej vody) umožňuje len nárok na liečbu aj metafylaxiu v prípade hospodárskych zvierat podľa usmernenia výboru CVMP na preukázanie účinnosti v prípade veterinárnych liekov obsahujúcich antimikrobiálne látky (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Na podporu indikácie pre *A. paragallinarum* bol poskytnutý len jeden bibliografický odkaz zo Spojených štátov (Crispo *et al.*, 2019)¹³ a neboli predložené žiadne iné údaje ani žiadne údaje o citlivosti zo siete Resapath. Tieto informácie sa nepovažovali za dostatočné na prijatie indikácie.

Pokiaľ ide o *Pasteurella multocida*, bola poskytnutá klinická štúdia White *et al.* (1983)¹⁴ vykonaná v teréne, ktorá bola zahrnutá do pôvodnej dokumentácie na získanie povolenia na uvedenie na trh, ale považovala sa za štúdiu s obmedzenou hodnotou. Ani jeden z poskytnutých bibliografických odkazov nepodporil použitie kombinácie sulfadiazín/trimetoprim v navrhovanej dávke pri kurčatách. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nenahlásil nijaké údaje o citlivosti. Preto sa tieto údaje nepovažovali za dostatočné na podporu indikácie.

Pokiaľ ide o ochrannú lehotu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil vlastnú štúdiu o rezíduách pri brojleroch, uskutočnenú pred zavedením konečných MRL pre trimetoprim, podľa usmernení OECD pre správnu laboratórnu prax. Brojlerom sa podával liek Adjusol tmp sulfa liquide prostredníctvom pitnej vody *ad libitum* počas piatich dní s priemernou skutočnou dávkou 43,9 ± 12,0 mg/kg/deň sulfadiazínu a 8,6 ± 2,3 mg/kg/deň trimetoprimu.

Počet zvierat použitých v štúdiu (35) a čas odberu vzoriek sa považovali za primerané, aby bolo možné vyhodnotiť údaje. Dospelo sa k záveru, že prijatá dávka bola reprezentatívna pre bežné podanie lieku a v súlade s dávkovacou schémou v Grécku a Portugalsku.

Pre sulfadiazín možno použiť štatistickú metódu v prípade kože, čo vedie k ochrannej lehote 9 dní, nie je však splnené kritérium linearity. Pri ostatných tkanivách nemožno použiť štatistickú metódu, keďže sa zistilo, že vo väčšine prípadov boli koncentrácie v čase zabitia nižšie ako kvantifikačný limit v rôznych tkanivách jednotlivých zvierat použitých v štúdiu. Preto sa musí na výpočet ochrannej lehoty použiť alternatívna metóda. V tomto prípade sú v 10. deň všetky rezíduá vo všetkých tkanivách pod

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.

hladinou MRL pre sulfadiazín a po pridaní bezpečnostného intervalu 20 % možno ochrannú lehotu pre sulfadiazín v dĺžke 12 dní považovať za primeranú.

Pokiaľ ide o trimetoprim, keďže kvantifikačný limit pre trimetoprim je rovnaký ako MRL (50 µg/kg), správanie rezíduí trimetoprimu nemožno poznať, a preto ochrannú lehotu nebolo možné stanoviť.

Hlavné obmedzenie je určené so zreteľom na informácie o stabilite účinných látok prostredníctvom zmrazenia. Stabilita trimetoprimu v zmrazených tkanivách nie je poskytnutá. Zdá sa, že sulfadiazín nie je stabilný v zmrazených obličkových tkanivách (koncentrácie rezíduí sú totiž pod kvantifikačným limitom už hneď po ukončení liečby). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh neposkytol vysvetlenie tohto konštatovania. Deplécia sulfadiazínu v obličkách teda z tejto štúdie nie je známa. Informácie o uplatnenom období uchovávaní vzoriek tkaniva s rezíduami pri teplote -20 °C takisto neboli poskytnuté. Vzhľadom na tieto obmedzenia nebolo možné z predloženej štúdie deplécie rezíduí vyvodiť žiadne závery.

Okrem toho držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol podpornú dokumentáciu o deplécii rezíduí sulfonamidu a trimetoprimu pri týchto cieľových druhoch. Táto dokumentácia pozostávala z rôznych citácií týkajúcich sa rezíduí v rámci súhrnnej správy o trimetoprim¹⁵ a bibliografických odkazov týkajúcich sa rezíduí sulfonamidu a trimetoprimu.

