

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Ranska	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetopriimi Sulfadiatsiini	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oraaliliuos	Nauta (vasikat), lammas (karitsat), sika, kani ja siipikarja (kanat, kalkkunat, ankat)	Suun kautta
Kreikka	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetopriimi Sulfadiatsiini	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oraaliliuos	Broileri	Suun kautta
Luxemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetopriimi Sulfadiatsiini	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oraaliliuos	Nauta (vasikat), lammas (karitsat), sika, kani ja siipikarja (kanat, kalkkunat, ankat)	Suun kautta
Portugali	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	Trimetopriimi Sulfadiatsiini	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oraaliliuos	Broileri	Suun kautta

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Adjusol tmp sulfa liquide ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Adjusol tmp sulfa liquide ja muut kauppanimet (jäljempänä Adjusol) ovat juomaveteen tai maitoon sekoitettavia liuoksia. Adjusol sisältää vaikuttavina aineina 83,35 mg/ml sulfadiatsiinia ja 16,65 mg/ml trimetopriimia. Eläinlääke on tarkoitettu sellaisten bakteeri-infektioiden hoitoon, joiden aiheuttaja on herkkä sulfadiatsiinin ja trimetopriimin yhdistelmälle.

Euroopan komissio lähetti eläinlääkekomitealle / Euroopan lääkevirastolle 8. heinäkuuta 2019 direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan 1 kohdan mukaisen ilmoituksen Adjusol tmp sulfa liquide - valmistetta ja sen muita kauppanimiä koskevasta menettelystä. Euroopan komissio siirsi asian komitean/viraston käsiteltäväksi sen vuoksi, että EU:n jäsenvaltiot olivat tehneet erilaisia kansallisia päätöksiä, joiden takia Adjusol tmp sulfa liquidien ja sen muiden kauppanimien tuotetiedoissa oli eroja.

Eroavaisuudet olemassa olevissa tuotetiedoissa liittyvät erityisesti kohde-eläinlajeihin, käyttöaiheisiin ja annostukseen.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Myyntiluvan haltija toimitti kohde-eläinlajeja koskevien ehdotettujen käyttöaiheiden (katso jäljempänä) tueksi yhdistelmän *in vitro* -herkkyystietoja, farmakokineettisiä tietoja, farmakokineettisen/farmakodynaamisen mallinnuksen sekä perusteluja tieteellisestä kirjallisuudesta, mukaan lukien ehdotetun yhdistelmälääkkeen tai muiden trimetopriimiin ja sulfonamidiin liittyvien yhdistelmien tehotiedot.

Kirjallisuuskatsaus toimitettiin, jotta yhdistelmälääkkeellä hoidettavat bakteerit voitaisiin määrittää kullekin eläinlajille, mutta sen ei katsottu tukevan riittävästi mitään käyttöaihetta.

Yhdistelmälääkkeen tehosta on saatavilla vain vähän kliinisiä tietoja Adjusolin asiakirja-aineistosta ja tieteellisestä kirjallisuudesta. Tutkimukset olivat yleensä vanhoja, otoskoko oli pieni, käytetyt annokset eivät vastanneet ehdotettuja annoksia, tutkimukset koskivat eri eläinten alaluokkia ja antoreittinä ei aina ollut juomavesi. Joissakin tutkimuksissa käytettiin muita sulfonamideja kuin sulfadiatsiinia. Siksi eläinlääkekomitea katsoi, että toimitetut kirjallisuustiedot eivät olleet keskeisiä mutta ne tukivat ehdotettuja käyttöaiheita.

Koska luotettavia kliinisiä tietoja ei ole, myyntiluvan haltija esitti farmakokineettisen/farmakodynaamisen mallin kaikkien kohde-eläinlajien käyttöaiheiden ja annosteluohjelmien tueksi.

Myyntiluvan haltija kuvaili yhdistelmien kineettistä käyttäytymistä kaikissa kohde-eläinlajeissa toimittamalla useita kirjallisuusviitteitä ja niiden yhteenvetoja. Katsaus on kattava ja täydellinen, ja valmisteyhteenvedon kohdan 5.2 "Farmakokinetiikka" tiedot on laadittu hyvin niiden pohjalta.

Tieteellisessä kirjallisuudessa on kuvattu täsmällisesti, että sulfonamidit ja trimetopriimi ovat bakteriostaatteja, kun kutakin ainetta käytetään erikseen, ja yhdistelmänä käytettynä niillä on bakterisidinen vaikutus. Näillä yhdisteillä on synergistinen vaikutus herkkiin bakteereihin.

Klassinen antimikrobisen vaikutuksen malli, johon sulfonamidit ja trimetopriimi on luokiteltu, on aikasidonnainen (pitoisuudesta riippumaton tappava vaikutus). Siinä indeksiä $T > MIC$ (pienin kasvua estävä pitoisuus) pidetään soveltuvana farmakokineettis-farmakodynaamisenä indeksinä

(plasma-pitoisuus ei hoidon aikana saa laskea alle tietyn tehoavan plasma-pitoisuuden). Myyntiluvan haltija ei arvioinut tätä lähestymistapaa, vaan valitsi farmakokineettis-farmakodynaamiseksi indeksiksi AUC/MIC:n. Toutain ym. (2019)¹ osoittivat puolimekaanisella *in silico* -mallilla, että AUC/MIC on soveltuvin indeksi, kun terminaalinen puoliintumisaika on suhteellisen pitkä verrattuna annosväliin. Eläinlääkekomitea piti tätä lähestymistapaa hyväksyttävänä, mutta piti myös tärkeänä AUC/MIC:n validointia tehon indeksinä. Näin varmistetaan, että mikrobilääkeresistenssin riski ei kasva, kun $T > MIC$ on asianmukainen mittari. Lisäksi näytettiin toteen, että kolme farmakokineettis-farmakodynaamista indeksia ($T > MIC$, AUC/MIC ja C_{max}/MIC) ovat jossain määrin kolineaarisia (Greko ym., 2003)². Siksi eläinlääkekomitea olisi pitänyt parempana farmakokineettistä/farmakodynaamista analyysiä, jonka perustana on sekä $T > MIC$ että AUC/MIC.

Mitä tulee myyntiluvan haltijan valitsemaan lähestymistapaan, farmakokineettis-farmakodynaamisen indeksin (AUC/MIC) raja-arvo, jolla saavutetaan bakterisidinen vaikutus, oli arvion mukaan yli 25 tuntia Chengin ym. (2009)³ julkaisun perusteella. Arvo saatiin tiettyssä ihmisryhmässä (thaimaalaisia henkilöitä) oman time-kill-tutkimuksen perusteella (jossa käytettiin *Burkholderia pseudomallei* -isolaatteja), joten eläinlääkekomitea ei hyväksynyt sitä yleismaailmalliseksi arvoksi. Yleensä katsotaan, että bakterisidinen vaikutus saavutetaan todennäköisesti, kun arvo on noin 100, mutta eläinlääkekomitea hyväksyi tässä 34 artiklan mukaisessa menettelyssä myyntiluvan haltijan ehdottaman farmakodynaamisen tavoitearvon.

Myyntiluvan haltija teki lisäksi useita ekstrapolointeja farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa mallissa. Ne liittyivät esimerkiksi lineaariseen farmakodynaamiseen käyttäytymiseen, pitoisuuksien pieneen vaihteluun ja lääkemuotojen samankaltaisuuteen. Eläinlääkekomitea pystyi hyväksymään nämä ekstrapoloinnit yleensä tässä 34 artiklan mukaisessa menettelyssä, kun otetaan huomioon, että kyseistä mikrobilääkeyhdistelmää on käytetty useita vuosikymmeniä, juomaveteen liittyviä kirjallisuusviitteitä on vähän ja vertailu on vaikeaa.

