

I priedas

Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentinis pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Prancūzija	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprimas Sulfadiazinas	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Galvijai (veršeliai), avys (ėriukai), kiaulės, triušiai, naminiai paukščiai (vištos, kalakutai, antys)	Sugirdyti
Graikija	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100 ml	Trimetoprimas Sulfadiazinas	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Broileriai	Sugirdyti
Liuksemburgas	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprimas Sulfadiazinas	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Galvijai (veršeliai), avys (ėriukai), kiaulės, triušiai, naminiai paukščiai (vištos, kalakutai, antys)	Sugirdyti
Portugalija	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	Trimetoprimas Sulfadiazinas	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Broileriai	Sugirdyti

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto
aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį**

Adjusol tmp sulfa liquide ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Adjusol tmp sulfa liquide ir susiję pavadinimai (toliau – Adjusol)– tai į geriamąjį vandenį ir (arba) pieną įmaišomas tirpalas, kurį sudaro veikliosios medžiagos: 83,35 mg/ml sulfadiazino ir 16,65 mg/ml trimetoprimo. Veterinarinis vaistas yra skirtas trimetoprimo ir sulfadiazino deriniui jautrių bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti.

2019 m. liepos 8 d. Europos Komisija Europos vaistų agentūros Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP) nusiuntė pranešimą apie kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnio 1 dalį dėl Adjusol tmp sulfa liquide ir susijusių pavadinimų veterinarinio vaisto. Europos Komisija perdavė šį klausimą svarstyti todėl, kad skiriasi ES valstybėse narėse priimti nacionaliniai sprendimai ir dėl to skiriasi informacija apie Adjusol tmp sulfa liquide ir susijusių pavadinimų veterinarinį vaistą.

Pagrindinės sritys, kuriose preparato informaciniai dokumentai skiriasi, susijusios su paskirties gyvūnų rūšimis, indikacijomis ir dozavimu.

2. Turimų duomenų aptarimas

Norėdamas pagrįsti paskirties gyvūnų rūšims siūlomas indikacijas (žr. toliau), registruotojas pateikė jautrumo *in vitro* tyrimo duomenis, farmakokinetikos duomenis, farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD) modeliavimo metodo rezultatus ir mokslinėje literatūroje rastus įrodymus, įskaitant duomenis apie siūlomo pastovaus derinio ar kitų derinių, siejamų su trimetoprimu ir sulfonamidu, veiksmingumą.

Mokslinė literatūra buvo apžvelgta siekiant nustatyti atitinkamas bakterijas, kurios gali būti veikiamos kiekvienos rūšies gyvūnams skirtu deriniu. Tačiau buvo nuspręsta, kad tokia apžvalga yra nepakankama indikacijoms pagrįsti.

Adjusol dokumentuose ir mokslinėje literatūroje rasta labai mažai klinikinių tyrimų duomenų, patvirtinančių derinio veiksmingumą. Dauguma tyrimų atlikti seniai, juose buvo tiriama nedidelė imtis ir naudojamos kitokios nei siūlomos dozės, tiriamos kitokios gyvūnų subkategorijos, be to, kaip naudojimo būdas ne visada buvo pasirenkamas geriamasis vanduo. Kai kuriuose tyrimuose buvo naudojami kiti nei sulfadiazinas sulfonamidai. Todėl pateiktą literatūrą CVMP vertino ne kaip pagrindinį, bet kaip papildomą siūlomų indikacijų įrodymą.

Neturėdamas patikimų klinikinių duomenų, kaip indikacijų ir dozavimo režimo visoms paskirties gyvūnų rūšims pagrindą registruotojas pateikė FK/FD modelio rezultatus.

Registruotojas pateikė kelis literatūros šaltinius ir jų santrauką, kurioje apibūdino kinetinį derinių poveikį visoms paskirties gyvūnų rūšims. Atlikta apžvalga yra išsami ir baigtinė, be to, informacija tinkamai išdėstyta veterinarinio vaisto aprašo 5.2 skirsnyje „Farmokokinetinės savybės“.