Pri jednotlivom posudzovaní sa predložené údaje považovali za nedostatočné na stanovenie primeranej ochrannej lehoty pre kurčatá. Pri pohľade na celkové údaje poskytnuté v ich úplnosti a takisto so zreteľom na rámec podnetu podľa článku 34 sa však dospelo k záveru, že zachovanie v súčasnosti platnej ochrannej lehoty 12 dní pre mäso a vnútornosti kurčiat pre liek Adjusol, keď sa podáva v dávke 25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní, zabezpečí primeranú bezpečnosť spotrebiteľov.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Toto hodnotenie pomeru rizika a prínosu sa vykonáva v kontexte článku 34 smernice 2001/82/ES, ktorým sa harmonizujú v rámci EÚ podmienky povolenia pre veterinárny liek Adjusol tmp sulfa liquide a jeho súvisiace názvy. Predloženie podnetu vedie k úplnej harmonizácii informácií o lieku. Toto hodnotenie sa zameriava na otázky týkajúce sa harmonizácie, ktoré môžu zmeniť pomer prínosu a rizika.

Adjusol je roztok na užívanie v pitnej vode/mlieku, ktorý ako účinné látky obsahuje 83,35 mg/ml sulfadiazínu a 16,65 mg/ml trimetoprimu. Tento veterinárny liek sa indikuje v prípade infekcií spôsobených baktériami citlivými na kombináciu sulfadiazín/trimetoprim.

Posúdenie prínosu

Na základe predložených údajov môžu byť podporené tieto indikácie pre liek Adjusol:

Preruminantné teľatá a jahňatá:

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií zapríčinených baktériami *Pasteurella multocida* alebo *Mannheimia haemolytica* a infekcií zapríčinených baktériou *Escherichia coli*, ktoré sú citlivé na trimetoprim a sulfadiazín.

Prítomnosť ochorenia v skupine sa musí stanoviť pred použitím lieku.

Ošípané:

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

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií zapríčinených baktériami *Pasteurella multocida* alebo *Actinobacillus pleuropneumoniae* a infekcií zapríčinených baktériami *Streptococcus suis* alebo *Escherichia coli*, ktoré sú citlivé na trimetoprim a sulfadiazín.

Prítomnosť ochorenia v skupine sa musí stanoviť pred použitím lieku.

Králiky:

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií zapríčinených baktériou *Pasteurella multocida* a kolibacilózy zapríčinenéj baktériou *Escherichia coli*, ktoré sú citlivé na trimetoprim a sulfadiazín.

Prítomnosť ochorenia v skupine sa musí stanoviť pred použitím lieku.

Kurčatá:

Liečba a metafylaxia kolibacilózy zapríčinenéj baktériou *Escherichia coli*, ktorá je citlivá na trimetoprim a sulfadiazín.

Prítomnosť ochorenia v krdli sa musí stanoviť pred použitím lieku.

Na podporu týchto indikácií držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol kombináciu údajov o citlivosti *in vitro*, farmakokinetických údajov, prístupu farmakokinetického/farmakodynamického modelovania a odôvodnení z vedeckej literatúry vrátane údajov o účinnosti s navrhovanou viazanou kombináciou alebo s inými kombináciami spájajúcimi trimetoprim a sulfonamid.

Schválená dávkovacia schéma bola odôvodnená pre každý z cieľových bakteriálnych druhov, a to prostredníctvom kombinácie farmakokinetického/farmakodynamického prístupu, aktualizovaných koncentrácií MIC, ak boli k dispozícii, a nahlásených údajov o účinnosti, ktoré pochádzajú z literatúry a podporujú navrhnutú dávkovaciu schému.

Posúdenie rizík

Keďže odporúčané dávkovacie schémy neboli zvýšené a indikácie neboli rozšírené vzhľadom na indikácie, ktoré už boli schválené, z posúdenia bezpečnosti cieľových zvierat, rizika pre životné prostredie a bezpečnosti používateľov nevzišli nové problematické otázky.

Navrhnuté harmonizované upozornenia a bezpečnostné opatrenia v informáciách o lieku sa považujú za primerané na zaistenie bezpečnosti lieku pre cieľové zvieratá a používateľov. Informácia, že trimetoprim je perzistentný v pôde, bola pridaná do informácií o lieku.