Edellä mainittujen seikkojen perusteella eläinlääkekomitea totesi, että numeerisen lähestymistavan rakenne (AUC:n suora ekstrapolointi, kun verrattavat tiedot on saatu käyttämällä eri annosta) ja kaava (formula) olivat hyväksyttäviä. Numeerisia laskelmia pidettiin oikeina, joten myyntiluvan haltijan määrittämät MIC-arvon ylittävät arvot voitiin hyväksyä.

On huomioitava, että MIC-arvo määritetään jokaiselle vaikuttavalle aineelle. MIC-arvojen vertailussa voidaan käyttää vain yhtä arvoa (raja-arvoa) (yhdistelmän arvoa). Kun tämän lisäksi huomioidaan edellä mainittu synergistinen vaikutus, ennustettavan tehon määrittämiseen käytettävä MIC-raja-arvo oli sulfonamidin.

Märehtimisikää nuoremmat vasikat

Ehdotettu käyttöaihe oli: "*Pasteurella multocida*n tai *Mannheimia haemolytica*n aiheuttamien hengitystieinfektioiden, *Salmonella*-lajien aiheuttaman akuutin enteriitin, *Escherichia coli*n aiheuttaman akuutin enteriitin tai niveltulehduksen tai samojen trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkkien bakteerilajien aiheuttaman verenmyrkytyksen hoito ja metafylaksia." Tämän käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija toimitti tietoa sulfadiatsiinin ja trimetopriimin yhdistelmien farmakokineetiikasta, farmakokineettiset/farmakodynaamiset perustelut ja kohdepatogeeneja koskevan kirjallisuuskatsauksen.

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.

Myyntiluvan haltija ei toiminut kliinisiä tietoja, jotka tukisivat tämän yhdistelmän tehoa näitä patogeeneja vastaan kliinisessä käytännössä. Kirjallisuuskatsaus toimitettiin, mutta sen arvoa pidettiin vähäisenä, sillä vaikuttavissa aineissa, annoksissa ja/tai antoreiteissa oli eroja.

Viitteeksi toimitettiin Roussel ym. (1991)⁴. Kyseisessä artikkelissa kuvataan Whiten ym. tutkimusta (1981)⁵, jossa vasikoiden kokeellisesti aiheutettua salmonelloosia hoidettiin trimetopriimilla (4 mg/kg) ja sulfadiatsiinilla (20 mg/kg), joita annettiin lihakseen tai laskimoon. Kyseessä on kuitenkin eri lääkemuoto kuin Adjusolissa, eri antoreitti ja eri annos.

Seurantaohjelmista Vetpath IV (2015–2016) ja Resapath (2015–2018) sekä kirjallisuudesta (1997 ja 2009–2012) saadut herkkyystiedot vastaavat toisiaan. *E. coli* ilmoitettu herkkyys oli 70 prosenttia, määrittämättömän *Salmonella enterica* 92 prosenttia ja *S. enterica Typhimurium* (n = 5) 100 prosenttia. Lisäksi *M. haemolytica* laskettu MIC₉₀-arvo oli 0,5 µg/ml ja *P. multocida* 0,25 µg/ml.

Myyntiluvan haltijan tekemän teoreettisen farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin (ks. yleinen huomautus edellä) mukaan vasikoille suositellut annokset eli 12,5 mg sulfadiatsiinia ja 2,5 mg trimetopriimia painokiloa kohden 12 tunnin välein 4–7 peräkkäisenä päivänä soveltuvat käytettäväksi, kun kohdebakteerin MIC-arvo on alle 4,9 µg/ml sulfadiatsiinin osalta. Trimetopriimista ei toimitettu tietoja. Saatavilla olevien tietojen perusteella laskettu *P. multocida* raja-arvo oli 0,25 µg/ml, *M. haemolytica* 0,5 µg/ml, *Salmonella* 0,25 µg/ml ja *E. coli* 1 µg/ml.

Salmonella osalta kuitenkin katsottiin, että tämä käyttöaihe ja annos, joita ei ole perusteltu tieteellisesti juomavedessä tai maidossa annettavalle trimetopriimi-sulfadiatsiinivalmisteelle vasikoiden *Salmonella*-infektioiden hoitoon, voivat johtaa hoidon epäonnistumiseen ja piilevän taudin kantajiin, jotka aiheuttavat riskin eläinten terveydelle ja kansanterveydelle. *Salmonella*-lajien aiheuttamien infektioiden hoito ja metafylaksia ovat kyseenalaisia elintarviketuotantoeläimillä. Mikrobilääkkeiden käyttö kliinisen salmonelloosin hoitoon on kiistanalaista kahdesta pääsyyistä. Ensimmäinen syy on se, että hoidosta voi olla hyötyä vain infektion varhaisessa vaiheessa ja silloin, kun mikrobilääkkeen farmakokineettiset/farmakodynaamiset ominaisuudet ovat tehokkaita. Toiseksi mikrobilääkehoito aiheuttaa riskin siitä, että eläimistä tulee taudinkantajia, ja edistää resistentin *Salmonella* muodostumista. Vastaavia päätelmiä on tehty nk. ripulisalmonellan (non-typhoidal *Salmonella*) antibioottilääkityksestä ihmisillä. Useiden lumekontrolloitujen tutkimusten perusteella todettiin, että kuukausi antibioottilääkityksen jälkeen saman *Salmonella*-serotyypin erittymisen todennäköisyys oli lähes kaksinkertainen (riskisuhde 1,96, 95 %:n luottamusväli 1,29–2,98, 112 osallistujaa, kolme tutkimusta), mikä oli tilastollisesti merkitsevää⁶. Ei-kliiniset *Salmonella* kantavat eläimet ravintoketjussa ovat myös merkittävä uhka kansanterveydelle. Lisäksi, kuten eläinlääkekomitean ja lääkevalmistekomitean antibioottien luokitusta koskevissa ohjeissa (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷ todetaan, tuore näyttö osoittaa, että suun kautta annettu antibioottilääkitys aiheuttaa yleensä ottaen enemmän mikrobilääkeresistenssiä kuin hoito injektioitavilla antibiooteilla (Zhang ym., 2013⁸ sekä Zhou ym., 2020⁹).

Resistenssi trimetopriimille ja sulfadiatsiinille on hyvin kuvattu *Salmonella*-lajeissa (esim. *sul1*-, *sul2*- ja *dhfr1*-geenit). Sitä voi esiintyä liikkuvissa geneettisissä elementeissä sekä moniresistenteissä

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.

integroneissa (Randall ym., 2004)¹⁰. Siksi eläinlääkekomitea katsoi, että *Salmonella*-lajeja koskeva käyttöaihe ei ollut perusteltu.

Mitä tulee varoikaan, myyntiluvan haltija ei toiminut vasikoita ja Adjusol-valmistetta koskevia jäämien poistumistutkimuksia. Myyntiluvan haltija esitti vasikan lihan ja muiden syötävien osien ehdotetun varoajan tueksi julkaisuja, jotka käsittelivät sulfonamidi- ja trimetopriimijäämien poistumista kyseisessä kohde-eläinlajissa.

Esitettyjen tietojen ei katsottu riittävän asianmukaisen varoajan määrittämiseen vasikoille. On kuitenkin todettava, että vasikat on hyväksytty kohde-eläinlajiksi ainoastaan Ranskassa ja Luxemburgissa, ja kummassakin vasikan lihan ja muiden syötävien osien varoaika on 12 vuorokautta. Eriäviä päätöksiä ei siis ole tehty.

Myyntiluvan haltija ei ole saanut yhtään Adjusolia ja jäämän enimmäismäärän ylittämistä koskevaa ilmoitusta. Kun lisäksi huomioidaan 34 artiklan mukaisten menettelyjen puitteet ja eläinlääkkeiden jatkuvan saatavuuden ylläpitäminen, katsottiin, että kuluttajien turvallisuus voidaan taata riittävästi nykyisellä hyväksytyllä Adjusolin varoajalla. Se on 12 vuorokautta vasikan lihalle ja muille syötäville osille, kun sulfadiatsiinin annos on 12,5 mg ja trimetopriimin annos on 2,5 mg painokiloa kohden 12 tunnin välein 4–7 peräkkäisenä päivänä.