Mokslinėje literatūroje aiškiai nurodyta, kad sulfonamidai ir trimetoprimas, kai naudojami atskirai, yra bakteriostatinės medžiagos, tačiau naudojami kartu jie sukelia baktericidinį poveikį. Šie baktericidai daro sinerginį poveikį jiems jautrioms bakterijoms.

Sulfonamidams ir trimetoprimui būdingas nuo laiko priklausantis (T) antimikrobinis aktyvumas (nuo koncentracijos nepriklausantis baktericidinis poveikis), kai $T > MIC$ (mažiausios inhibitorinės koncentracijos) ryšys laikomas tinkamu FK/FD santykiu (koncentracija plazmoje gydant deriniu neturėtų nukristi žemiau tam tikros veiksmingos plazmos koncentracijos). Registruotojas nusprendė ne atlikti vertinimą pagal šį metodą, o kaip FK/FD parametrai naudoti AUC/MIC vertę. Toutain *et al.*

(2019)¹, naudodami pusiau mechaninį *in silico* modelį, įrodė, kad AUC/MIC yra tinkamiausias santykis, kai galutinis pusinės eliminacijos laikas, palyginti su intervalu tarp dozių, yra santykinai ilgas. Nors CVMP tokį metodą laiko priimtinu, jo nuomone, būtina įsitikinti, jog AUC/MIC santykis parodo junginio veiksmingumą, ir užtikrinti, kad nebūtų didinama atsparumo antimikrobinėms medžiagoms rizika, kai $T > MIC$ santykis laikomas tinkamu. Be to, yra visuotinai pripažinta, kad tris FK/FD parametrus ($T > MIC$; AUC/MIC ir C_{max}/MIC) sieja silpnas tiesinis ryšys (Greko *et al.*, 2003)². Todėl CVMP pageidautų, kad FK/FD analizė būtų grindžiama abiem – $T > MIC$ ir AUC/MIC – reikšmėmis.

Remiantis Cheng *et al.* (2009)³ publikacija, registruotojo pasirinkto metodu FK/FD santykio (AUC/MIC) klinikinio trūkio taško, kuriame pasireiškia baktericidinis poveikis, vertė buvo apskaičiuota per ilgesnį nei 25 val. laikotarpį. Tokią vertę registruotojas gavo ištyręs konkrečią žmonių populiaciją (Tailando gyventojus) atlikdamas savo paties baktericidinio poveikio laiko atžvilgiu (angl. *time-kill*) tyrimus (su *Burkholderia pseudomallei* izoliatais), todėl CVMP tokios vertės nepripažino kaip visuotinai priimtinos. Nors paprastai laikoma, kad tikėtinas baktericidinis poveikis pasiekiamas, kai FD vertė yra maždaug 100, šio kreipimosi pagal 34 straipsnį kontekste CVMP pritarė registruotojo pasiūlytai FD tikslinei vertei.

Be to, registruotojas FK/FD modelyje atliko ekstrapoliacijas, pvz., vertino tiesinį FK pobūdį, mažą koncentracijų kintamumą ir vaistų formų panašumą. Šio kreipimosi pagal 34 straipsnį kontekste, atsižvelgdamas į tai, kad šis antimikrobinis medžiagų derinys buvo naudojamas kelis dešimtmečius, bet geriamasis vanduo minimas tik keliuose literatūros šaltiniuose ir palyginimą atlikti sudėtinga, CVMP gali iš esmės pritarti tokioms ekstrapoliacijoms.

Atsižvelgdamas į pirmiau nurodytus punktus, CVMP pažymėjo, kad skaičiavimo metodo struktūra (su tiesiogine AUC ekstrapoliacija, kai palyginimas atliekamas su skirtingomis dozėmis) ir taikyta formulė priimtinos. Skaičiavimai buvo laikomi teisingais, todėl registruotojo nustatytos MIC viršijančios vertės gali būti priimtinos.