Bola sprístupnená jedna štúdia deplécie rezíduí pri kurčatách, ktorá bola nejednoznačná z hľadiska spoľahlivosti údajov a validácie, a teda výsledku. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh takisto predložil niekoľko bibliografických odkazov s cieľom odôvodniť navrhnuté ochranné lehoty pre všetky cieľové druhy. Na základe hodnotenia celkových dostupných informácií sa zachovanie v súčasnosti zavedených ochranných lehôt pre všetky cieľové druhy považovalo za bezpečné pre spotrebiteľa.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol informácie o súčasnej situácii týkajúcej sa rezistencie na kombináciu trimetoprimu/sulfonamidov. V informáciách o lieku boli doplnené bezpečnostné opatrenia pre použitie v prípade zvierat, aby sa zohľadnili súčasné odporúčania o obozretnom a racionálnom používaní antimikrobiálnych látok. Informácie o farmakodynamických vlastnostiach sa aktualizovali o pozorované percentuálne podiely citlivosti pre *E. coli* pri každom cieľovom druhu zvieratá.

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

Harmonizované informácie o lieku Adjusol obsahujú potrebné informácie na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku pri cieľových druhoch zvierat.

Liek Adjusol zahŕňa varovania týkajúce sa obozretného používania antimikrobiálnych látok podľa usmernení výboru CVMP o SPC pre antimikrobiálne látky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Používateľom sa odporúča prijať náležité bezpečnostné opatrenia pri manipulácii s liekom, aby sa predišlo expozícii.

Ochranné lehoty sa preskúmali po vyhodnotení dostupných údajov o deplícii rezíduí, aby sa zabezpečila bezpečnosť spotrebiteľa.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Adjusol bol schválený v rámci indikácií v prípade preruminantných teliat a jahniat, ošípaných, králikov a kurčiat uvedených vyššie. Situácia týkajúca sa rezistencie cieľových patogénov sa považuje za priaznivú.

Existuje málo dôkazov o závažných nežiaducich účinkoch, okrem použitia pri zvieratách postihnutých závažným ochorením pečene alebo obličiek, oligúriou alebo anúriou.

Riziká pre používateľov sa považovali za nízke a v informáciách o lieku sú uvedené primerané informácie na zaistenie bezpečnosti pre používateľa.

Stanovili sa uspokojivé ochranné lehoty, ktoré zaisťujú bezpečnosť spotrebiteľov.

Výbor CVMP vzal na vedomie odôvodnenie predloženia podnetu a údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pričom dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku ostáva pozitívny za predpokladu vykonania odporúčaných zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- výbor CVMP vzal na vedomie, že dôvodom predloženia podnetu je harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- výbor CVMP preskúmal súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, a vzal na vedomie všetky celkové predložené údaje,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre liek Adjusol tmp sulfa liquid a jeho súvisiace názvy uvedené v prílohe I. Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III.

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

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

(Vymyslený názov veterinárneho lieku) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztok na použitie v pitnej vode/mlieku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje:

Účinné látky:

Sulfadiazinum	83,35 mg
Trimethoprimum	16,65 mg

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Roztok na použitie v pitnej vode/mlieku.
Svetložltý roztok, mierne viskózný.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Neruminujúce teľatá a jahňatá, ošípané, králiky a kurčatá.

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Neruminujúce teľatá a jahňatá:

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií spôsobených *Pasteurella multocida* alebo *Mannheimia haemolytica* a infekcií spôsobených zárodkami *Streptococcus suis* citlivými na trimetoprim a sulfadiazín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť choroby v stáde.

Ošípané:

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií spôsobených zárodkami *Pasteurella multocida* alebo *Actinobacillus pleuropneumoniae* a infekcií spôsobených *Streptococcus suis* alebo *Escherichia coli* citlivými na trimetoprim a sulfadiazín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť choroby v stáde.

Králiky:

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií spôsobených *Pasteurella multocida* a kolibacilózy spôsobenej baktériou *Escherichia coli*, citlivou na trimetoprim a sulfadiazín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť choroby v skupine zvierat.