Märehtimisikää nuoremmat karitsat

Minkään karitsoja koskevan käyttöaiheen tueksi ei toimitettu tietoja. Kuitenkin 34 artiklan mukaisessa menettelyssä käyttöaihe voidaan säilyttää vakiintuneen käytön perusteella, jos ei ole näyttöä riskeistä, kuten uusia lääketurvatoimintatietoja epäilystä odotetun tehon puutteesta. Karitsat ovat olleet Ranskassa hyväksytty kohde-eläinlaji vuosikymmeniä samoihin käyttöaiheisiin kuin vasikat. Siksi käyttöaiheiden ekstrapolointi vasikoista karitsoihin voidaan hyväksyä.

Mitä tulee varoikaan, myyntiluvan haltija ei toiminut jäämien poistumistutkimuksia, jotka koskivat karitsoja ja Adjusol-valmistetta. Myyntiluvan haltija esitti karitsan lihan ja muiden syötävien osien ehdotetun varoajan tueksi julkaisuja, jotka käsittelivät sulfonamidi- ja trimetopriimijäämien poistumista kyseisessä kohde-eläinlajissa.

Esitettyjen tietojen ei katsottu riittävän asianmukaisen varoajan määrittämiseen karitsoille. Samoilla perusteilla kuin vasikoilla katsottiin kuitenkin, että kuluttajien turvallisuus voidaan riittävästi taata nykyisellä hyväksytyllä Adjusolin varoajalla. Se on 12 vuorokautta karitsan lihalle ja muille syötäville osille, kun sulfadiatsiinin annos on 12,5 mg ja trimetopriimin annos on 2,5 mg painokiloa kohden 12 tunnin välein 4–7 peräkkäisenä päivänä.

Sika

Ehdotettu käyttöaihe oli: "Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkkien *Streptococcus suis* aiheuttaman moniniveltulehduksen, *Pasteurella multocida* tai *Actinobacillus pleuropneumoniae* aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli* aiheuttaman akuutin enteriitin hoito ja metafylaksia." Tämän käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija toimitti tietoa sulfadiatsiinin ja trimetopriimin yhdistelmien farmakokinetiikasta, farmakokineettiset/farmakodynaamiset perustelut ja kohdepatogeenien koskevan kirjallisuuskatsauksen.

Myyntiluvan haltija ei toiminut kliinisiä tietoja, jotka tukisivat tämän yhdistelmän tehoa näitä patogeenien vastaan kliinisessä käytännössä. Kirjallisuuskatsaus toimitettiin, mutta vaikka yhdistelmän katsottiin olevan yleisessä käytössä ehdotettujen käyttöaiheiden hoidossa, katsauksen arvoa pidettiin

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.

vähäisenä vaikuttavia aineita, annoksia ja/tai antoreittiä koskevien erojen vuoksi. Siksi sitä voitiin pitää ainoastaan tukevana tietona.

Myyntiluvan haltijan tekemän farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin (ks. yleinen huomautus edellä) mukaan sioille suositellut annokset eli 25 mg sulfadiatsiinia ja 5 mg trimetopriimia painokiloa kohden 12 tunnin välein 4–7 peräkkäisenä päivänä soveltuvat käytettäväksi, kun kohdebakteerin MIC-arvo on alle 4,6 µg/ml sulfadiatsiinin osalta ja 0,18 µg/ml trimetopriimin osalta. Saatavilla olevien tietojen perusteella laskettu *S. suisin* raja-arvo oli 4 µg/ml, *P. multocidan* 1 µg/ml ja *E. colin* 1 µg/ml. *A. pleuropneumoniae* MIC₉₀-arvoksi ilmoitettiin 0,25 µg/ml.

Lisäksi Vetpath IV- ja Resapath-ohjelmasta ja kirjallisuudesta saatujen tietojen perusteella *E. colin* herkkyys on hyvin pieni, kun taas *P. multocidan* ja *S. suisin* herkkyys on edelleen korkealla tasolla. Toisaalta trimetopriimi/sulfadiatsiini on luokiteltu luokan D mikrobilääkkeiksi, joten niitä on käytettävä ensisijaisena hoitona aina, kun mahdollista. Vaihtoehtoisia hoitoja sikojen kolibasilloosin hoitoon ovat esimerkiksi aminoglykosidit (luokka C), kinolonit (luokka B) ja kolistiini (luokka A). Siksi eläinlääkekomitea piti perusteltuna hyväksyä ehdotettu käyttöaihe (etenkin, koska se koskee nimenomaan herkkää *E. coli* -bakteeria ja valmisteyhteenvedon kohdassa 4.5 ”Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet” sanotaan, että resistenssin vuoksi bakteerinäytteet ja herkkyytestit ovat erityisen tärkeitä *E. colin* ollessa kyseessä). Mahdollisuus käyttää trimetopriimia/sulfadiatsiinia kolibasilloosin ensisijaisena hoitona säilytettiin alueilla tai tiloilla, joissa *E. colin* herkkyysprofiili sen sallii.

Mitä tulee varoikaan, myyntiluvan haltija ei toimittanut jäämien poistumistutkimuksia, jotka koskivat sikoja ja Adjusol-valmistetta. Myyntiluvan haltija esitti sian lihan ja muiden syötävien osien ehdotetun varoajan tueksi julkaisuja, jotka käsittelivät sulfonamidi- ja trimetopriimijäämien poistumista kyseisessä kohde-eläinlajissa.

Esitettyjen tietojen ei katsottu riittävän asianmukaisen varoajan määrittämiseen sialle. Samoilla perusteilla kuin vasikoilla katsottiin kuitenkin, että kuluttajien turvallisuus voidaan riittävästi taata nykyisellä hyväksytyllä Adjusolin varoajalla. Se on 12 vuorokautta sian lihalle ja muille syötäville osille, kun sulfadiatsiinin annos on 25 mg and trimetopriimin annos on 5 mg painokiloa kohden 12 tunnin välein 4–7 peräkkäisenä päivänä.

Kani

Ehdotettu käyttöaihe oli: ”Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkkien *Pasteurella multocidan* aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia colin* aiheuttaman akuutin enteriitin hoito ja metafylaksia. Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Staphylococcus aureuksen* aiheuttaman nisätulehduksen tai ihotaudin hoito.” Tämän käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija toimitti tietoa sulfadiatsiinin ja trimetopriimin yhdistelmien farmakokinetiikasta, farmakokineettiset/farmakodynaamiset perustelut ja kohdepatogeeneja koskevan kirjallisuuskatsauksen.

Myyntiluvan haltija ei toimittanut kliinisiä tietoja tai kirjallisuusviitteitä, jotka tukevat tämän yhdistelmän tehoa näitä patogeeneja vastaan kliinisessä käytössä.

Myyntiluvan haltijan tekemän farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin mukaan (ks. yleinen huomautus edellä) katsottiin, että raja-arvon täytyi olla yli 1,8. Viiteraja-arvoja ei kuitenkaan toimitettu eri patogeeneille, joten päätelmiä ei voitu tehdä.

Resapath-ohjelman (2015–2018) tietojen mukaan *P. multocidan* herkkyys yhdistelmälle on hyvin vakaa ja suuri (yli 91 %).

