

I lisa

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Prantsusmaa	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprim Sulfadiasiin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Suukaudne lahus	Veised (vasikad), lambad (talled), sead, küülikud, kodulinnud (kanad, kalkunid, pardid)	Suukaudne
Kreeka	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetoprim Sulfadiasiin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Suukaudne lahus	Broilerid	Suukaudne
Luksemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprim Sulfadiasiin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Suukaudne lahus	Veised (vasikad), lambad (talled), sead, küülikud, kodulinnud (kanad, kalkunid, pardid)	Suukaudne
Portugal	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 Sulfadiasiin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Suukaudne lahus	Broilerid	Suukaudne

II lisa

**Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte,
mürgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

Ravimi Adjusol tmp sulfa liquide ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Adjusol tmp sulfa liquide ja sarnased nimetused (edaspidi „Adjusol“) on joogivees/piimas kasutatavad lahused, mis sisaldavad toimeainetena 83,35 mg/ml sulfadiasiini ja 16,65 mg/ml trimetoprimi. Veterinaarravim on näidustatud infektsioonide korral, mida põhjustavad sulfadiasiini-trimetoprimi kombinatsiooni suhtes tundlikud bakterid.

8. juulil 2019 edastas Euroopa Komisjon veterinaarravimite komiteele / Euroopa Ravimiametile direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 lõike 1 kohase esildise ravimi Adjusol tmp sulfa liquide ja sarnaste nimetuste kohta. Euroopa Komisjon tegi esildise ELi liikmesriikides vastu võetud lahknevate riiklike otsuste tõttu, mille tulemusena on ravimi Adjusol tmp sulfa liquide ja sarnaste nimetuste ravimiteabes lahknevusi.

Peamised lahknevused olemasolevas ravimiteabes on seotud sihtliikide, näidustuste ja annustamisega.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Kavandatud näidustuste toetamiseks sihtliigil (vt allpool) esitas müügiloa hoidja kombinatsiooni *in vitro* tundlikkuse, farmakokineetika ja farmakokineetilise/farmakodünaamilise (PK/PD) modelleerimise meetodi andmetest ning teaduskirjanduse põhjendused, sealhulgas kavandatud fikseeritud kombinatsiooni või muude trimetoprimi ja sulfoonamiidi kombinatsioonide efektiivsusandmed.

Et määrata asjaomased bakterid igal kombinatsiooniga ravitaval loomaliigil, esitati kirjandusülevaade, kuid seda ei peetud ühegi näidustuse toetamiseks piisavaks.

Adjusoli toimikus ning teaduskirjanduses on vähe kliinilisi andmeid selle kombinatsiooni efektiivsuse kohta. Uuringud olid enamasti vanad ja väikse valimiga, kasutatud oli soovitatust erinevaid annuseid ja loomade alamkategooriaid ning manustamine ei toimunud alati joogiveega. Mõnes uuringus kasutati sulfadiasiini asemel muid sulfoonamiide. Seetõttu ei käsitanud veterinaarravimite komitee esitatud kirjandust kesksena, vaid kavandatud näidustusi toetavana.

Usaldusväärsete kliiniliste andmete puudumisel esitas müügiloa hoidja PK/PD-mudeli, et põhjendada näidustusi ja annustusskeemi kõigi sihtliikide korral.

Müügiloa hoidja esitas mitu kirjandusviidet ja nende kokkuvõtte, et kirjeldada ühendite kineetilist käitumist kõigil sihtloomaliikidel. Ülevaade on ulatuslik ja täielik ning seda on hästi kasutatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 5.2 „Farmakokineetilised andmed“ teabes.

Teaduskirjanduses on hästi kirjeldatud, et sulfoonamiidid ja trimetoprim on eraldi kasutamisel bakteriostaatilised ained, kuid kombinatsioonis kasutatuna on neil bakteritsiidne toime. Neil ühenditel on tundlike bakterite suhtes sünergiline toime.

Klassikaline mikroobivastase toime muster, mille alusel sulfoonamiide ja trimetoprimi klassifitseeritakse, on aegsõltuv toime (kontsentratsioonist sõltumatu surmamine), mille korral näitajat $T > MIC$ (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) peetakse sobivaks PK/PD-näitajaks (plasmakontsentratsioon ravi ajal ei tohi langeda alla teatud efektiivset plasmakontsentratsiooni). Müügiloa hoidja ei hinnanud seda lähenemisviisi ja valis selle asemel PK/PD-näitajaks AUC/MIC. Nagu

tõendas Toutain *et al.* (2019)¹, kasutades poolmehhanistlikku *in silico* mudelit, on AUC/MIC kõige asjakohasem näitaja, kui terminaalne poolväärtusaeg on annusevahemikuga võrreldes suhteliselt pikk. Kuigi veterinaarravimite komitee pidas seda lähenemisviisi vastuvõetavaks, peeti oluliseks ka näitaja AUC/MIC valideerimist efektiivsuse näitajana, tagamaks, et antimikroobikumiresistentsuse tekke risk ei suureneks, kui $T > MIC$ on asjakohane parameeter. Peale selle on hästi tõestatud, et kolm PK/PD-näitajat ($T > MIC$, AUC/MIC ja C_{max}/MIC) näitavad mõningast kolineaarsust (Greko *et al.*, 2003)². Neil põhjustel oleks veterinaarravimite komitee eelistanud PK/PD analüüsi näitajate $T > MIC$ ning AUC/MIC alusel.

Müügiloo hoidja valitud lähenemisviisi korral hinnati bakteritsiidse toime saavutamise PK/PD-näitaja (AUC/MIC) murdepunkti väärtus suuremaks kui 25 tundi, tuginedes Chengi *et al.* publikatsioonile (2009)³. See väärtus saadi konkreetsetes inimpopulatsioonis (tailased), tuginedes oma aegsõltuva surmamise uuringutele (*Burkholderia pseudomallei* isolaatidega) ning seetõttu ei pidanud veterinaarravimite komitee seda universaalseks väärtuseks. Kuigi tõenäolist bakteritsiidset toimet peetakse tavaliselt saavutatavaks väärtustel, mis on ligikaudu 100, nõustus veterinaarravimite komitee käesoleva artikli 34 kohase esildismenetluse raames müügiloo hoidja kavandatud PD-sihtväärtusega.

Müügiloo hoidja tegi ka mitu ekstrapoleerimist PK/PD-mudelisse, nt arvestades PK lineaarsust, kontsentratsioonide vähest varieeruvust ja ravimvormide sarnasust. Käesoleva artikli 34 kohase esildise kontekstis ning arvestades, et seda antimikroobset kombinatsiooni on kasutatud aastakümneid, kirjandusviiteid joogivee kasutamise kohta on vähe ning võrdlemine on raske, võib veterinaarravimite komitee neid ekstrapoleerimisi üldiselt aktsepteerida.

Arvestades eespool esitatud aspekte, märkis veterinaarravimite komitee, et arvulise lähenemisviisi struktuur (näitaja AUC otsese ekstrapoleerimisega, kui võrreldavad andmed saadi eri annusega) ja valem on vastuvõetavad. Arvutusi peeti õigeks ja seetõttu võib aktsepteerida müügiloo hoidja määratud MIC-väärtusest suuremaid väärtusi.