Būtina atsižvelgti į tai, kad MIC vertė buvo apskaičiuojama pagal kiekvieną veikliąją medžiagą, bet su MIC vertėmis gali būti lyginama tik viena (ribinė) vertė (derinio vertė). Dėl šių priežasčių, taip pat atsižvelgiant į jau minėtą sinerginį poveikį, prognozuojamam veiksmingumui nustatyti buvo naudojama sulfonamido ribinė MIC vertė.

Dar neatrajojantys verseliai

Svarstyti pateikta indikacija: trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrių bakterijų sukeltų ligų – *Pasteurella multocida* arba *Mannheimia haemolytica* sukeltų kvėpavimo takų infekcijų, *Salmonella* spp. sukeltų ūminio enterito ir *Escherichia coli* sukeltų ūminio enterito ir artrito ar tų pačių bakterijų rūšių sukeltos septicemijos – gydymas ir metafilaktika. Siekdamas tai pagrįsti, registruotojas pateikė duomenų apie trimetoprimo ir sulfadiazino derinių farmakokinetiką, FK/FD modelio pagrindimą ir mokslinės literatūros apie vaistams atsprias tikslines bakterijas apžvalgą.

Klinikinių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti derinio veiksmingumą naikinant šiuos patogenus klinikinėje praktikoje, nebuvo pateikta. Buvo pateikta mokslinės literatūros šaltinio apžvalga, tačiau dėl naudotų skirtingų veikliųjų medžiagų ir dozių ir (arba) taikytų kitokių naudojimo būdų prieita prie nuomonės, kad šios santraukos vertė yra nepakankama.

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.

Mokslinės literatūros šaltinio autorius – Roussel *et al.* (1991)⁴. Peržiūrėtame straipsnyje White *et al.* (1981)⁵ aprašytas tyrimas, kuriame eksperimentiškai sužadinta veršelių salmoneliozė buvo gydoma trimetoprimu (4 mg/kg) ir sulfadiazinu (20 mg/kg), leidžiant į veną arba į raumenis. Vis dėlto tai yra kitokia vaisto forma nei Adjusol, kitoks naudojimo būdas ir kitokia dozė.

Jautrumo duomenys, paimti iš stebėsenos programų „Vetpat IV“ (2015–2016 m.) ir „Respath“ (2015–2018 m.) ir literatūros šaltinių (1997 m. ir 2009–2012 m.), nėra priešaringi. Nustatyta, kad *E. coli*, *Salmonella enterica* serotipui ir *S. enterica* Typhimurium ($n = 5$) atitinkamai būdingas 70, 92 ir 100 proc. jautrumas. Be to, apskaičiuota, kad *M. haemolytica* ir *P. multocida* MIC₉₀ vertė yra atitinkamai 0,5 ir 0,25 µg/ml.

Remiantis registruotojo atlikta teorine FK/FD analize (žr. pirmiau pateiktą bendrąją pastabą), veršeliams skiriant rekomenduojamą dozę – 12,5 mg sulfadiazino ir 2,5 mg trimetoprimo 1 kg kūno svorio kas 12 valandų 4–7 dienas iš eilės, poveikis tikslinėms bakterijoms pasiekiamas, kai sulfadiazino MIC yra mažesnis nei 4,9 µg/ml. Duomenų apie trimetoprimą nepateikta. Remiantis turimais duomenimis, ribinės *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* ir *E. coli* vertės atitinkamai yra 0,25, 0,5, 0,25 ir 1 µg/ml.