E. colille ilmoitettiin hyvin pieni herkkyys (34 %) vuonna 2018. Trimetopriimi/sulfadiatsiini on kuitenkin luokiteltu luokan D mikrobilääkkeiksi, joten niitä on käytettävä ensisijaisena hoitona aina, kun

mahdollista. Vaihtoehtoisia hoitoja kanien kolibasilloosin hoitoon ovat esimerkiksi aminoglykosidit (luokka C), kinolonit (luokka B) ja kolistiini (luokka A). Siksi eläinlääkekomitea piti perusteltuna hyväksyä ehdotettu käyttöaihe (etenkin, koska se koskee nimenomaan herkkää *E. coli* -bakteeria ja valmisteyhteenvedon kohdassa 4.5 ”Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet” sanotaan, että resistenssin vuoksi bakteerinäytteet ja herkkyystestit ovat erityisen tärkeitä *E. coli* n ollessa kyseessä). Mahdollisuus käyttää trimetopriimi/sulfadiatsiinia kolibasilloosin ensisijaisena hoitona säilytettiin alueilla tai tiloilla, joissa *E. coli* n herkkyysprofiili sen sallii.

S. aureuksen herkkyys on parantunut: se oli 50 prosenttia vuonna 2010 ja 72 prosenttia vuonna 2018. Myyntiluvan haltijan ehdottamaa *S. aureusta* koskevaa hoitoa ei kuitenkaan pidetty hyväksyttävänä, sillä valmisteen lääkemuoto (juomaveteen sekoitettava valmiste) sallii ainoastaan tuotantoeläinten hoidon ja metafylaksian eläinlääkekomitean antimikrobiaineita sisältävien eläinlääkkeiden tehon osoittamista koskevan ohjeen ”CVMP Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances” (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1) mukaisesti¹¹.

Vaikka tietoja valmisteen tehon tueksi ehdotetuissa käyttöaiheissa ei ole riittävästi, eläinlääkekomitea katsoi, että 34 artiklan mukaisessa menettelyssä käyttöaihe voidaan kuitenkin säilyttää vakiintuneen käytön perusteella, jos ei ole näyttöä riskeistä, kuten uusia lääketurvatoimintatietoja epäilystä odotetun tehon puutteesta. Kanit ovat olleet Ranskassa hyväksytty kohde-eläinlaji vuosikymmeniä trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Jotta Adjusol on edelleen saatavana tämän pienen lajin merkittävien tautien hoitoon, kaneja koskevien käyttöaiheiden rajausta *P. multocidan* ja *E. coli* n aiheuttamiin infektioihin pidettiin hyväksyttävänä herkkyystietojen perusteella.

Mitä tulee varoikaan, myyntiluvan haltija ei toimittanut jäämien poistumistutkimuksia, jotka koskivat kaneja ja Adjusol-valmistetta. Myyntiluvan haltija esitti kanin lihan ja muiden syötävien osien varoajan tueksi julkaisuja, jotka käsittelivät sulfonamidi- ja trimetopriimijäämien poistumista kyseisessä kohde-eläinlajissa.

Esitettyjen tietojen ei katsottu riittävän asianmukaisen varoajan määrittämiseen kanille. Samoilla perusteilla kuin vasikoilla katsottiin kuitenkin, että kuluttajien turvallisuus voidaan riittävästi taata nykyisellä hyväksytyllä Adjusolin varoajalla. Se on 12 vuorokautta kanin lihalle ja muille syötäville osille, kun sulfadiatsiinin annos on 25 mg ja trimetopriimin annos on 5 mg painokiloa kohden 12 tunnin välein 4–7 peräkkäisenä päivänä.

Kana

Ehdotettu käyttöaihe oli: ”Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkkien *Pasteurella multocidan* aiheuttamien hengitystieinfektioiden, *Avibacterium paragallinarumin* aiheuttaman kananuhan ja *Escherichia coli* n aiheuttamien hengitystietulehdusten hoito ja metafylaksia. Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Staphylococcus aureuksen* aiheuttaman artriitin tai verenmyrkytyksen hoito.” Tämän käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija toimitti tietoa sulfadiatsiinin ja trimetopriimin yhdistelmien farmakokinetiikasta, farmakokineettiset/farmakodynaamiset perustelut ja kohdepatogeeneja koskevan kirjallisuuskatsauksen.

Myyntiluvan haltijan tekemän farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin (ks. yleinen huomautus edellä) mukaan kanoille suositellut annokset eli 25 mg sulfadiatsiinia ja 5 mg trimetopriimia painokiloa kohden 4–7 peräkkäisenä päivänä soveltuvat käytettäväksi, kun kohdebakteerin MIC-arvo on enintään 1,8 µg/ml sulfadiatsiinin osalta ja 0,04 µg/ml trimetopriimin osalta.

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

E. colin raja-arvoksi laskettiin 1 µg/ml. *E. colin* viimeaikainen herkkyysaste (80 %) yhdistelmälle on melko hyvä, ja se on pysynyt vakaana.

Mosleh ym. (2016)¹² tutkivat sulfadiatsiini-trimetopriimin terapeutista tehoa *Staphylococcus aureus* -bakteeriin kokeellisella mallilla, jossa broilereille aiheutettiin artriitti. Malli osoitti, että viitenä päivänä annettu yhdistelmävalmiste oli tehokas *S. aureus* -infektion hoidossa, kun käytetty annos oli hieman alhaisempi. Lisäksi *S. aureus* on Resapahtin tietojen mukaan edelleen hyvin herkkä tälle yhdistelmälle. Myyntiluvan haltijan ehdottamaa *S. aureusta* koskevaa hoitoa ei kuitenkaan pidetty hyväksyttävänä, sillä valmisteen lääkemuohto (juomaveteen sekoitettava valmiste) sallii ainoastaan tuotantoeläinten hoidon ja metafylaksian eläinlääkekomitean antimikrobiaineita sisältävien eläinlääkkeiden tehon osoittamista koskevan ohjeen "CVMP Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances" (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹ mukaisesti.

A. paragallinarum -käyttöaiheen tueksi toimitettiin vain yksi kirjallisuusviite Yhdysvalloista (Crispo ym., 2019)¹³. Muita tietoja tai Resapahtin herkkyystietoja ei toimitettu. Näiden tietojen ei katsottu riittävän käyttöaiheen hyväksymiseen.

Pasteurella multocida varten toimitettiin Whiten ym. (1983)¹⁴ klininen kenttätutkimus. Se sisältyi alkuperäiseen myyntilupahakemukseen, mutta tutkimuksen arvoa pidettiin vähäisenä. Mikään toimitetuista kirjallisuusviitteistä ei tukenut sulfadiatsiini-trimetopriimiyhdistelmän käyttöä ehdotetulla annoksella kanoilla. Myyntiluvan haltija ei toimittanut herkkyystietoja. Siksi tietojen ei katsottu riittävän tukemaan käyttöaihetta.

Mitä tulee varoikaan, myyntiluvan haltija toimitti oman broilereita koskevan jäämätutkimuksen, joka oli tehty ennen trimetopriimin jäämien enimmäismäärän vahvistamista OECD:n hyvää laboratoriokäytäntöä koskevien ohjeiden mukaisesti. Broilereita hoidettiin juomavedessä annetulla Adjusol tmp sulfa liquide -valmisteella *ad libitum* viiden päivän ajan. Sulfadiatsiinin keskimääräinen todellinen annos oli 43,9 ± 12,0 mg/kg/vrk ja trimetopriimin 8,6 ± 2,3 mg/kg/vrk.

Tutkimukseen osallistuneiden eläinten määrää (35) ja näytteiden keräysaikoja pidettiin riittävinä tietojen arviointia varten. Saadun annoksen katsottiin edustavan valmisteen tavanomaista antoa, ja se vastasi Kreikan ja Portugalin annosteluohjelmaa.