Tuleb arvestada, et iga toimeaine jaoks saadakse MIC-väärtus ning võrdluseks MIC-väärtustega võib kasutada ainult üht (lävi)väärtust (kombinatsiooni väärtust). Seetõttu, võttes arvesse eespool mainitud sünergilist mõju, kasutati prognoositava efektiivsuse määramiseks MIC-piirväärtust sulfoonamiidi jaoks.

Mitte mäletsevad vasikad

Kavandatud näidustus oli: „*Pasteurella multocida* või *Mannheimia haemolytica* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide, *Salmonella* spp põhjustatud ägeda enteriidi ning *Escherichia coli* põhjustatud ägeda enteriidi ja artriidi või samade trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundlike bakteriliikide põhjustatud sepsise ravi ja metafülaktika.“ Selle toetuseks esitas müügiloo hoidja andmed sulfadiasiini-trimetoprimi kombinatsioonide farmakokineetika kohta, PK/PD põhjenduse ja kirjandusülevaate sihtpatogeenide kohta.

Ei esitatud kliinilisi andmeid, mis toetaksid kombinatsiooni efektiivsust nende patogeenide vastu kliinilises praktikas. Esitati kirjandusülevaade, kuid toimeainete, annuste ja/või manustamisviisi erinevuste tõttu leiti, et selle kokkuvõtte väärtus on piiratud.

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.

Viidati publikatsioonile Roussel *et al.* (1991)⁴. Uuringus, mida ülevaates kirjeldavad White *et al.* (1981)⁵, raviti vasikatel eksperimentaalselt esile kutsutud salmonelloosi trimetoprimi (4 mg/kg) ja sulfadiasiiniga (20 mg/kg), mida manustati intramuskulaarselt või intravenoosselt. See on siiski Adjusolist erinev ravimvorm, erinev manustamisviis ja erinev annus.

Tundlikkuse andmed, mis saadi seireprogrammide Vetpath IV (2015 ja 2016), Resapath (2015–2018) ja kirjandusest (1997 ja 2009–2012), on omavahel kooskõlas. *E. coli*, samastamata *Salmonella enterica* ja *S. enterica Typhimurium*'i (n = 5) korral teatati vastavalt 70%, 92% ja 100% tundlikkusest. Peale selle arvutati *M. haemolytica* ja *P. multocida* MIC₉₀, vastavalt 0,5 ja 0,25 µg/ml.

Müügiloa hoidja tehtud teoreetilise PK/PD-analüüsi kohaselt (vt üldmärkus eespool) saab sihtbakterite esinemist vasikatel ravida soovitatavate annustega 12,5 mg sulfadiasiini ja 2,5 mg trimetoprimi kehamassi kg kohta (mg/kg) iga 12 tunni järel 4–7 järjestikusel päeval, kui MIC sulfadiasiini korral on alla 4,9 µg/ml. Trimetoprimi kohta andmeid ei esitatud. Olemasolevate andmete põhjal arvutati läviväärtused *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* ja *E. coli* korral (vastavalt 0,25, 0,5, 0,25 ja 1 µg/ml).

Sellel põhjal leidis veterinaarravimite komitee seoses *Salmonella*'ga, et see näidustus ja annus, mis ei olnud teaduslikult põhjendatud trimetoprimi-sulfadiasiinipreparaadi kasutamiseks vasikate joogivees/piimas, võib põhjustada ravihäireid ja tekitada latentseid kandjaid, mis on täiendav risk looma- ja rahvatervisele. Ravi ja metafülaktika on küsitavad *Salmonella* spp. põhjustatud infektsioonide korral toiduloomadel. Antimikroobikumide kasutamine kliinilise salmonelloosi ravis on vaieldav kahel põhjusel. Esiteks võib ravi olla kasulik ainult infektsiooni varases staadiumis ja antimikroobikumiga, mille PK/PD omadused võivad olla efektiivsed. Teiseks kaasneb antimikroobikumide kasutamisega risk tekitada loomadel kandurlus ning soodustada resistentse *Salmonella* teket. Sarnaseid järeldusi on tehtud inimeste antibiootikumravi kohta mittetüfoidse *Salmonella* korral, kus mitme platseebokontrolliga uuringu põhjal järeldati, et antibiootikumravi korral on *Salmonella* sama serotüübi esinemine üks kuu pärast ravi peaaegu kaks korda tõenäolisem (RR 1,96, 95% CI 1,29–2,98; 112 osalejat, 3 uuringut), mis oli statistiliselt oluline⁶. Samuti on rahvatervise oluline probleem *Salmonella* kliiniliste nähtudeta loomkandjate sattumine toiduahelasse. Nagu on märgitud veterinaarravimite komitee / inimravimite komitee nõuannetes antibiootikumide kategoriseerimise kohta (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, näitavad hiljutised tõendid, et üldiselt tekitab suukaudne antibiootikumravi suuremat antimikroobikumiresistentsust kui antibiootikumide süstimine (Zhang *et al.*, 2013⁸ ja Zhou *et al.*, 2020⁹).

Lisaks on resistenttsust trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes hästi kirjeldatud *Salmonella* spp. korral (nt geenid *sul1*, *sul2*, *dhfr1*), mis võivad esineda mobiilsetel geneetilistel elementidel ning multiresistentsetel integronidel (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Seetõttu järeldas veterinaarravimite komitee, et *Salmonella* spp. näidustus ei ole põhjendatud.

Seoses keeluaajaga ei esitanud müügiloa hoidja vasikatega tehtud uuringuid ravimi Adjusol jääkide ammendumise kohta. Et põhjendada vasikaliha ja söödavate kudede kavandatud keeluaega, esitas

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.

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.

müügiloo hoidja publikatsioonid, mis käsitlesid sulfoonamiidi ja trimetoprimi jääkide vähenemist sellel sihtliigil.

Esitatud teavet peeti piisava keeluaaja määramiseks vasikatel ebapiisavaks. Tuleb siiski märkida, et vasikad olid sihtliigina (keeluaeg 12 päeva liha ja söödavate kudede korral) lubatud ainult Prantsusmaal ja Luksemburgis ning seetõttu ei ole tehtud lahknevaid otsuseid.

Arvestades artikli 34 kohase esildismenetluse raamistikku ja võttes arvesse, et müügiloo hoidja ei ole saanud ühtki aruannet Adjusoli kohta seoses jääkide piirnormati rikkumise kahtlusega, ning et tagada veterinaarravimite pidev kättesaadavus, järeldati, et vasikaliha ja söödavate kudede praegu heakskiidetud 12-päevase keeluaaja säilitamine Adjusoli korral, kui seda manustatakse annustes 12,5 mg/kg sulfadiasiini ja 2,5 mg/kg trimetoprimi iga 12 tunni järel 4–7 järjestikusel päeval, tagab piisava tarbijaohutuse.

Mitteräetsevad talled

Andmeid, mis toetaksid ravimi kasutamist lambatalledel, ei esitatud. Sellegipoolest võib artikli 34 kohase esildise raames säilitada näidustuse hästi tõendatud kasutuse alusel ja riskile viitavate tõendite puudumisel, nt uued ravimiohutuse järelevalve andmed seoses oodatud efektiivsuse puudumise kahtlusega. Talled on Prantsusmaal olnud aastakümneid lubatud sihtliik samade näidustustega kui vasikad. Seetõttu võib tallede korral aktsepteerida vasikate näidustuste ekstrapoleerimist.