Nepaisant to, vertinant *Salmonella* sukiamų infekcijų gydymą buvo prieita prie nuomonės, kad taikant šią indikaciją ir dozę, kuri nebuvo mokslškai pagrįsta gydant veršelių *Salmonella* infekcijas trimetoprimo ir sulfadiazino deriniu, ištirpinamu geriamajame vandenyje ir (arba) piene, gali nepavykti išgydyti gyvūnų ir jie gali tapti latentinės infekcijos nešiotojais, keliančiais pavojų kitų gyvūnų ir visuomenės sveikatai. Gydymas ir metafilaktika kelia abejonių, kai *Salmonella* spp. aptinkama gyvūnų pašare. Antimikrobinų medžiagų naudojimas gydant klinikinę salmoneliozę sulaukė kritikos dėl dviejų priežasčių. Pirmą, toks gydymas gali būti taikomas tik ankstyvosiose infekcijos stadijose, be to, naudojant antimikrobinę medžiagą, kuri yra veiksminga tik esant tam tikroms FK/FD charakteristikoms. Antra, antimikrobinis gydymas yra susijęs su rizika, kad gyvūnai gali tapti infekcijos nešiotojais ir kad gali padidėti *Salmonella* atsparumas antimikrobinėms medžiagoms. Panašios išvados buvo padarytos dėl žmonių, kurie užsikrečia ne vidurių šiltinę sukeliančiomis *Salmonella* bakterijomis, gydymo antibiotikais. Šios išvados buvo pagrįstos keliais placebo kontroliuojamais tyrimais, kuriuose nustatyta, kad gydant antibiotikais tas pats *Salmonella* serotipas, praėjus mėnesiui po gydymo, perduodamas dvigubai dažniau (SR = 1,96, 95 proc., PI 1,29–2,98; 112 dalyvių, trys tyrimai). Tai statistiškai svarbūs rezultatai⁶. Taip pat visuomenės sveikatai didelę grėsmę kelia neklinikinuose tyrimuose tiriami gyvūnai, kurie yra *Salmonella* nešiotojai ir patenka į maisto grandinę. Be to, kaip nurodyta CVMP ir CHMP rekomendacijose dėl antibiotikų skirstymo į kategorijas (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, naujausi duomenys rodo, kad apskritai gydymas geriamaisiais antibiotikais labiau didina atsparumą antimikrobinėms medžiagoms nei gydymas intraveniniais antibiotikais (Zhang *et al.*, 2013⁸ ir Zhou *et al.*, 2020⁹).

Taip pat plačiai aprašytas *Salmonella* spp. (pvz., *sul1*, *sul2*, *dhfr1* genų), kurių gali būti ant mobilių geno elementų, atsparumas trimetoprimui ir sulfadiazinui, be to, yra daug informacijos apie

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.

daugeliui antibiotikų atsparius integronus (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Todėl CVMP padarė išvadą, kad indikacijos skirti preparatą sergant *Salmonella* spp. sukeltomis infekcijomis nėra pagrįstos.

Registruotojas nepateikė Adjusol likučių pasišalinimo iš veršelių organizmo tyrimų rezultatų išlaukos laikotarpiu. Siekdamas pagrįsti siūlomą veršelių mėsos ir subproduktų išlauką, registruotojas pateikė publikaciją apie sulfonamido ir trimetoprimo likučių pasišalinimą iš šios paskirties gyvūnų rūšių organizmo.

Pateikta informacija laikoma nepakankama, kad būtų galima nustatyti veršeliams tinkamą išlauką. Vis dėlto būtina pažymėti, kad Prancūzijoje ir Liuksemburge veršeliai priskirti paskirties gyvūnų rūšiai su nuostata dėl veršelių mėsos ir subproduktų 12 parų išlaukos, todėl nėra priimti skirtingi sprendimai.

Atsižvelgiant į 34 straipsnyje nurodytą kreipimosi procedūrą ir į tai, kad registruotojui niekada nebuvo pateiktas pranešimas dėl su Adjusol susijusio įtarimo dėl DLLK pažeidimo, taip pat siekiant užtikrinti nuolatinį veterinarinių vaistų prieinamumą, nuspręsta, kad laikantis šiuo metu leidžiamo veršelių mėsos ir subproduktų 12 parų išlaukos laikotarpio, kai tokiems veršeliams kas 12 valandų 4–7 dienas iš eilės skiriama 12,5 mg sulfadiazino ir 2,5 mg trimetoprimo dozė 1 kg kūno svorio, bus užtikrinamas tinkamas naudotojų saugumas.