Sulfadiatsiinin osalta tilastollista menetelmää voidaan soveltaa ihoon, jolloin varoajaksi saadaan yhdeksän vuorokautta. Lineaarisuuskriteeri ei kuitenkaan täyty. Muihin kudoksiin ei voida soveltaa tilastollista menetelmää, sillä suurin osa teurastusajan pitoisuuksista alitti määrittäysrajan (LOQ) eri tutkittavien eläinten eri kudoksissa. Siksi varo aika on laskettava vaihtoehtoisella menetelmällä. Tässä tapauksessa päivänä 10 sulfadiatsiiniin kaikkien jäämien pitoisuus kaikissa kudoksissa alitti jäämän enimmäismäärän. Kun tähän lisätään 20 prosentin turvallisuusmarginaali, 12 vuorokauden varo aikaa voidaan pitää riittävänä sulfadiatsiinille.

Koska trimetopriimin määrittäysraja on sama kuin jäämän enimmäismäärä (50 µg/kg), trimetopriimijäämien käyttäytymistä ei tunneta eikä varo aikaa voida määrittää.

Merkittävä puute paljastuu, kun tarkastellaan pakastamisen vaikutusta vaikuttavien aineiden stabiliteettiin. Tietoa trimetopriimin stabiliteetista pakastetuissa kudoksissa ei ole toimitettu. Sulfadiatsiini ei vaikuta olevan stabiili pakastetuissa munuaiskudoksissa (jäämien pitoisuudet alittavat määrittäysrajan jo heti hoidon päätyttyä). Myyntiluvan haltija ei toimittanut selitystä tälle havainnolle.

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.

Siksi katsotaan, että sulfadiatsiinin poistumista munuaisista ei tunneta tämän tutkimuksen perusteella. Tietoja ei myöskään toimitettu käytetystä säilytysajasta, jolloin kudokset säilytettiin -20 °C:n lämpötilassa. Näiden puutteiden vuoksi esitetystä jäämien poistumista koskevasta tutkimuksesta ei voitu tehdä päätelmiä.

Myyntiluvan haltija toimitti lisäksi tukevaa aineistoa, joka koski sulfonamidi- ja trimetopriimijäämien poistumista kyseisestä kohde-eläinlajista. Aineisto koostui erilaisista jäämiä koskevista viittauksista trimetopriimin yhteenvetokertomukseen¹⁵ ja sulfonamidi- ja trimetopriimijäämiä koskevista kirjallisuusviitteistä.

Yksittäisten esitettyjen tietojen ei katsottu riittävän asianmukaisen varoajan määrittämiseen kanoille. Kun kaikkia toimitettuja tietoja tarkastellaan kokonaisuutena ja 34 artiklan menettelyn puitteissa, katsottiin kuitenkin, että kuluttajien turvallisuus voidaan taata riittävästi nykyisellä hyväksytyllä Adjusolin varoajalla. Se on 12 vuorokautta kanan lihalle ja muille syötäville osille, kun sulfadiatsiinin annos on 25 mg ja trimetopriimin annos on 5 mg painokiloa kohden 4–7 peräkkäisenä päivänä.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Tämä hyöty-riskisuhteen arviointi perustuu direktiivin 2001/82/EY 34 artiklaan. Tarkoituksena on yhtenäistää Adjusol tmp sulfa liquide -eläinlääkettä ja muita kauppanimiä koskevat myyntiluvan ehdot EU:ssa. Menettely johtaa valmistetietojen täydelliseen yhtenäistämiseen. Tässä arvioinnissa käsitellään sellaisia yhtenäistämiseen liittyviä seikkoja, jotka voivat muuttaa hyöty-riskisuhdetta.

Adjusol on juomaveteen tai maitoon sekoitettava liuos. Se sisältää vaikuttavana aineena 83,35 mg/ml sulfadiatsiinia ja 16,65 mg/ml trimetopriimia. Eläinlääke on tarkoitettu sellaisten bakteeri-infektioiden hoitoon, joiden aiheuttaja on herkkä sulfadiatsiinin ja trimetopriimin yhdistelmälle.

Hyödyn arviointi

Toimitettujen tietojen nojalla seuraavat Adjusolin käyttöaiheet ovat perusteltuja:

Märehtimisikää nuoremmat vasikat ja karitsat:

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkkien *Pasteurella multocida* tai *Mannheimia haemolytica* aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli* aiheuttamien infektioiden hoito ja metafylaksia.

Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Sika:

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkkien *Pasteurella multocida* tai *Actinobacillus pleuropneumoniae* aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Streptococcus suis* tai *Escherichia coli* aiheuttamien infektioiden hoito ja metafylaksia.

Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Kani:

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkkien *Pasteurella multocida* aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli* aiheuttaman kolibasilloosin hoito ja metafylaksia.

Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

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

Kana:

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Escherichia coli*n aiheuttaman kolibasilloosin hoito ja metafylaksia.

Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Myyntiluvan haltija toimitti näiden käyttöaiheiden tueksi yhdistelmän *in vitro* -herkkyystietoja, farmakokineettisiä tietoja, farmakokineettisen/farmakodynaamisen mallinnuksen sekä perusteluja tieteellisestä kirjallisuudesta, mukaan lukien ehdotetun yhdistelmälääkkeen tai muiden trimetopriimiin ja sulfonamidiin liittyvien yhdistelmien tehotiedot.

Hyväksytty annosteluohjelma oli perusteltu kaikille kohdebakteerilajeille farmakokineettisellä/farmakodynaamisella lähestymistavalla, ajantasaisilla MIC-arvoilla, jos saatavilla, ja kirjallisuudessa ilmoitetuilla tehotiedoilla, jotka tukivat ehdotettua annosteluohjelmaa.

Riskinarviointi

Koska suositeltuja annosteluohjelmia ei ole suurennettu eikä jo hyväksytyjä käyttöaiheita ole laajennettu, kohde-eläinlajien turvallisuuden, ympäristöön kohdistuvan riskin ja käyttäjän turvallisuuden arvioinnissa ei tullut esiin uusia huolenaiheita.

Tuotetietoihin ehdotettuja yhtenäistettyjä varoituksia ja varotoimia pidetään riittävinä varmistamaan valmisteen turvallisuus kohde-eläinlajeille ja käyttäjille. Tuotetietoihin on lisätty tieto siitä, että trimetopriimi hajoaa maaperässä hitaasti.

Saatavilla oli yksi tutkimus, joka koski jäämien poistumista kanoista. Tietojen luotettavuus ja validointi ei kuitenkaan ollut vakuuttavaa, joten tutkimuksen tulos oli epävarma. Myyntiluvan haltija esitti myös useita kirjallisuusviitteitä, joilla se perusteli kaikille kohde-eläinlajeille ehdotettuja varoaikoja. Kaikkien saatavilla olevien tietojen arvioinnin perusteella katsottiin, että kaikkien kohde-eläinlajien nykyisten varoaikojen säilyttäminen on turvallista kuluttajille.

Myyntiluvan haltija on toimittanut tietoa trimetopriimi-sulfonamidiyhdistelmän nykyisestä resistenssitilanteesta. Tuotetietojen eläimiä koskevia erityisiä varotoimia on täydennetty siten, että nykyiset suositukset mikrobilääkkeiden maltillisesta ja järkevästä käytöstä on huomioitu. Farmakodynaamisia ominaisuuksia koskevat tiedot on päivitetty *E. coli*n havaittujen herkkyysprosenttien mukaisesti kullekin kohde-eläinlajille.

Riskienhallinta- ja riskienpientämistoimet

Adjusolin yhtenäistetyissä tuotetiedoissa on tarpeelliset tiedot, joilla varmistetaan valmisteen turvallisuus ja tehokas käyttö kohde-eläinlajeilla.

Adjusol sisältää varoituksia mikrobilääkkeiden maltillisesta käytöstä eläinlääkekomitean mikrobilääkkeiden valmisteyhteenvetoa koskevien ohjeiden "CVMP guideline on SPC for antimicrobials" (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶ mukaisesti.

Käyttäjiä kehoitetaan noudattamaan asianmukaisia varotoimia valmisteen käsittelyssä, jotta altistus voidaan välttää.