Seoses keeluaajaga ei esitanud müügiloo hoidja talledega tehtud uuringuid ravimi Adjusol jääkide ammendumise kohta. Et põhjendada talleliha ja söödavate kudede kavandatud keeluaega, esitas müügiloo hoidja publikatsioonid, mis käsitlesid sulfoonamiidi ja trimetoprimi jääkide vähenemist sellel sihtliigil.

Esitatud teave peeti piisava keeluaaja määramiseks tallede puhul ebapiisavaks. Tuginedes samadele kaalutlustele kui vasikate korral, järeldati siiski, et talleliha ja söödavate kudede praegu heakskiidetud 12-päevase keeluaaja säilitamine Adjusoli korral, kui seda manustatakse annustes 12,5 mg/kg sulfadiasiini ja 2,5 mg/kg trimetoprimi iga 12 tunni järel 4–7 järjestikusel päeval, tagab piisava tarbijaohutuse.

Sead

Kavandatud näidustus oli: „Bakteri *Streptococcus suis* põhjustatud poliüartriidi, *Pasteurella multocida* või *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud ägeda enteriidi ravi ja metafülaktika.“ Selle toetuseks esitas müügiloo hoidja andmed sulfadiasiini-trimetoprimi kombinatsioonide farmakokineetika kohta, PK/PD põhjenduse ja kirjandusülevaate sihtpatogeenide kohta.

Ei esitatud kliinilisi andmeid, mis toetaksid kombinatsiooni efektiivsust nende patogeenide vastu kliinilises praktikas. Esitati kirjandusülevaade ja kuigi aktsepteeriti, et kombinatsiooni kasutatakse palju raviks kavandatud näidustustel, leiti, et toimeainete, annuste ja/või manustamisviisi erinevuste tõttu on selle kokkuvõtte väärtus piiratud ja seda saab pidada ainult toetavaks.

Müügiloo hoidja tehtud PK/PD-analüüsi kohaselt (vt üldmärkus eespool) saab sihtbakterite esinemist sigadel ravida soovitatavate annustega 25 mg/kg sulfadiasiini ja 5 mg/kg trimetoprimi iga 12 tunni järel 4–7 järjestikusel päeval, kui MIC on sulfadiasiini korral alla 4,6 µg/ml ja trimetoprimi korral alla 0,18 µg/ml. Olemasolevate andmete põhjal arvutati läviväärtused bakterite *S. suis*, *P. multocida* ja *E. coli* korral (vastavalt 4, 1 ja 1 µg/ml). *A. pleuropneumoniae* korral teatati, et MIC₉₀ väärtus on 0,25 µg/ml.

Peale selle näitavad programmide Vetpath IV ja Resapath ning kirjanduse andmed väga väikest tundlikkust *E. coli* korral, samas kui bakterite *P. multocida* ja *S. suis* korral on tundlikkus endiselt suur.

Teisalt klassifitseeritakse trimetoprim/sulfadiasiin D kategooria antimikroobikumideks ja seetõttu tuleb neid kasutada esmavaliku ravimitena alati, kui see on võimalik. Seevastu sigade kolibatsilloosi ravi alternatiivsed valikud on muu hulgas aminoglükosiidid (C kategooria), kinoloonid (B kategooria) ja kolistiin (A kategooria). Seetõttu pidas veterinaarravimite komitee põhjendatuks kavandatud näidustus heaks kiita (eelkõige seoses konkreetselt *E. coli* tundlikkusega ja kuna ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.5 „Erihoiatused“ märgitakse, et resistentsuse tõttu on *E. coli* korral eriti oluline bakterioloogilise proovi võtmine ja tundlikkuse määramine) ja seega säilitada võimalus kasutada trimetoprimi/sulfadiasiini kolibatsilloosi esmavaliku ravina piirkondades/farmides, kus *E. coli* tundlikkuse profiil seda võimaldab.

Seoses keeluaajaga ei esitanud müügiloo hoidja sigadega tehtud uuringuid ravimi Adjusol jääkide ammendumise kohta. Et põhjendada sealiha ja söödavate kudede kavandatud keeluaega, esitas müügiloo hoidja publikatsioonid, mis käsitlesid sulfoonamiidi ja trimetoprimi jääkide vähenemist sellel sihtliigil.

Esitatud teave peeti piisava keeluaaja määramiseks sigade puhul ebapiisavaks. Tuginedes samadele kaalutlustele kui vasikate korral, järeldati siiski, et sealiha ja söödavate kudede praegu heakskiidetud 12-päevase keeluaaja säilitamine Adjusoli korral, kui seda manustatakse annustes 25 mg/kg sulfadiasiini ja 5 mg/kg trimetoprimi iga 12 tunni järel 4–7 järjestikusel päeval, tagab piisava tarbijaohutuse.

Küülikud

Kavandatud näidustus oli: „*Pasteurella multocida* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud ägeda enteriidi ravi ja metafülaktika. Trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Staphylococcus aureus*’e põhjustatud mastiidi või nahahaiguse ravi.“ Selle toetuseks esitas müügiloo hoidja andmed sulfadiasiini-trimetoprimi kombinatsioonide farmakokineetika kohta, PK/PD põhjenduse ja kirjandusülevaate sihtpatogeenide kohta.

Ei esitatud kliinilisi andmeid ega kirjandusviiteid, kombinatsiooni efektiivsust nende patogeenide vastu kliinilises praktikas.

Müügiloo hoidja korraldatud PK/PD-analüüsi kohaselt (vt üldmärkus eespool) tuvastati, et läviväärtus pidi olema üle 1,8, kuid eri patogeenide kohta ei esitatud võrdlus-läviväärtusi ja seetõttu ei saadud järeldusi teha.

Programmist Resapath (2015–2018) saadud andmed tõendavad *P. multocida* väga stabiilset ja suurt tundlikkust kombinatsiooni suhtes (üle 91%).

2018. aastal teatati *E. coli* väga väiksest tundlikkusest (34%). Sellele vaatamata klassifitseeritakse trimetoprim/sulfadiasiin D kategooria antimikroobikumideks ja seetõttu tuleb neid kasutada esmavaliku ravimitena alati, kui see on võimalik. Seevastu küülikute kolibatsilloosi ravi alternatiivsed valikud on muu hulgas aminoglükosiidid (C kategooria), kinoloonid (B kategooria) ja kolistiin (A kategooria). Seetõttu pidas veterinaarravimite komitee põhjendatuks kavandatud näidustus heaks kiita (eelkõige seoses konkreetselt *E. coli* tundlikkusega ja kuna ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.5 „Erihoiatused“ märgitakse, et resistentsuse tõttu on *E. coli* korral eriti oluline bakterioloogilise proovi võtmine ja tundlikkuse määramine) ja seega säilitada võimalus kasutada trimetoprimi/sulfadiasiini kolibatsilloosi esmavaliku ravina piirkondades/farmides, kus *E. coli* tundlikkuse profiil seda võimaldab.