Dar neatraojantys ėriukai

Duomenų, kuriais būtų pagrįstos ėriukams siūlomos indikacijos, nebuvo pateikta. Vis dėlto įgyvendinant kreipimosi procedūrą pagal 34 straipsnį indikacija gali būti nurodoma remiantis nusistovėjusia naudojimo tvarka, kartu pažymint, kad trūksta įrodymų, ir taip siekiant informuoti, jog egzistuoja rizika, kad atsiras naujos farmakologinio budrumo informacijos, susijusios su įtariamu nepakankamu vaisto veiksmingumu. Daugybę dešimtmečių Prancūzijoje ėriukai buvo patvirtinti kaip paskirties gyvūnų rūšis su tokiomis pačiomis indikacijomis kaip ir veršelių. Todėl veršelių indikacijos gali būti ekstrapolijuojamos ėriukams.

Registruotojas nepateikė Adjusol likučių pasišalinimo iš ėriukų organizmo išlaukos laikotarpiu tyrimų rezultatų. Siekdamas pagrįsti siūlomą ėriukų mėsos ir subproduktų išlauką, registruotojas pateikė publikaciją apie sulfonamido ir trimetoprimo likučių pasišalinimą iš šios paskirties gyvūnų rūšių organizmo.

Pateikta informacija laikoma nepakankama, kad būtų galima nustatyti ėriukams tinkamą išlauką. Vis dėlto, remiantis tais pačiais argumentais kaip dėl veršelių, nuspręsta, kad laikantis šiuo metu leidžiamo ėriukų mėsos ir subproduktų 12 parų išlaukos laikotarpio, kai ėriukams kas 12 valandų 4–7 dienas iš eilės skiriama 12,5 mg sulfadiazino ir 2,5 mg trimetoprimo dozė 1 kg kūno svorio, bus užtikrinamas tinkamas naudotojų saugumas.

Kiaulės

Svarstyti pateikta indikacija: trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrių bakterijų sukeltų ligų – *Streptococcus suis* sukulto poliartrito, *Pasteurella multocida* arba *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukeltų kvėpavimo takų infekcijų ir *Escherichia coli* sukulto ūminio enterito ir artrito – gydymas ir metafilaktika. Siekdamas tai pagrįsti, registruotojas pateikė duomenų apie trimetoprimo ir sulfadiazino derinių farmakokinetiką, FK/FD modelio pagrindimą ir mokslinės literatūros apie vaistams atsparias tikslines bakterijas apžvalgą.

Klinikinių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti derinio veiksmingumą naikinant šiuos patogenus klinikinėje praktikoje, nebuvo pateikta. Buvo pateikta mokslinės literatūros apžvalga, tačiau, nors pripažinta, kad derinys plačiai naudojamas pagal siūlomas indikacijas, dėl veikliųjų medžiagų, dozių ir

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.

(arba) naudojimo būdų skirtumų nutarta, kad ši santrauka turi ribotą vertę ir ją galima laikyti tik papildomu pagrindimu.

Remiantis registruotojo atlikta FK/FD analize (žr. pirmiau pateiktą bendrąją pastabą), kiaulėms skiriant rekomenduojamą dozę – 25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo 1 kg kūno svorio kas 12 valandų 4–7 dienas iš eilės, poveikis tikslinėms bakterijoms pasiekiamas, kai sulfadiazino MIC yra mažesnis nei 4,6 µg/ml, trimetoprimo – 0,18 µg/ml. Remiantis turimais duomenimis, apskaičiuotos *S. suis*, *P. multocida* ir *E. coli* ribinės vertės atitinkamai lygios 4, 1 ir 1 µg/ml. Nustatyta, kad *A. pleuropneumoniae* MIC₉₀ yra 0,25 µg/ml.