Varoajat on tarkastettu saatavilla olevien jäämien poistumistietojen arvioinnin perusteella, jotta kuluttajien turvallisuus voidaan taata.

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

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

Adjusol on hyväksytty käytettäväksi edellä lueteltuihin käyttöaiheisiin märehimisikää nuoremmilla vasikoilla ja karitsoilla sekä sioilla, kaneilla ja kanoilla. Kohdepatogeenien resistenssitilannetta pidetään suotuisana.

Vakavista haittavaikutuksista on vain vähän näyttöä, lukuun ottamatta käyttöä eläimillä, joilla on vakava maksa- tai munuaissairaus, vähävirtsaisuus tai virtsanerityksen puute.

Riskejä käyttäjille pidetään pieninä, ja tuotetietoihin on sisällytetty riittävät tiedot käyttäjäturvallisuuden varmistamiseksi.

Tyydyttävät varoajat on asetettu kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Arvioituaan lausuntomenettelyn perusteet ja myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että valmisteen riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea katsoi, että menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen.
- Eläinlääkekomitea tarkasti myyntiluvan haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedot, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteet ja huomioi kaikki toimitetut tiedot.

Eläinlääkekomitea suositteli Adjusol tmp sulfa liquide -valmisteen ja sen muiden liitteessä I mainittujen kauppanimien myyntilupien muuttamista. Näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

(Eläinlääkevalmisteen nimi) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml liuos juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1 ml sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Sulfadiatsiini 83,35 mg

Trimetopriimi 16,65 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liuos juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi.

Vaaleankeltainen, hieman viskoosinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Kohde-eläinlajit

Vasikka (ei vielä märehäivä), karitsa (ei vielä märehäivä), sika, kani ja kana.

4.2. Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Vasikka ja karitsa (ei vielä märehäivä)

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Pasteurella multocida*- tai *Mannheimia haemolytica* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttamien infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys).

Taudin esiintyminen ryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Sika

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Pasteurella multocida*- tai *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli*- tai *Streptococcus suis* -bakteerin aiheuttamien infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys).

Taudin esiintyminen ryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Kani

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Pasteurella multocida* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kolibasilloosin hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys).

Taudin esiintyminen ryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Kana

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kolibasilloosin hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys).

Taudin esiintyminen ryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

4.3. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on vakava maksa- tai munuaissairaus tai jotka kärsivät virtsanerityksen vähäisyydestä tai virtsattomuudesta.

4.4. Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Hyvin sairaat eläimet saattavat syödä ja juoda tavallista vähemmän. Tarvittaessa eläinlääkevalmisteen pitoisuutta juomavedessä tulee säätää suositellun annoksen saannin varmistamiseksi.

Sika, vasikka (ei vielä märehdivä), karitsa (ei vielä märehdivä) ja kani: Lääkkeen saanti saattaa muuttua eläimillä sairauden seurauksena. Jos veden saanti ei ole riittävää, eläimiä tulee hoitaa parenteraalisesti käyttäen sopivaa eläinlääkärin määräämää injektoitavaa valmistetta.

4.5. Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Koska bakteerien herkkyydessä potentoiduille sulfonamideille voi olla (ajallista ja maantieteellistä) vaihtelua, bakteerien resistenssi saattaa vaihdella maasta toiseen ja jopa maatilasta toiseen, minkä vuoksi suositellaan bakteerinäytteen ottoa ja herkkyyismäärityksen tekemistä. Tämä on erityisen tärkeää *E. coli* -infektioissa, joissa on havaittu korkeita resistenssiprosentteja (katso kohta 5.1).

Lääkevalmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristettyjen bakteerien herkkyyismääritykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikalliseen (alueelliseen, tilakohtaiseen) epidemiologiseen tietoon kohdebakteerien herkkyydestä.

Valmisteyhteenvedon ohjeistuksesta poikkeava valmisteen käyttö voi lisätä sulfadiatsiinille ja trimetopriimille resistenttien bakteerien esiintymistä ja myös heikentää trimetopriimin ja muiden sulfonamidien yhdistelmien tehoa mahdollisen ristiresistenssin vuoksi.

Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon viralliset, kansalliset ja paikalliset mikrobilääkkeitä koskevat suositukset.

Jotta vältetään kidevirtsaudesta johtuvat munuaisvauriot hoidon aikana, on varmistettava, että eläin saa riittävästi juomavettä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Tämä valmiste sisältää sulfadiatsiinia, trimetopriimia ja makrogolia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita joillekin henkilöille. Sulfonamidiyliherkkyydestä saattaa aiheutua ristireaktioita muille antibiooteille. Näiden aineiden aiheuttamat allergiset reaktiot voivat joskus olla vakavia.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä (allergisia) sulfonamideille, trimetopriimille tai makrogolille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Tämä eläinlääkevalmiste saattaa ärsyttää ihoa tai silmiä. Lääkettä sisältävän juomaveden valmistamisen ja antamisen aikana tulee välttää valmisteen joutumista iholle ja silmiin. Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita, kuten vedenpitäviä käsineitä ja suojalaseja. Jos valmistetta vahingossa joutuu silmiin tai ihollesi, pese altistunut alue runsaalla vedellä, ja jos iholle ilmestyy ihottumaa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet käytön jälkeen.

Tämä eläinlääkevalmiste saattaa olla haitallista nieltynä. Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

4.6. Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Hyvin harvinaisissa tapauksissa kanoilla on raportoitu vähentynyttä vedenkulutusta.

Yliherkkyysoireita on kuvailtu kirjallisuudessa.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7. Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla on löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista ja sikiötoksisista vaikutuksista.

Ei saa käyttää tiineyden ja imetyksen tai muninnan aikana.

4.8. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei saa antaa samanaikaisesti kokkidiostaattien tai sulfonamideja sisältävien eläinlääkevalmisteiden kanssa.

Ei saa yhdistää PABA:an (4-aminobentsoehappo).

Sulfonamidit vahvistavat antikoagulanttien tehoa.

4.9. Annostus ja antotapa

Antotapa:

Suun kautta juomaveteen/maidonkorvikkeeseen sekoitettuna.

Annostus:

Vasikka ja karitsa (ei vielä märehä)

12,5 mg sulfadiatsiinia ja 2,5 mg trimetopriimia painokiloa kohti (vastaa 1,5 ml:aa liuosta 10 painokiloa kohti) 12 tunnin välein 4–7 peräkkäisenä päivänä maidonkorvikkeeseen sekoitettuna (sekoitetaan veden lisäämisen yhteydessä).

Sika ja kani

25 mg sulfadiatsiinia ja 5 mg trimetopriimia elopainokiloa kohti päivässä (vastaa 3 ml:aa liuosta 10 elopainokiloa kohti päivässä) 4–7 peräkkäisenä päivänä juomaveteen sekoitettuna.

Kana

25 mg sulfadiatsiinia ja 5 mg trimetopriimia elopainokiloa kohti päivässä (vastaa 0,3 ml:aa liuosta elopainokiloa kohti päivässä) 4–7 peräkkäisenä päivänä juomaveteen sekoitettuna.

Ohjeet valmisteen sekoittamiseksi:

Oikean annostelun varmistamiseksi ja aliannostuksen välttämiseksi eläimen paino tulee määrittää mahdollisimman tarkasti. Lääkettä sisältävän veden kulutus riippuu eläimen fysiologisesta ja kliinisestä tilasta. Sopivan annoksen saamiseksi sulfadiatsiinin ja trimetopriimin pitoisuutta vedessä tulee säätää tarpeen mukaan.