S. aureus’e tundlikkus on suurenenud 50%-lt 2010. aastal 72%-ni 2018. aastal. Müügiloo hoidja esitatud raviväidet ei peetud bakteri *S. aureus* korral vastuvõetavaks, sest ravimvorm (toode tuleb segada joogivees) võimaldab väidet ainult seoses põllumajandusloomade ravi ja metafülaktikaga

kooskõlas veterinaarravimite komitee suunistega, mis käsitlevad antimikroobseid aineid sisaldavate veterinaarravimite efektiivsuse tõendamist (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Vaatamata sellele, et puuduvad andmed ravimi efektiivsuse põhjendamiseks kavandatud näidustustel, leidis veterinaarravimite komitee, et artikli 34 kohase esildise raames võib näidustuse säilitada hästi tõendatud kasutuse alusel ja riskile viitavate tõendite puudumisel, nt uued ravimiohutuse järelevalve andmed seoses oodatud efektiivsuse puudumise kahtlusega. Küülikud on Prantsusmaal olnud aastakümneid heakskiidetud sihtlik trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundlike bakterite põhjustatud infektsioonide ravis, ning säilitamiseks Adjusoli kättesaadavust selle vähemtähtsa liigi oluliste haiguste raviks, järel dati, et küülikute korral võib aktsepteerida näidustusi üksnes *P. multocida* ja *E. coli* põhjustatud infektsioonide raviks, tuginedes tundlikkuse andmetele.

Seoses keeluajaga ei esitanud müügiloo hoidja küülikutega tehtud uuringuid ravimi Adjusol jääkide ammendumise kohta. Et põhjendada küülikuliha ja söödavate kudede kavandatud keeluaega, esitas müügiloo hoidja publikatsioonid, mis käsitlesid sulfoonamiidi ja trimetoprimi jääkide vähenemist sellel sihtliigil.

Esitatud teave peeti piisava keeluaaja määramiseks küülikute puhul ebapiisavaks. Tuginedes samadele kaalutlustele kui vasikate korral, järel dati siiski, et küülikuliha ja söödavate kudede praegu heakskiidetud 12-päevase keeluaaja säilitamine Adjusoli korral, kui seda manustatakse annustes 25 mg/kg sulfadiasiini ja 5 mg/kg trimetoprimi iga 12 tunni järel 4–7 järjestikusel päeval, tagab piisava tarbijaohutuse.

Kanad

Kavandatud näidustus oli: „*Pasteurella multocida* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide, *Avibacterium paragallinarum*’i põhjustatud nakkusliku nohu ning trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ravi ja metafülaktika. Trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Staphylococcus aureus*’e põhjustatud artriidi või sepsise ravi.” Selle toetuseks esitas müügiloo hoidja andmed sulfadiasiini-trimetoprimi kombinatsioonide farmakokineetika kohta, PK/PD-põhjenduse ja kirjandusülevaate sihtpatogeenide kohta.

Müügiloo hoidja tehtud PK/PD-analüüsi kohaselt (vt üldmärkus eespool) saab sihtbakterite esinemisel kanu ravida soovitatavate annustega 25 mg/kg sulfadiasiini ja 5 mg/kg trimetoprimi 4–7 järjestikusel päeval, kui MIC on sulfadiasiini korral kuni 1,8 µg/ml ja trimetoprimi korral 0,04 µg/ml.

E. coli jaoks arvutati läviväärtus 1 µg/ml. *E. coli* tundlikkus selle kombinatsiooni suhtes on viimaste andmete järgi osutunud üsna heaks (80%) ja stabiilseks.

Seoses *Staphylococcus aureus*’ega uuriti sulfadiasiini-trimetoprimi terapeutilist efektiivsust broileritel esile kutsutud artriidi katsemudelil publikatsioonis Mosleh *et al.* (2016)¹², milles tõendati, et fikseeritud kombinatsioon antuna 5 päeva veidi väiksemas annuses on efektiivne *S. aureus*’e põhjustatud infektsiooni ravis. Programmi Resapath andmete järgi on *S. aureus* kombinatsiooni suhtes endiselt väga tundlik. Müügiloo hoidja esitatud raviväidet ei peetud *S. aureus*’e korral vastuvõetavaks, sest ravimvorm (toode tuleb segada joogivees) võimaldab väidet ainult seoses põllumajandusloomade ravi ja metafülaktikaga kooskõlas veterinaarravimite komitee suunistega, mis käsitlevad antimikroobseid aineid sisaldavate veterinaarravimite efektiivsuse tõendamist (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

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

12 Mosleh.N *et al.* (2016). Comparative evaluation of therapeutic efficacy of sulfadiazine-trimethoprim, oxytetracycline, enrofloxacin and florfenicol on *Staphylococcus aureus*-induced arthritis in broilers. British Poultry Science, Vol. 57, No. 2, 179–184.

*A. paragallinarum*¹³ näidustuse toetuseks oli esitatud ainult üks kirjandusviide USA-st (Crispo *et al.*, 2019)¹³ ning muid andmeid ei esitatud, sh ei esitatud ka tundlikkuse andmeid programmist Resapath. Seda teavet peeti näidustuse heakskiitmiseks ebapiisavaks.

Seoses *Pasteurella multocida*ga tegid kliiniline väliuuringu White *et al.* (1983)¹⁴ ning selle andmed olid lisatud esialgse müügiloa toimikusse, kuid selle uuringu väärtust peeti piiratuks. Ükski esitatud kirjandusviide ei toetanud sulfadiasiini-trimetoprimi kombinatsiooni kasutamist kanadel kavandatud annuses. Müügiloa hoidja ei esitanud tundlikkuse andmeid. Seetõttu loeti need andmed näidustuse toetamiseks ebapiisavaks.

Seoses keeluaajaga esitas müügiloa hoidja broileritega tehtud jääkide ammendumise omandiõigusega uuringu, mis tehti enne trimetoprimi lõplike ravimijääkide piirnormide kehtestamist kooskõlas OECD hea laboritava suunistega. Broilereid raviti ravimiga Adjusol tmp sulfa liquide, mida manustati joogiveega (*ad libitum*) 5 päeva. Sulfadiasiini keskmine tegelik annus oli $43,9 \pm 12,0$ mg/kg ööpäevas ja trimetoprimi keskmine annus $43,9 \pm 2,3$ mg/kg ööpäevas.

Uuringus kasutatud loomade arvu (35) ja proovide kogumise aega peeti andmete hindamiseks piisavaks. Leiti, et saadud annus esindas ravimi tavapärasest manustamisest ning oli kooskõlas annustusskeemiga Kreekas ja Portugalis.

Sulfadiasiini puhul võib statistilist meetodit kasutada naha suhtes, mille tulemusena on keeluaaja pikkus 9 päeva, kuid lineaarsuse kriteerium ei ole siiski täidetud. Ülejäänud kudede suhtes ei saa statistilist meetodit kasutada, sest enamikul tapakordadel jäid uuritavate loomade eri kudedes kontsentratsioonid alla määramispiiri. Seetõttu tuleb keeluaaja arvutamisel kasutada alternatiivset meetodit. Sel juhul on 10. päeval kõik ravimijäägid kõigis kudedes alla sulfadiasiini jääkide piirnormi ja pärast 20% ohutusvahemiku lisamist võib sulfadiasiini korral pidada piisavaks keeluaajaks 12 päeva.