Kurčatá:

Liečba a metafylaxia kolibacilózy spôsobenej baktériou *Escherichia coli* citlivou na trimetoprim a sulfadiazín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť choroby v krdli.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na účinné látky alebo na niektorú z pomocných látok.
Nepoužívať u zvierat trpiacich závažným ochorením pečene alebo obličiek, oligúriou alebo anúriou.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Ťažko choré zvieratá môžu mať zníženú chuť do žrania a zníženú spotrebu vody. V prípade potreby sa má upraviť koncentrácia veterinárneho lieku v pitnej vode, aby sa zabezpečilo, že sa skonzumuje odporúčaná dávka.

Ošipané, neruminujúce teľatá, neruminujúce jahňatá a králiky: V dôsledku choroby sa môže zmeniť prijímanie liekov zvieratami. V prípade nedostatočného príjmu vody by sa zvieratá mali liečiť parenterálne použitím vhodného injekčného lieku predpísaného veterinárnym lekárom.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Vzhľadom na pravdepodobnú variabilitu (časovú, geografickú) citlivosti baktérií na potencované sulfónamidy sa výskyt rezistencie baktérií môže v jednotlivých krajinách a dokonca aj od farmy k farme líšiť, preto sa odporúča vykonať bakteriologický odber vzoriek a testovanie citlivosti. Je to obzvlášť dôležité pre infekcie *E. coli*, kde sa pozoruje vysoké percento rezistencie (pozri časť 5.1).

Použitie lieku by malo byť založené na testovaní citlivosti baktérií izolovaných zo zvierat'a. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na miestnych (regionálna, farmová úroveň) epidemiologických informáciách o citlivosti cieľových baktérií.

Použitie lieku odchylné od pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC), môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných na sulfadiazín a trimetoprim a môže tiež znížiť účinnosť kombinácií trimetoprimu s inými sulfónamidmi v dôsledku potenciálnej skríženej rezistencie.

Pri použití lieku by sa mala zohľadniť oficiálna, národná a regionálna antimikrobiálna politika.

Aby sa zabránilo poškodeniu obličiek v dôsledku kryštalurie počas liečby, malo by sa zabezpečiť, aby zviera dostávalo dostatočné množstvo pitnej vody.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Tento produkt obsahuje sulfadiazín, trimetoprim a makrogol, ktoré môžu u niektorých ľudí spôsobiť alergické reakcie. Precitlivosť na sulfónamidy môže viesť ku skríženým reakciám s inými antibiotikami. Alergické reakcie na tieto látky môžu byť príležitostne závažné.

Ľudia so známou precitlivosťou (alergiou) na sulfónamidy, trimetoprim alebo makrogol by sa mali vyhýbať kontaktu s veterinárnym liekom.

Tento veterinárny liek môže spôsobiť podráždenie kože alebo očí. Počas prípravy a podávania medikovanej pitnej vody je potrebné zabrániť kontaktu s pokožkou a očami. Pri manipulácii s veterinárnym liekom používajte osobné ochranné prostriedky pozostávajúce z nepremokavých rukavíc a ochranných okuliarov. V prípade náhodného kontaktu s očami alebo pokožkou umyte postihnutú oblasť veľkým množstvom vody a ak sa vyskytne kožná vyrážka, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte podozrivú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Po použití si umyte ruky.

Tento veterinárny liek môže byť škodlivý, ak bol požitý. V prípade náhodného požitia lieku ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Znížený príjem vody bol hlásený vo veľmi zriedkavých prípadoch u kurčiat. V literatúre boli popísané reakcie precitlivenosti.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení).

4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Laboratórne štúdie na potkanoch a králikoch preukázali teratogénne a fetotoxické účinky.

Nepoužívajte počas gravidity a laktácie, alebo znášky.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Nepodávajte súčasne s kokcidistatikami alebo veterinárnymi liekmi obsahujúcimi sulfónamidy.

Nepodávajte spolu s PABA (kyselina para-aminobenzová). Sulfónamidy zosilňujú antikoagulačný účinok.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Spôsob podania:

Na perorálne podanie v pitnej vode/náhrade mlieka.

Dávky, ktoré sa majú podať:

Neruminujúce teľatá a jahňatá

12,5 mg sulfadiazínu a 2,5 mg trimetoprimu na kg živej hmotnosti (čo zodpovedá 1,5 ml roztoku na 10 kg telesnej hmotnosti) každých 12 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní sa zmieša s náhradou mlieka (keď sa pridáva voda).