Veteen/maidonkorvikkeeseen sekoitettavan valmisteen annostelu tulee määrittää seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\frac{\text{Annos (mg valmistetta painokiloa kohti päivässä)} \times \text{Hoidettavien eläinten keskipaino (kg)}}{\text{Keskimääräinen vedenkulutus (litraa) eläintä kohti päivässä}} = \text{___ mg valmistetta juomavesi- /maitolitraa kohti}$$

Lääkettä sisältävän juomaveden tulee olla eläinten ainoa juomavesi hoitojakson aikana. Kaikki lääkettä sisältävä juomavesi, jota ei ole juotu 24 tunnin kuluessa, tulee hävittää.

4.10. Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Sulfonamidien yliannostus aiheuttaa munuaistoksisuutta. Siinä tapauksessa valmisteen anto tulee lopettaa.

4.11. Varo aika

Vasikka:

Teurastus: 12 vrk.

Karitsa:

Teurastus: 12 vrk.

Sika:

Teurastus: 12 vrk.

Kani:

Teurastus: 12 vrk.

Kana:

Teurastus: 12 vrk.

Munat: Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat tai joita kasvatetaan tuottamaan munia elintarvikkeeksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet.

ATCvet-koodi: QJ01EW10.

5.1. Farmakodynamiikka

Trimetopriimi ja sulfadiatsiini ovat laajakirjoisia ja niillä on vaikutusta grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin, kuten *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* ja *E. coli in vitro*. Sulfonamidit estävät 4-aminobentsoehapon muuttumisen dihydrofoolihapoksi. Niiden vaikutus on bakteriostaattinen (bakteerien lisääntymistä estävä).

Trimetopriimi estää dihydrofoolihappo-reduktaasia, joka muuttaa dihydrofoolihapon tetrahydrofoolihapoksi.

Trimetopriimin vaikutus sulfonamideihin yhdistettynä on bakterisidinen (bakteereja tappava). Sulfonamidit ja trimetopriimi estävät kahta peräkkäistä entsyymiä, joilla on tärkeä rooli bakteerien aineenvaihdunnassa. Niiden vaikutus on synergistinen ja aikariippuvainen.

Bakteerien resistenssi trimetopriimille ja sulfonamideille voi syntyä 5 päämekanismin avulla: (1) muutokset solukalvon läpäisevyydessä ja/tai effluksipumpuissa, (2) luonnostaan epäherkät kohde-entsyymit, (3) muutokset kohde-entsyymeissä, (4) mutaatio- tai rekombinaatiomuutokset kohde-entsyymeissä ja (5) hankittu resistenssi, joka johtuu lääkeresistenteistä kohde-entsyymeistä.

Yhteenveto VetPath IV -ohjelmasta (vuodet 2015 ja 2016) ja vuoden 2019 Resapath-ohjelman raportista saaduista *E. coli* -bakteerin herkkyystiedoista on esitetty alla.

Herkkyystietojen mukaan sioista eristetyllä *E. coli* -bakteerilla havaittiin korkeita resistenssitasoja (VetPath IV -tiedoissa 39 % luokiteltiin herkiksi [n=333] ja Resapath-tiedoissa 51 % [n= 1834]).

Vasikoiden osalta herkkyys oli VetPath IV -tietojen (n=230) mukaan 70 %, ja Resapath-ohjelmassa herkkyysprosentit olivat ei vielä märehäivien vasikoiden (n=4148) kohdalla 60 % ja ei vielä märehäivien karitsojen (n=334) kohdalla 61 %. Tätä havaintoa on selitetty resistentin populaation olemassaololla, jota korostaa bimodaalinen jakautuminen.

Kanien kohdalla *E. coli* herkkyysprosentti oli Resapath-ohjelman tietojen mukaan vain 34 % (n=227).

Kanojen ja kalkkunoiden kohdalla *E. coli* herkkyysprosentti oli VetPath IV -ohjelman tietojen (n=65) mukaan 83 %.

5.2. Farmakokinetiikka

Sulfadiatsiinin ja trimetopriimin farmakokineettiset ominaisuudet ovat lajikohtaisia. Juomaveteen yhtäjaksoisesti annosteltaessa vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan noin 2 vuorokaudessa.

Yleisesti ottaen sulfadiatsiini imeytyy suun kautta otettuna nopeasti ja lähes täydellisesti säilyen hyvin plasmassa, ja sen oraalinen hyötyosuus on 80–90 %, lukuun ottamatta kaneja (29 %). Sitoutuminen plasman proteiineihin on 28–80 % eläinlajista riippuen (28 % sioilla, 49 % vasikoilla, 80 % kanoilla). Sulfadiatsiini jakautuu laajalti useimpiin kudoksiin ja elimiin kaikilla lajeilla. Sulfadiatsiini metaboloituu maksassa ja erittyy pääasiassa virtsaan.

Trimetopriimi imeytyy suun kautta otettuna nopeasti ja hyvin, ja sen oraalinen hyötyosuus on 80–90 %. Noin 30–60 % trimetopriimista sitoutuu plasman proteiineihin (prosentit vaihtelevat eri lajien välillä: 49 % sioilla, 57 % vasikoilla, 77 % kanoilla), ja trimetopriimi jakautuu laajalti useimpiin kudoksiin ja elimiin kaikilla lajeilla. Pitoisuudet kudoksissa, erityisesti keuhkoissa, maksassa ja munuaisissa, ovat usein suurempia kuin pitoisuudet plasmassa. Trimetopriimi metaboloituu todennäköisesti maksassa ja erittyy pääasiassa virtsaan. Trimetopriimi eliminoituu yleensä nopeammin kuin sulfadiatsiini kaikilla lajeilla.

Ympäristövaikutukset

Trimetopriimi säilyy kauan maaperässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Makrogoli 200
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)
Puhdistettu vesi

6.2. Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3. Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: käytettävä heti.

Ohjeiden mukaan juomaveteen sekoittamisen jälkeinen kesto aika: 24 tuntia.

Ohjeiden mukaan maitoon sekoittamisen jälkeinen kesto aika: 2 tuntia.

6.4. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä kuivassa paikassa.

Säilytä valolta suojassa.

6.5. Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Polyeteenipullot tai -purkit, jotka on suljettu muovisella kierrekorkilla.

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n, 250 ml:n, 500 ml:n tai 1 litran pullo.

2 litran, 5 litran tai 10 litran purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6. Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Täytetään kansallisesti.

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA

Pahvikotelo ja 100 ml:n, 250 ml:n, 500 ml:n tai 1 litran pullo

2 litran, 5 litran tai 10 litran purkki

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

<Eläinlääkevalmisteen nimi> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml liuos juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

1 ml sisältää:

83,35 mg Sulfadiatsiini

16,65 mg Trimetopriimi

3. LÄÄKEMUOTO

Liuos juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi.

4. PAKKAUSKOKO

100 ml

250 ml

500 ml

1 l

2 l

5 l

10 l

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Vasikka (ei vielä märehäivä), karitsa (ei vielä märehäivä), sika, kani ja kana.

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Vasikka

Teurastus: 12 vrk.

Karitsa

Teurastus: 12 vrk.

Sika

Teurastus: 12 vrk.

Kani

Teurastus: 12 vrk.

Kana

Teurastus: 12 vrk.

Munat: Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat tai joita kasvatetaan tuottamaan munia elintarvikkeeksi.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

Käytä avattu pakkaus heti.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä kuivassa paikassa.

Säilytä valolta suojassa.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Ranska

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Täytetään kansallisesti.

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä {numero}

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSELOSTE:

<Eläinlääkevalmisteen nimi> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml liuos juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi

1. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija ja erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Ranska

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Eläinlääkevalmisteen nimi> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml liuos juomaveteen/maitoon sekoitettavaksi

Sulfadiatsiini

Trimetopriimi

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

1 ml sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Sulfadiatsiini 83,35 mg

Trimetopriimi 16,65 mg

Vaaleankeltainen, hieman viskoosinen liuos.