Et trimetoprimi korral on määramispiir sama mis ravimijääkide piirnorm (50 µg/kg), ei ole trimetoprimijääkide käitumine teada ja seega ei olnud keeluaega võimalik määrata.

Oluline puudus tuvastati seoses külmutatud toimeainete stabiilsust käsitleva teabega. Trimetoprimi stabiilsus külmutatud kudedes ei ole teada. Näib, et sulfadiasiin ei ole külmutatud neerukudedes stabiilne (jääkide kontsentratsioon on alla määramispiiri isegi vahetult pärast ravi lõppu). Müügiloa hoidja ei esitanud selgitusi selle tähelepaneku kohta. Seega käsitatakse, et selle uuringu tulemuste põhjal on sulfadiasiini ammendumine neerudes teadmata. Samuti ei esitatud teavet temperatuuril – 20 °C säilitatud kudede jäägiproovide säilitusperioodi kohta. Nende puuduste tõttu ei saadud esitatud ravimijääkide ammendumise uuringu alusel järeldusi teha.

Peale selle esitas müügiloa hoidja toetavad dokumendid sulfoonamiidi ja trimetoprimi jääkide ammendumise kohta sellel sihtliigil. Need dokumendid koosnesid erinevatest jääke käsitlevatest tsitaatidest trimetoprimi käsitlevas kokkuvõtlikus aruandes¹⁵ ning kirjandusviidetest sulfoonamiidi- ja trimetoprimijääkide kohta.

Eraldi võetuna peeti esitatud andmeid kanade piisava keeluaaja määramiseks ebapiisavaks. Vaadeldes kõiki esitatud üldandmeid ja võttes arvesse ka artikli 34 kohase esildise raamistikku, järeldati siiski, et kanaliha ja söödavate kudede praegu heakskiidetud 12-päevase keeluaaja säilitamine Adjusoli korral, kui seda manustatakse annustes 25 mg/kg sulfadiasiini ja 5 mg/kg trimetoprimi iga 12 tunni järel 4–7 järjestikusel päeval, tagab piisava tarbijaohutuse.

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.

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

3. Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine

Sissejuhatus

Kasulikkuse ja riski hindamine tehakse direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kontekstis, et ühtlustada ELis veterinaarravimi Adjusol tmp sulfa likuide ja sarnaste nimetuste müügiloa andmise tingimused. Esildise tulemusel ühtlustatakse ravimiteave täielikult. Käesolevas hindamises keskendutakse ühtlustamisega seotud küsimustele, mis võivad muuta kasulikkuse ja riski tasakaalu.

Adjusol on joogivees/piimas kasutatav lahus, mis sisaldab toimeainetena 83,35 mg/ml sulfadiasiini ja 16,65 mg/ml trimetoprimi. Veterinaarravim on näidustatud infektsioonide korral, mida põhjustavad sulfadiasiini-trimetoprimi kombinatsiooni suhtes tundlikud bakterid.

Kasulikkuse hindamine

Esitatud andmete alusel saab toetada järgmisi Adjusoli näidustusi:

Mittemäletsevad vasikad ja talled

Pasteurella multocida või *Mannheimia haemolytica* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud infektsioonide ravi ja metafülaktika.

Enne ravimi kasutamist tuleb tõestada haiguse olemasolu karjas.

Sead

Pasteurella multocida või *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning bakteri *Streptococcus suis* või trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud infektsioonide ravi ja metafülaktika.

Enne ravimi kasutamist tuleb tõestada haiguse olemasolu karjas.

Küülikud

Pasteurella multocida põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibatsilloosi ravi ja metafülaktika.

Enne ravimi kasutamist tuleb tõestada haiguse olemasolu karjas.

Kanad

Trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibatsilloosi ravi ja metafülaktika.

Enne ravimi kasutamist tuleb tõestada haiguse olemasolu karjas.

Nende näidustuste toetuseks esitas müügiloa hoidja kombinatsiooni *in vitro* tundlikkuse, farmakokineetika ja farmakokineetilise/farmakodünaamilise (PK/PD) modelleerimise meetodi andmetest ning teaduskirjanduse põhjendused, sealhulgas kavandatud fikseeritud kombinatsiooni või muude trimetoprimi ja sulfoonamiidi kombinatsioonide efektiivsusandmed.

Heakskiidetud annustamisrežiim oli iga sihtbakteriliigi korral põhjendatud PK/PD-meetodi kombinatsiooniga, ajakohaste MIC-dega nende olemasolul ja kirjanduses avaldatud efektiivsusandmetega, mis toetavad pakutavat annustusskeemi.

Riskihindamine

Et soovitatud annustamisskeeme ei ole suurendatud ja näidustusi ei ole laiendatud võrreldes juba heakskiidetud näidustustega, ei tekitanud sihtloomade ohutuse hindamine, keskkonnarisk ja kasutajaohutus uusi küsimusi.

Ravimiteabes esitatud ühtlustatud hoiatusi ja ettevaatusabinõusid peetakse piisavaks, et tagada ravimi ohutus sihtloomadele ja kasutajatele. Ravimiteabesse on lisatud teave, et trimetoprim püsib pinnases.

Avaldati üks ravimijääkide ammendumise uuring kanadel, mis ei võimalda teha järeldusi seoses andmete usaldusväärsuse ja valideerimise ning seega ka ravitulemusega. Müügiloa hoidja esitas ka mitu kirjandusviidet, et põhjendada kavandatud keeluaegu kõigil sihtliikidel. Olemasoleva üldteabe hindamise põhjal peeti kõigile sihtliikidele praegu kehtestatud keeluaegu tarbijatele ohutuks.

Müügiloa hoidja esitas teabe trimetoprimi/sulfoonamiidide kombinatsiooni vastase resistentsuse praeguse olukorra kohta. Ettevaatusabinõud loomadel kasutamise ajal on esitatud ravimiteabes, arvestades praeguste antimikroobikumide aruka ja mõistliku kasutamise soovitustega. Farmakodünaamilisi omadusi käsitlevat teavet on uuendatud *E. coli* puhul täheldatud tundlikkuse protsentide osas igal sihtloomaliigil.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Adjusoli ühtlustatud ravimiteave sisaldab teavet, mis on vajalik ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks sihtliigil.

Adjusoliga on seotud antimikroobikumide mõistliku kasutamise hoiatused, mis vastavad veterinaarravimite komitee suunistele antimikroobikume käsitleva ravimi omaduste kokkuvõtte kohta (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Kasutajatel soovitatakse võtta ravimi käsitlemisel asjakohaseid ettevaatusabinõusid, et vältida kokkupuudet ravimiga.

Tarbijaohutuse tagamiseks on keeluajad läbi vaadatud pärast olemasolevate andmete hindamist jääkide ammendumise kohta.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine ja järeldused

Adjusol kiideti heaks eespool loetletud näidustustel mittemäletsevatel vasikatel ja lambatalledel, sigadel, küülikutel ja kanadel kasutamiseks. Sihtpatogeenide resistentsusolukorda peetakse soodsaks.

Raskete kõrvaltoimete kohta on vähe tõendeid, v.a seoses kasutamisega raske neeruhaiguse, oliguuria või anuuriaga loomadel.