Ošípané a králiky

V pitnej vode rozpustiť 25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg živej hmotnosti a deň (čo zodpovedá 3 ml roztoku na 10 kg živej hmotnosti denne nepretržite), počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní.

Kurčatá

25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg živej hmotnosti denne (čo zodpovedá 0,3 ml roztoku na kg živej hmotnosti a deň), rozpustiť v pitnej vode a podávať nepretržite počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní.

Pokyny na prípravu roztokov lieku

Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie, telesná hmotnosť by mala byť stanovená čo najpresnejšie, aby sa zabránilo poddávkovaniu. Príjem medikovaných vôd závisí od fyziologického a klinického stavu zvierat. Na dosiahnutie správneho dávkovania sa má upraviť koncentrácia sulfadiazínu a trimetoprimu.

Dávkovanie lieku by sa malo stanoviť podľa tohto vzorca:

$$\frac{\text{Dávka (mg lieku na kg telesnej hmotnosti za deň)} \times \text{Priemerná telesná hmotnosť (kg) zvierat, ktoré sa majú liečiť}}{\text{Priemerná denná spotreba vody (liter) na zviera za deň}} = \text{mg lieku na liter pitnej vody/mlieka}$$

Medikovaná pitná voda by mala byť jediným zdrojom pitnej vody počas doby liečby. Akákoľvek medikovaná pitná voda, ktorá sa neskonsumuje do 24 hodín, sa má zlikvidovať.

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Predávkovanie sulfónamidmi spôsobuje renálnu toxicitu. V takom prípade sa podávanie lieku musí zastaviť.

4.11 Ochranné lehoty

Teľatá:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Jahňatá:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Ošípané:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Králiky:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Kurčatá:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Vajcia: Nepoužívať u nosníc produkujúcich alebo určených na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antiinfekčné lieky na systémové použitie.

ATCvet kód: QJ01EW10.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Trimetoprim a sulfadiazín majú široké spektrum aktivity proti grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám vrátane *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia hemolytica* a *E. coli* in vitro. Sulfónamidy blokujú premenu kyseliny paraamibenzoovej na kyselinu dihydrofolovú. Ich účinok je bakteriostatický.

Trimetoprim inhibuje reductázu kyseliny dihydrofolovej, ktorá premieňa dihydrofolovú na kyselinu tetrahydrofolovú.

Účinok trimetoprimu v kombinácii so sulfónamidmi je baktericídny. Sulfónamidy a trimetoprim tak spôsobujú postupnú blokádu dvoch enzýmov, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v metabolizme baktérií. Ich účinok je synergický a závisí od času.

Bakteriálna rezistencia na trimetoprim a sulfónamidy sa môže sprostredkovať prostredníctvom 5 hlavných mechanizmov: (1) zmien v priepustnosti membrány a/alebo efluxných púmp, (2) prirodzene necitlivých

cieľových enzýmov, (3) zmien v cieľových enzýmoch, (4) mutácií alebo rekombinantných zmien v cieľových enzýmoch a (5) získanej rezistencie cieľovými enzýmami rezistentnými voči liekom.

Súhrn dostupných údajov o citlivosti *E. coli* z Vetpath IV (roky 2015 a 2016) a zo správy programu Resapath za rok 2019 sú uvedené nižšie.

Predložené údaje o citlivosti preukázali vysoké úrovne rezistencie medzi *E. coli* izolovanými z ošípaných (39% klasifikovaných ako citlivé v údajoch VetPath IV - n= 333 - a 51% v údajoch Resapath - n = 1834).

V prípade teliat údaje VetPath IV (n = 230) preukázali citlivosť 70 %, zatiaľ čo v programe Resapath pre neruminujúce teľatá (n = 4148) a jahňatá (n=334) bolo percento citlivosti 60 % a 61 %. Toto pozorovanie už bolo vysvetlené existenciou rezistentnej populácie zdôraznenej bimodálnym rozdelením.

V prípade *E. coli* od králikov bolo podľa údajov prevzatých z programu Resapath percento citlivosti len 34% (n = 227).

V prípade kurčiat a moriek údaje prevzaté z programu VetPath IV (n = 65) preukázali citlivosť *E. coli* 83 %.