4. KÄYTTÖAIHEET

Vasikka ja karitsa (ei vielä märehäivä)

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Pasteurella multocida*- tai *Mannheimia haemolytica* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttamien infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys).

Taudin esiintyminen ryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Sika

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Pasteurella multocida*- tai *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli*- tai *Streptococcus suis* -bakteerin aiheuttamien infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys).

Taudin esiintyminen ryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Kani

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Pasteurella multocida* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden ja *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kolibasilloosin hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys).

Taudin esiintyminen ryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Kana

Trimetopriimille ja sulfadiatsiinille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kolibasilloosin hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys).

Taudin esiintyminen ryhmässä on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttaville aineille tai apuaineille.
Ei saa käyttää eläimille, joilla on vakava maksa- tai munuaissairaus tai jotka kärsivät virtsanerityksen vähäisyydestä tai virtsattomuudesta.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Hyvin harvinaisissa tapauksissa kanoilla on raportoitu vähentynyttä vedenkulutusta.

Yliherkkyyksireaktioita on kuvailtu kirjallisuudessa.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Vasikka (ei vielä märehäivä), karitsa (ei vielä märehäivä), sika, kani ja kana.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Antotapa:

Suun kautta juomaveteen/maidonkorvikkeeseen sekoitettuna.

Annostus:

Vasikka ja karitsa (ei vielä märehäivä)

12,5 mg sulfadiatsiinia ja 2,5 mg trimetopriimia painokiloa kohti (vastaa 1,5 ml:aa liuosta 10 painokiloa kohti) 12 tunnin välein 4–7 peräkkäisenä päivänä maidonkorvikkeeseen sekoitettuna (sekoitetaan veden lisäämisen yhteydessä).

Sika ja kani

25 mg sulfadiatsiinia ja 5 mg trimetopriimia elopainokiloa kohti päivässä (vastaa 3 ml:aa liuosta 10 elopainokiloa kohti päivässä) 4–7 peräkkäisenä päivänä juomaveteen sekoitettuna.

Kana

25 mg sulfadiatsiinia ja 5 mg trimetopriimia elopainokiloa kohti päivässä (vastaa 0,3 ml:aa liuosta elopainokiloa kohti päivässä) 4–7 peräkkäisenä päivänä juomaveteen sekoitettuna.

Ohjeet valmisteiden sekoittamiseksi:

Oikean annostelun varmistamiseksi ja aliannostuksen välttämiseksi eläimen paino tulee määrittää mahdollisimman tarkasti. Lääkettä sisältävän veden kulutus riippuu eläimen fysiologisesta ja kliinisestä tilasta. Sopivan annoksen saamiseksi sulfadiatsiinin ja trimetopriimin pitoisuutta vedessä tulee säätää tarpeen mukaan.

Veteen/maidonkorvikkeeseen sekoitettavan valmisteiden annostelu tulee määrittää seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\frac{\text{Annos (mg valmistetta painokiloa kohti päivässä)} \times \text{Hoidettavien eläinten keskipaino (kg)}}{\text{Keskimääräinen vedenkulutus (litraa) eläintä kohti päivässä}} = \frac{\text{mg valmistetta juomavesi- /maitolitrat kohti}}{}$$

9. ANNOSTUSOHJEET

Lääkettä sisältävän juomaveden tulee olla eläinten ainoa juomavesi hoitojakson aikana.

Kaikki lääkettä sisältävä juomavesi, jota ei ole juotu 24 tunnin kuluessa, tulee hävittää.

10. VAROAJAT

Vasikka

Teurastus: 12 vrk.

Karitsa

Teurastus: 12 vrk.

Sika

Teurastus: 12 vrk.

Kani

Teurastus: 12 vrk.

Kana

Teurastus: 12 vrk.

Munat: Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat tai joita kasvatetaan tuottamaan munia elintarvikkeeksi.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Säilytä kuivassa paikassa.

Säilytä valolta suojassa.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä EXP jälkeen. Eräntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Avatun pakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: käytettävä heti.

Ohjeiden mukaan juomaveteen sekoittamisen jälkeinen kesto aika: 24 tuntia.

Ohjeiden mukaan maitoon sekoittamisen jälkeinen kesto aika: 2 tuntia.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

Hyvin sairaat eläimet saattavat syödä ja juoda tavallista vähemmän. Tarvittaessa eläinlääkevalmisteen pitoisuutta juomavedessä tulee säätää suositellun annoksen saannin varmistamiseksi.

Sika, vasikka (ei vielä märehäivä), karitsa (ei vielä märehäivä) ja kani: Lääkkeen saanti saattaa muuttua eläimillä sairauden seurauksena. Jos veden saanti ei ole riittävä, eläimiä tulee hoitaa parenteraalisesti käyttäen sopivaa eläinlääkärin määräämää injektoitavaa valmistetta.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Koska bakteerien herkkyydessä potentoiduille sulfonamideille voi olla (ajallista ja maantieteellistä) vaihtelua, bakteerien resistenssi saattaa vaihdella maasta toiseen ja jopa maatilasta toiseen, minkä vuoksi suositellaan bakteerinäytteen ottoa ja herkkyyssmäärityksen tekemistä. Tämä on erityisen tärkeää *E. coli* -infektioissa, joissa on havaittu korkeita resistenssiprosentteja.

Lääkevalmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristettyjen bakteerien herkkyyssmääritykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikalliseen (alueelliseen, tilakohtaiseen) epidemiologiseen tietoon kohdebakteerien herkkyydestä.

Valmisteyhteenvedon ohjeistuksesta poikkeava valmisteen käyttö voi lisätä sulfadiatsiinille ja trimetopriimille resistenttien bakteerien esiintymistä ja myös heikentää trimetopriimin ja muiden sulfonamidien yhdistelmien tehoa mahdollisen ristiresistenssin vuoksi.

Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon viralliset, kansalliset ja paikalliset mikrobilääkkeitä koskevat suositukset.

Jotta vältetään kidevirtsaaisuudesta johtuvat munuaisvauriot hoidon aikana, on varmistettava, että eläin saa riittävästi juomavettä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Tämä valmiste sisältää sulfadiatsiinia, trimetopriimia ja makrogolia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita joillekin henkilöille. Sulfonamidiyliherkkyydestä saattaa aiheutua ristireaktioita muille antibiooteille. Näiden aineiden aiheuttamat allergiset reaktiot voivat joskus olla vakavia.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä (allergisia) sulfonamideille, trimetopriimille tai makrogolille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Tämä eläinlääkevalmiste saattaa ärsyttää ihoa tai silmiä. Lääkettä sisältävän juomaveden valmistamisen ja antamisen aikana tulee välttää valmisteen joutumista iholle ja silmiin. Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita, kuten vedenpitäviä käsineitä ja suojalaseja. Jos valmistetta vahingossa joutuu silmiin tai ihollesi, pese altistunut alue runsaalla vedellä, ja jos iholle ilmestyy ihottumaa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet käytön jälkeen.

Tämä eläinlääkevalmiste saattaa olla haitallista nieltynä. Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Tiineys, imetys tai muninta:

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla on löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista ja sikiötoksisista vaikutuksista.

Ei saa käyttää tiineyden ja imetyksen tai muninnan aikana.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei saa antaa samanaikaisesti kokkidiostaattien tai sulfonamideja sisältävien eläinlääkevalmisteiden kanssa.

Ei saa yhdistää PABA:an (4-aminobentsoehappo).

Sulfonamidit vahvistavat antikoagulanttien tehoa.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Sulfonamidien yliannostus aiheuttaa munuaistoksisuutta. Siinä tapauksessa valmisteiden anto tulee lopettaa.

Yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

{PP/KK/VVVV}

Täytetään kansallisesti.

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n, 250 ml:n, 500 ml:n tai 1 litran pullo.
2 litran, 5 litran tai 10 litran purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.