Riski kasutajatele peeti väikseks ning ravimiteabesse on lisatud piisav teave kasutajaohutuse tagamiseks.

Tarbijaohutuse tagamiseks sätestatud keeluajad on rahuldavad.

Olles kaalunud esildise aluseid ja müügiloa hoidja esitatud andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

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

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee leidis, et esildise eesmärk oli ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte;
- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloo hoidjate kavandatud kokkuvõtte ravimi omaduste, märgistuse ja pakendi infolehe kohta ning arutas kõiki esitatud andmeid,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta ravimi Adjusol tmp sulfa liquide ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube. Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

(Veterinaarravimi väljamõeldud nimetus) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml lahus joogivees/piimas manustamiseks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeained:

Sulfadiasiin 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Lahus joogivees/piimas manustamiseks.

Helekollane veidi viskoosne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Vatsaseede eelses perioodis vasikad, vatsaseede eelses perioodis lambad, sead, küülikud ja kanad.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Vatsaseede eelses perioodis vasikad ja talled

Trimetoprini ja sulfadiasiini suhtes tundlike *Pasteurella multocida* või *Mannheimia haemolytica* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning *Escherichia coli* põhjustatud infektsioonide ravi ja metafülaktika.

Haiguse esinemine rühmas peab enne ravimi kasutamist olema kinnitatud.

Sead

Trimetoprini ja sulfadiasiini suhtes tundlike *Pasteurella multocida* või *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning *Streptococcus suis*'i või *Escherichia coli* põhjustatud infektsioonide ravi ja metafülaktika.

Haiguse esinemine rühmas peab enne ravimi kasutamist olema kinnitatud.

Küülikud

Trimetoprini ja sulfadiasiini suhtes tundlike *Pasteurella multocida* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ja *Escherichia coli* põhjustatud kolibatsilloosi ravi ning metafülaktika.

Haiguse esinemine rühmas peab enne ravimi kasutamist olema kinnitatud.

Kanad

Trimetoprini ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibatsilloosi ravi ning metafülaktika.

Tekitaja esinemine karjas peab enne ravimi kasutamist olema kinnitatud.

4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeainete või ravimi ükskõik milliste abiainetes suhtes.
Mitte kasutada loomadel, kellel on raske maksa- või neeruhaigus, oliguuria või anuuria.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Raskelt haigetel loomadel võib olla vähenenud söögiisu ja veetarbimine. Vajaduse korral tuleb veterinaarravimi kontsentratsiooni joogivees kohandada, et olla kindel soovitatava annuse tarbimises.

Sead, vatsaseede eelses perioodis vasikad, vatsaseede eelses perioodis talled ja küülikud: haiguse tagajärjel võib loomade ravimitarbimine muutuda. Kui loomad ei joo piisavalt vett, tuleb neid ravida parenteraalselt, kasutades loomaarsti väljakirjutatud sobivat süstitavat ravimit.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Bakterite tundlikkuse tõenäolise varieeruvuse (ajaline, geograafiline) tõttu tugevdatud sulfoonamiidide suhtes võib bakterite resistentsuse esinemine olla eri riikides ja isegi farmide vahel erinev ning seetõttu soovitatakse võtta bakterioloogilisi proove ja analüüsida bakterite tundlikkust. See on eriti tähtis *E. coli* infektsioonide puhul, mille korral täheldatakse suurt resistentsuse protsenti (vt lõik 5.1).

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite tundlikkuse määramisel. Kui see ei ole võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlikul, farmi tasemel) epidemioloogilisel teabel sihtpatogeeni tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamine, mis erineb ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistest, võib suurendada sulfadiasiini ja trimetoprimi suhtes resistentsete bakterite esinemissagedust ning samuti vähendada trimetoprimi kombinatsioonide efektiivsust teiste sulfoonamiididega ristiresistentsuse võimaluse tõttu.

Ravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobse ravi põhimõtteid.

Neerutalitluse halvenemise vältimiseks ravi ajal esineva kristalluuria tõttu tuleb tagada, et loom saaks piisavalt joogivett.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Ravim sisaldab sulfadiasiini, trimetoprimi ja makrogooli, mis võivad mõnel inimesel põhjustada allergilisi reaktsioone. Ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes võib kaasa tuua ristireaktsioone teiste antibiootikumidega. Allergilised reaktsioonid nendele ainetele võivad mõnikord olla tõsised.

Inimesed, kes on sulfoonamiidide, trimetoprimi või makrogooli suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

See veterinaarravim võib põhjustada naha või silmade ärritust. Ravimisisaldusega joogivee valmistamisel ja manustamisel tuleb vältida ravimi sattumist nahale ning silmadesse. Veterinaarravimi käsitlemisel tuleb kasutada järgnevaid isikukaitsevahendeid: veekindlaid kindad ja kaitseprille. Juhuslikul ravimi sattumisel silmadesse või nahale pesta vastavat piirkonda rohke veega ja nahalööbe tekkimisel pöörduda viivitamatult arsti poole ning näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist pesta käed.

See veterinaarravim võib allaneelamisel olla kahjulik. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Väga harvadel juhtudel on kanadel teatatud veetarbimise vähenemisest.

Kirjanduses on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1 loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud)

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel on näidanud teratogeenset ning fetotoksilist toimet.

Mitte kasutada tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mitte manustada samal ajal koktsidiostaatikumide või sulfoonamiide sisaldavate veterinaarravimitega.

Mitte manustada koos PABA-ga (paraaminobensoehape).

Sulfoonamiidid tugevdavad antikoagulantide toimet.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis:

Suukaudseks manustamiseks joogivees/piimaasendajas.

Annustamine:

Vatsaseede eelses perioodis vasikad ja talled

12,5 mg sulfadiasiini ja 2,5 mg trimetoprimi kg kehamassi kohta (vastab 1,5 ml lahusele 10 kg kehamassi kohta) iga 12 tunni järel 4...7 järjestikusel päeval segatuna piimaasendajaga (vee lisamisel).

Sead ja küülikud

25 mg sulfadiasiini ja 5 mg trimetoprimi kg eluskaalu kohta päevas (vastab 3 ml lahusele 10 kg eluskaalu kohta päevas) 4...7 järjestikusel päeval lahjendatuna joogivees.

Kanad

25 mg sulfadiasiini ja 5 mg trimetoprimi kg eluskaalu kohta päevas (vastab 0,3 ml lahusele kg eluskaalu kohta päevas) 4...7 järjestikusel päeval lahjendatuna joogivees.

Ravimilahuste valmistamise juhised

Õige annustamise tagamiseks tuleb kehamass kindlaks määrata nii täpselt kui võimalik, et vältida alaannustamist. Ravimisisaldusega vee tarbimine sõltub loomade füsioloogilisest ja kliinilisest seisundist. Õige annuse saamiseks tuleb sulfadiasiini ja trimetoprimi kontsentratsiooni vastavalt kohandada.