5.2 Farmakokinetické údaje

Farmakokinetické vlastnosti sulfadiazínu a trimetoprimu závisia od druhu zvierat. Pri nepretržitom podávaní v pitnej vode sa rovnovážne koncentrácie dosiahnu približne za 2 dni.

Celkovo má sulfadiazín takmer úplnú a rýchlu perorálnu absorpciu s vysokou mierou pretrvávania v plazme a perorálnou biologickou dostupnosťou v rozmedzí od 80 do 90%, s výnimkou králikov (29%). Jeho väzba na plazmatické proteíny sa pohybuje medzi 28 až 80%, podľa druhu (28% ošípaných, 49% teliat, 80% kurčiat). Predstavuje širokú distribúciu do väčšiny tkanív a orgánov, u všetkých druhov. Sulfadiazín je metabolizovaný v pečeni a vylučovaný močom.

Trimetoprim sa rýchlo a dobre absorbuje po perorálnom podaní s perorálnou biologickou dostupnosťou od 80 do 90%. Približne 30% až 60% trimetoprimu sa viaže na plazmatické proteíny v percentách, ktoré sa menia v závislosti od druhu (49% ošípaných, 57% teliat, 77% kurčiat) a predstavuje širokú distribúciu do väčšiny tkanív a orgánov u všetkých druhov. Koncentrácie v tkanivách, najmä v pľúcach, pečeni a obličkách sú často vyššie ako zodpovedajúce plazmatické koncentrácie. Trimetoprim je pravdepodobne metabolizovaný v pečeni a vylučovaný hlavne močom. Rýchlosť eliminácie trimetoprimu je vo všeobecnosti vyššia ako rýchlosť eliminácie sulfadiazínu u všetkých druhov.

Vplyv na životné prostredie

Trimetoprim pretrváva v pôde.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Makrogol 200
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Čistená voda

6.2 Závažné inkompatibility

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility sa tento veterinárny liek nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 2 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: použiť okamžite.

Čas použiteľnosti po rozpustení v pitnej vode podľa návodu: 24 hodín.

Čas použiteľnosti po rozpustení v mlieku podľa návodu: 2 hodiny.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Skladovať na suchom mieste.

Chrániť pred svetlom.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Polyetylénové fľaše alebo nádoby uzavreté plastovým skrutkovacím uzáverom.

Veľkosti balenia:

Papierová škatuľka s jednou fľašou s objemom 100 ml, 250 ml, 500 ml alebo 1 l.

Kontajner s 2 l, 5 l, 10 l.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov.

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

VIRBAC

1^{ère} Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

Vyplní sa na vnútroštátnej úrovni.

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Vyplní sa na vnútroštátnej úrovni.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Vyplní sa na vnútroštátnej úrovni.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Papierová škatuľka a fľaša so 100 ml, 250 ml, 500 ml alebo 1 l
Kontajner s 2 l, 5 l, 10 l

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

<Vymyslený názov> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztok na použitie v pitnej vode/mlieku

2. ÚČINNÉ LÁTKY

1 ml obsahuje:
83,35 mg Sulfadiazinum
16,65 mg Trimethoprimum

3. LIEKOVÁ FORMA

Roztok na použitie v pitnej vode/mlieku.

4. VEĽKOSŤ BALENIA

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

5. CIEĽOVÉ DRUHY

Neruminujúce teľatá a jahňatá, ošípané, králiky a kurčatá.

6. INDIKÁCIA (-IE)

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÉ LEHOTY

Teľatá:
Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Jahňatá:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Ošípaných:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Králiky:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Kurčatá:

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Vajcia: Nepoužívať u nosníc produkujúcich alebo určených na výrobu vajec na ľudskú spotrebu.

9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

Po prvom otvorení ihneď spotrebovať.

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať na suchom mieste.

Chrániť pred svetlom.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

VIRBAC

1^{ère} Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francúzsko

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Vyplní sa na vnútroštátnej úrovni.

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža/Lot: {číslo}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV:
<Vymyslený názov> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztok na použitie v pitnej vode/mlieku

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

VIRBAC

1^{ère} Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francúzsko

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

<Vymyslený názov> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml roztok na použitie v pitnej vode/mlieku.