Veele lisatav ravimikogus arvutatakse järgmise valemi põhjal:

$$\frac{\text{annus (mg ravimit kg kehamassi kohta päevas)} \times \text{ravitavate loomade keskmine kehamass (kg)}}{\text{Keskmine päevane veetarbimine (liitrites) looma kohta}} = \frac{\text{mg ravimit liitri joogivee/piima kohta}}$$

Ravimisisaldusega joogivesi peab ravi jooksul olema ainus joogivee allikas. 24 tunni jooksul kasutamata jäänud ravimisisaldusega joogivesi tuleb ära visata.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Sulfoonamiidide üleannustamine põhjustab neerutoksilisust. Selle tekkimisel tuleb ravimi manustamine lõpetada.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Vasikad:

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Talled:

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Sead:

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Küülikud:

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Kanad:

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Munad: mitte kasutada lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse tarvitada inимtoiduks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: infektsioonivastased ained süsteemseks kasutamiseks.

ATCvet kood: QJ01EW10.

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Trimetoprimil ja sulfadiasiinil on lai toimespekter grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite, sealhulgas *Streptococcus suis*'i, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* ja *E. coli* vastu *in vitro*. Sulfoonamiidid blokeerivad paraaminobensoehappe muutumist dihidrofoolhappeks. Nende toime on bakteriostaatiline.

Trimetoprim inhibeerib dihidrofoolhappe reduktaasi, mis muudab dihidrofoolhappe tetrahidrofoolhappeks.

Trimetoprimi ja sulfoonamiidide kombinatsiooni toime on bakteritsiidne. Seega põhjustavad sulfoonamiidid ja trimetoprim nende kahe ensüümi järjestikuse blokaadi, millel on tähtis osa bakterite ainevahetuses. Nende toime on sünergistlik ja ajast sõltuv.

Bakterite resistentsust trimetoprimi ja sulfoonamiidide suhtes vahendatakse viie peamise mehhanismi kaudu: (1) muutused membraani läbilaskvuses ja/või väljavoolupumpades, (2) looduslikult mittetundlikud sihtensüümid, (3) sihtensüümide muutused, (4) sihtensüümide mutatsioonilised või rekombinantset muutused ja (5) ravimiresistentsete sihtensüümide omandatud resistentsus.

Allpool on toodud *E. coli* olemasolevad tundlikkuse andmed Vetpath IV (2015. ja 2016. aasta) ning 2019. aasta Resapathi programmide aruannetest.

Esitatud tundlikkuse andmed näitasid sigadelt isoleeritud *E. coli* suurt resistentsust (39% klassifitseeritud tundlikena VetPath IV andmetes – n = 333 ja 51% Resapathi andmetes – n = 1834).

Vasikate puhul näitasid VetPath IV andmed (n = 230) 70% tundlikkust, samas kui Resapathi programmis vatsaseede eelses perioodis vasikatel (n = 4148) ning talledele (n = 334) oli tundlikkuse protsent vastavalt 60% ja 61%. Seda tähelepanekut on juba selgitatud resistentsse populatsiooni olemasoluga, mida iseloomustab bimodaalne jaotumine.

Küülikutelt saadud *E. coli* puhul oli Resapathi programmist saadud andmete kohaselt tundlikkuse protsent ainult 34% (n = 227).

Kanadel ja kalkunitel näitasid VetPath IV programmist (n = 65) saadud andmed *E. coli* tundlikkust 83%.

5.2. Farmakokineetilised andmed

Sulfadiasiini ja trimetoprimi farmakokineetilised omadused on liigist sõltuvad. Pideva manustamisega joogivees saavutatakse tasakaalukontsentratsioon ligikaudu kahe päevaga.

Üldiselt imendub sulfadiasiin suukaudsel manustamisel täielikult ja kiiresti väga püsiva plasmasisaldusega ning suukaudne biosaadavus on vahemikus 80...90%, välja arvatud küülikutel (29%). Seondumine plasmavalkudega on vahemikus 28...80% olenevalt liigist (28% sead, 49% vasikad, 80% kanad). See jaotub kõigil liikidel laialdaselt enamikus kudedes ja organites. Sulfadiasiin metaboliseerub maksas ja eritub peamiselt uriiniga.

Trimetoprim imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja hästi, suukaudne biosaadavus on vahemikus 80...90%. Ligikaudu 30...60% trimetoprimist seondub plasmavalkudega olenevalt liigist (49% sead, 57% vasikad, 77% kanad) ning see jaotub kõigil liikidel laialdaselt enamikus kudedes ja organites. Kontsentratsioonid kudedes, eriti kopsudes, maksas ja neerudes, on sageli suuremad kui vastavad plasmakontsentratsioonid. Trimetoprim metaboliseerub tõenäoliselt maksas ja eritub peamiselt uriiniga. Trimetoprimi eritumise kiirus on üldiselt kõigil liikidel suurem kui sulfadiasiini oma.

Keskkonnaomadused

Trimetoprim püsib pinnases.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Makrogool 200
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)
Puhastatud vesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat.
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: kohe kasutamiseks.
Kõlblikkusaeg pärast joogivees lahjendamist vastavalt juhistele: 24 tundi.

Kõlblikkusaeg pärast piimas lahjendamist vastavalt juhiste: 2 tundi.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida kuivas kohas.

Hoida valguse eest kaitstult.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Keeratava plastkorgiga suletud polüetüleenist pudelid või konteinerid.

Pakendi suurused

Pappkarp, mis sisaldab ühe 100 ml, 250 ml, 500 ml või 1 l pudeli.

2 l, 5 l, 10 l konteiner.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp ja 100 ml, 250 ml, 500 ml või 1 l pudel

2 l, 5 l, 10 l konteiner

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Väljamõeldud nimetus> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml lahus manustamiseks joogivees/piimas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab:

83,35 mg Sulfadiasiin

16,65 mg Trimetoprim

3. RAVIMVORM

Lahus joogivees/piimas manustamiseks.

4. PAKENDI SUURUS(ED)

100 ml

250 ml

500 ml

1 l

2 l

5 l

10 l

5. LOOMALIIGID

Vatsaseede eelses perioodis vasikad, vatsaseede eelses perioodis lambad, sead, küülikud ja kanad.

6. NÄIDUSTUS(ED)**7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Vasikad

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Talled

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Sead

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Küülikud

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Kanad

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Munad: mitte kasutada lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse tarvitada inимtoiduks.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

10. KÕLBLIKUSAEG

EXP {kuu.aasta}

Pärast esmast avamist kasutada kohe.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida kuivas kohas.

Hoida valguse eest kaitstult.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Prantsusmaa

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

17. TOOTJAPOLNE PARTII NUMBER

Partii {number}

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT:

<Väljamõeldud nimetus> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml lahus manustamiseks joogivees/piimas

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja ja partii vabastamise eest vastutav tootja:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Prantsusmaa

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Väljamõeldud nimetus> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml lahus manustamiseks joogivees/piimas

Sulfadiasiin

Trimetoprim

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Üks ml sisaldab:

Toimeained:

Sulfadiasiin 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Helekollane veidi viskoosne lahus.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Vatsaseede eelses perioodis vasikad ja talled

Trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundlike *Pasteurella multocida* või *Mannheimia haemolytica* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning *Escherichia coli* põhjustatud infektsioonide ravi ja metafülaktika.

Haiguse esinemine rühmas peab enne ravimi kasutamist olema kinnitatud.

Sead

Trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundlike *Pasteurella multocida* või *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ning *Streptococcus suis*'i või *Escherichia coli* põhjustatud infektsioonide ravi ja metafülaktika.