Sulfadiazinum

Trimethoprimum

3. OBSAH ÚČINNÝCH LÁTKOK A INEJ LÁTKY (-OK)

1 ml obsahuje:

Účinné látky:

Sulfadiazín 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Svetložltý roztok, mierne viskózný.

4. INDIKÁCIAE

Neruminujúce teľatá a jahňatá:

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií spôsobených *Pasteurella multocida* alebo *Mannheimia haemolytica* a infekcie spôsobené *Escherichia coli* citlivými na trimetoprim a sulfadiazín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť choroby v stáde.

Ošípané:

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií spôsobených zárodkami *Pasteurella multocida* alebo *Actinobacillus pleuropneumoniae* a infekcie spôsobené *Streptococcus suis* alebo *Escherichia coli* citlivé na trimetoprim a sulfadiazín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť choroby v stáde.

Králiky:

Liečba a metafylaxia respiračných infekcií spôsobených *Pasteurella multocida* a kolibacilóza spôsobená baktériou *Escherichia coli* citlivou na trimetoprim a sulfadiazín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť choroby v skupine zvierat.

Kurčatá:

Liečba a metafylaxia kolibacilózy spôsobená baktériou *Escherichia coli* citlivou na trimetoprim a sulfadiazín.

Pred použitím lieku sa musí stanoviť prítomnosť choroby v krdli.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na účinné látky alebo na niektorú z pomocných látok.
Nepoužívať u zvierat trpiacich závažným ochorením pečene alebo obličiek, oligúriou alebo anúriou.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Znížený príjem vody bol hlásený vo veľmi zriedkavých prípadoch u kurčiat.
V literatúre boli popísané reakcie z precitlivosti.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení).

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Neruminujúce teľatá a jahňatá, ošípané, králiky a kurčatá.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Spôsob podania:

Na perorálne použitie v pitnej vode/náhrade mlieka.

Dávky, ktoré sa majú podať:

Neruminujúce teľatá a jahňatá

12,5 mg sulfadiazínu a 2,5 mg trimetoprimu na kg živej hmotnosti (čo zodpovedá 1, 5 ml roztoku na 10 kg telesnej hmotnosti), každých 12 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní, aby sa zmiešali s náhradou mlieka (pri pridaní vody).

Ošípané, králiky

25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg živej hmotnosti denne (čo zodpovedá 3 ml roztoku na 10 kg živej hmotnosti denne nepretržite) počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní, ktoré sa zriedia v pitnej vode.

Kurčatá

25 mg sulfadiazínu a 5 mg trimetoprimu na kg živej hmotnosti denne (čo zodpovedá 0, 3 ml roztoku na kg živej hmotnosti nepretržite denne), počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní, ktoré sa majú zriediť v pitnej vode.

Pokyny na prípravu roztokov lieku:

Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie, telesná hmotnosť by mala byť stanovená čo najpresnejšie, aby sa zabránilo poddávkovaniu. Príjem medikovanej tekutiny závisí od fyziologického a klinického stavu zvierat. Na dosiahnutie správneho dávkovania sa má upraviť koncentrácia sulfadiazínu a trimetoprimu.

Dávkovanie lieku, ktorý sa má začleniť, by sa malo stanoviť podľa tohto vzorca:

$$\frac{\text{Dávka (mg lieku na kg telesnej hmotnosti za deň)} \times \text{Priemerná telesná hmotnosť (kg) zvierat, ktoré sa majú liečiť}}{\text{Priemerná denná spotreba vody (liter) na zviera za deň}} = \text{mg lieku na liter pitnej vody/mlieka}$$

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Medikovaná pitná voda by mala byť jediným zdrojom pitnej vody počas doby liečby.

Akakoľvek medikovaná pitná voda, ktorá sa neskonzumuje do 24 hodín, sa má zlikvidovať.

10. OCHRANNÁ LEHOTY

Teľatá

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Jahňatá

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Ošípané

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Králiky

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Kurčatá

Mäso a vnútornosti: 12 dní.

Vajcia: Nepoužívať u vtákov produkujúcich alebo určených na znášku vajec na ľudskú spotrebu.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Skladovať na suchom mieste

Chrániť pred svetlom.

Nepoužívajte tento veterinárny liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení nádoby: použite ihneď.

Čas použiteľnosti po zriedení v pitnej vode podľa návodu: 24 hodín.