Haiguse esinemine rühmas peab enne ravimi kasutamist olema kinnitatud.

Küülikud

Trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundlike *Pasteurella multocida* põhjustatud respiratoorsete infektsioonide ja *Escherichia coli* põhjustatud kolibatsilloosi ravi ning metafülaktika.

Haiguse esinemine rühmas peab enne ravimi kasutamist olema kinnitatud.

Kanad

Trimetoprimi ja sulfadiasiini suhtes tundliku *Escherichia coli* põhjustatud kolibatsilloosi ravi ning metafülaktika.

Tekitaja esinemine karjas peab enne ravimi kasutamist olema kinnitatud.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeainete või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes. Mitte kasutada loomadel, kellel on raske maksa- või neeruhaigus, oliguuria või anuuria.

6. KÕRVALTOIMED

Väga harvadel juhtudel on kanadel teatatud veetarbimise vähenemisest.

Kirjanduses on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1 loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud)

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Vatsaseede eelses perioodis vasikad, vatsaseede eelses perioodis lambad, sead, küülikud ja kanad.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Manustamisviis:

Suukaudseks manustamiseks joogivees/piimaasendajas.

Annustamine:

Vatsaseede eelses perioodis vasikad ja talled

12,5 mg sulfadiasiini ja 2,5 mg trimetoprimi kg kehamassi kohta (vastab 1,5 ml lahusele 10 kg kehamassi kohta) iga 12 tunni järel 4...7 järjestikusel päeval segatuna piimaasendajaga (vee lisamisel).

Sead, küülikud

25 mg sulfadiasiini ja 5 mg trimetoprimi kg eluskaalu kohta päevas (vastab 3 ml lahusele 10 kg eluskaalu kohta päevas) 4...7 järjestikusel päeval lahjendatuna joogivees.

Kanad

25 mg sulfadiasiini ja 5 mg trimetoprimi kg eluskaalu kohta päevas (vastab 0,3 ml lahusele kg eluskaalu kohta päevas) 4...7 järjestikusel päeval lahjendatuna joogivees.

Ravimilahuste valmistamise juhised

Õige annustamise tagamiseks tuleb kehamass kindlaks määrata nii täpselt kui võimalik, et vältida alaannustamist. Ravimisisaldusega vee tarbimine sõltub loomade füsioloogilisest ja kliinilisest seisundist. Õige annuse saamiseks tuleb sulfadiasiini ja trimetoprimi kontsentratsiooni vastavalt kohandada.

Veele lisatav ravimikogus arvutatakse järgmise valemi põhjal:

$$\frac{\text{annus (mg ravimit kg kehamassi kohta päevas)} \times \text{ravitavate loomade keskmine kehamass (kg)}}{\text{Keskmine päevane veetarbimine (liitrites) looma kohta}} = \frac{\text{mg ravimit liitri joogivee/piima kohta}}$$

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Ravimisisaldusega joogivesi peab ravi jooksul olema ainus joogivee allikas.

24 tunni jooksul kasutamata jäänud ravimisisaldusega joogivesi tuleb ära visata.

10. KEELUAEG

Vasikad

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Talled

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Sead

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Küülikud

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Kanad

Lihale ja söödavatele kudedele: 12 päeva.

Munad: mitte kasutada lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse tarvitada inимtoiduks.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida kuivas kohas.

Hoida valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: kasutada kohe.

Kõlblikkusaeg pärast joogivees lahjendamist vastavalt juhiste: 24 tundi.

Kõlblikkusaeg pärast piimas lahjendamist vastavalt juhiste: 2 tundi.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta:

Raskelt haigetel loomadel võib olla vähenenud söögiisu ja veetarbimine. Vajaduse korral tuleb veterinaarravimi kontsentratsiooni joogivees kohandada, et olla kindel soovitatava annuse tarbimises.

Sead, vatsaseede eelses perioodis vasikad, vatsaseede eelses perioodis talled, küülikud: haiguse tagajärjel võib loomade ravimitarbimine muutuda. Kui loomad ei joo piisavalt vett, tuleb neid ravida parenteraalselt, kasutades loomaarsti väljakirjutatud sobivat süstitavat ravimit.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel:

Bakterite tundlikkuse tõenäolise varieeruvuse (ajaline, geograafiline) tõttu tugevdatud sulfoonamiidide suhtes võib bakterite resistentsuse esinemine olla eri riikides ja isegi farmide vahel erinev ning seetõttu soovitakse võtta bakterioloogilisi proove ja analüüsida bakterite tundlikkust. See on eriti tähtis *E. coli* infektsioonide puhul, mille korral täheldatakse suurt resistentsuse protsenti.

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite tundlikkuse määramisel. Kui see ei ole võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlikul, farmi tasemel) epidemioloogilisel teabel sihtpatogeeni tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamine, mis erineb ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistest, võib suurendada sulfadiasiini ja trimetoprimi suhtes resistentsete bakterite esinemissagedust ning samuti vähendada trimetoprimi kombinatsioonide efektiivsust teiste sulfoonamiididega ristiresistentsuse võimaluse tõttu.

Ravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobse ravi põhimõtteid.

Neerutalitluse halvenemise vältimiseks ravi ajal esineva kristalluuria tõttu tuleb tagada, et loom saaks piisavalt joogivett.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule:

Ravim sisaldab sulfadiasiini, trimetoprimi ja makrogooli, mis võivad mõnel inimesel põhjustada allergilisi reaktsioone. Ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes võib kaasa tuua ristireaktsioone teiste antibiootikumidega. Allergilised reaktsioonid nendele ainetele võivad mõnikord olla tõsised.

Inimesed, kes on sulfoonamiidide, trimetoprimi või makrogooli suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima.

See veterinaarravim võib põhjustada naha või silmade ärritust. Ravimisisaldusega joogivee valmistamisel ja manustamisel tuleb vältida ravimi sattumist nahale ning silmadesse. Veterinaarravimi käsitlemisel tuleb kasutada järgnevaid isikukaitsevahendeid: veekindlaid kindad ja kaitseprille. Juhuslikul ravimi sattumisel silmadesse või nahale pesta vastavat piirkonda rohke veega ja nahalööbe tekkimisel pöörduda viivitamatult arsti poole ning näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist pesta käed.

See veterinaarravim võib allaneelamisel olla kahjulik. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Tiinus, laktatsioon või munemisperiood:

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel on näidanud teratogeenset ning fetotoksilist toimet.

Mitte kasutada tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed:

Mitte manustada samal ajal koktsidiostaatikumide või sulfoonamiidide sisaldavate veterinaarravimitega.

Mitte manustada koos PABA-ga (paraaminobensoehape).

Sulfamiidid tugevdavad antikoagulantide toimet.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid):

Sulfoonamiidide üleannustamine põhjustab neerutoksilisust. Selle tekkimisel tuleb ravimi manustamine lõpetada.

Sobimatus:

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Küsige palun oma loomaarstilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

<PP.KK.AAAA>

Täidetakse riiklikult.

15. LISAINFO

Pakendi suurused

Pappkarp, mis sisaldab ühe 100 ml, 250 ml, 500 ml või 1 l pudeli.

2 l, 5 l, 10 l konteiner.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.