Čas použiteľnosti po zriedení v mlieku podľa návodu: 2 hodiny.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh:

Ťažko choré zvieratá môžu mať zníženú chuť do žrania a zníženú spotrebu vody. V prípade potreby sa má upraviť koncentrácia veterinárneho lieku v pitnej vode, aby sa zabezpečilo, že sa skonzumuje odporúčaná dávka.

Ošípané, neruminujúce teľatá, neruminujúce jahňatá, králiky: Príjem medicíny zvieratami sa môže v dôsledku choroby zmeniť. V prípade nedostatočného príjmu vody by sa zvieratá mali liečiť parenterálne, použitím vhodného injekčného lieku predpísaného veterinárnym lekárom.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Vzhľadom na pravdepodobnú variabilitu (časovú, geografickú) citlivosť baktérií na potencované sulfónamidy sa výskyt rezistencie baktérií môže v jednotlivých krajinách a dokonca aj medzi jednotlivými farmami líšiť, a preto sa odporúča vykonať bakteriologický odber vzoriek a testovanie citlivosti. Je obzvlášť dôležité pre infekcie *E. coli*, kde sa pozoruje vysoké percento rezistencie.

Použitie lieku by malo byť založené na testovaní citlivosti baktérií izolovaných zo zvierat. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na miestnych epidemiologických informáciách (regionálna, farmová úroveň) o citlivosti cieľových baktérií.

Použitie lieku, ktoré sa odchyľuje od pokynov uvedených v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC), môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných na sulfadiazín a trimetoprim a môže tiež znížiť účinnosť kombinácií trimetoprimu s inými sulfónamidmi v dôsledku potenciálnej skríženej rezistencie.

Pri použití lieku by sa mala zohľadniť oficiálna národná a regionálna antimikrobiálna politika.

Aby sa zabránilo poškodeniu obličiek v dôsledku kryštalurie počas liečby, malo by sa zabezpečiť, aby zvieratá dostávalo dostatočné množstvo pitnej vody.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Tento liek obsahuje sulfadiazín, trimetoprim a makrogol, ktoré môžu u niektorých ľudí spôsobiť alergické reakcie. Precitlivenosť na sulfónamidy môže viesť ku skríženým reakciám s inými antibiotikami.

Alergické reakcie na tieto látky môžu byť príležitostne závažné.

Ľudia so známou precitlivenosťou (alergiou) na sulfónamidy, trimetoprim alebo makrogol by sa mali vyhýbať kontaktu s veterinárnym liekom.

Tento veterinárny liek môže spôsobiť podráždenie kože alebo očí. Počas prípravy a podávania medicíny pitnej vode je potrebné zabrániť kontaktu s pokožkou a očami. Pri manipulácii s veterinárnym liekom používajte osobné ochranné prostriedky pozostávajúce z nepremokavých rukavíc a ochranných okuliarov. V prípade náhodného kontaktu s očami alebo pokožkou, umyte postihnutú oblasť veľkým množstvom vody a ak sa vyskytne kožná vyrážka, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Po použití si umyte ruky.

Tento veterinárny liek môže byť pri požití škodlivý. V prípade náhodného požitia lieku ihneď vyhľadajte lekársku pomoc a ukážte písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Gravidita, laktácia a znáška:

Laboratórne štúdie na potkanoch a králikoch preukázali teratogénne a fetotoxické účinky.

Nepoužívajte počas gravidity a laktácie, alebo znášky.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Nepodávajúte súčasne s kokcidiostatikami alebo veterinárnymi liekmi obsahujúcimi sulfónamidy.

Nepodávajúte spolu s PABA (kyselina para-aminobenzoová).

Sulfamidy zosilňujú antikoagulačný účinok.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

Predávkovanie sulfónamidmi spôsobuje renálnu toxicitu. V takom prípade sa podávanie lieku musí zastaviť.

Inkompatibility:

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility, tento veterinárny liek sa nesmie miešať s inými veterinárnymi liekmi.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebuje, sa poraďte so svojim veterinárnym lekárom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

<DD/MM/YYYY>

Vyplní sa na vnútroštátnej úrovni.

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Veľkosti balenia:

Škatuľa so 100 ml, 250 ml, 500 ml alebo 1 l.

Kontajner s 2 l, 5 l, 10 l.

Nie všetky veľkosti balenia sa môžu uvádzať na trh.