Be to, iš „Vetpath IV“, „Resapath“ ir mokslinės literatūros apžvalgos paimti duomenys rodo, kad *E. coli* jautrumas yra labai mažas, o *P. multocida* ir *S. suis* jautrumas ir toliau išlieka didelis. Antra vertus, trimetoprimo ir sulfadiazino derinys priskiriamas D kategorijos antimikrobinėms medžiagoms, todėl, kai tai įmanoma, turi būti naudojamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas. Priešingai, alternatyvios kiaulių kolibakteriozės gydymo priemonės yra aminoglikozidai (C kategorija), chinolonai (B kategorija) ir kolistinas (A kategorija). Todėl CVMP nusprendė, kad būtų pagrįsta pritarti siūlomai indikacijai (ypač dėl to, kad ji konkrečiai susijusi su *E. coli* jautrumu ir kad veterinarinio vaisto aprašo 4.5 skirsnyje „Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės“ nurodoma, jog būtina paimti bakteriologinius mėginius ir ištirti *E. coli* jautrumą dėl šių bakterijų atsparumo), taip išlaikant galimybę naudoti trimetoprimo ir sulfadiazino derinį kaip pirmojo pasirinkimo vaistą gydant kolibakteriozę tuose regionuose ir (arba) ūkiuose, kuriuose tai galima daryti dėl *E. coli* būdingo jautrumo.

Registruotojas nepateikė Adjusol likučių pasišalinimo iš kiaulių organizmo išlaukos laikotarpiu tyrimų rezultatų. Siekdamas pagrįsti siūlomą kiaulių mėsos ir subproduktų išlauką, registruotojas pateikė publikacijų apie sulfonamido ir trimetoprimo likučių pasišalinimą iš šios paskirties gyvūnų rūšių organizmo.

Pateikta informacija laikoma nepakankama, kad būtų galima nustatyti kiaulėms tinkamą išlauką. Vis dėlto, remiantis tais pačiais argumentais kaip ir dėl veršelių, nuspręsta, kad laikantis šiuo metu leidžiamo kiaulių mėsos ir subproduktų 12 parų išlaukos laikotarpio, kai kiaulėms kas 12 valandų 4–7 dienas iš eilės skiriama 25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo dozė 1 kg kūno svorio, bus užtikrinamas tinkamas naudotojų saugumas.

Triušiai

Svarstyti pateikta indikacija: trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrių bakterijų sukeltų ligų – *Pasteurella multocida* sukeltų kvėpavimo takų infekcijų ir *Escherichia coli* sukulto ūminio enterito – gydymas ir metafilaktika; *Staphylococcus aureus*, jautrių trimetoprimui ir sulfadiazinui, sukulto mastito ar odos ligų gydymas. Siekdamas tai pagrįsti, registruotojas pateikė duomenų apie trimetoprimo ir sulfadiazino derinių farmakokinetiką, FK/FD modelio pagrindimą ir mokslinės literatūros apie vaistams atsprias tikslines bakterijas apžvalgą.

Klinikinių duomenų ar mokslinės literatūros šaltinių, kuriais būtų galima pagrįsti derinio veiksmingumą naikinant šiuos patogenus klinikinėje praktikoje, nebuvo pateikta.

Remiantis registruotojo atlikta FK/FD analize (žr. pirmiau pateiktą bendrąją pastabą), nustatyta, kad ribinė vertė turėjo būti didesnė nei 1,8, tačiau bazinės skirtingų patogenų ribinės vertės nebuvo pateiktos, todėl negalima daryti jokių išvadų.

Duomenys, paimti iš „Resapath“ (2015–2018 m.), patvirtina labai stabilų ir didelį *P. multocida* jautrumą deriniui (daugiau kaip 91 proc.).

2018 m. nustatyta, kad *E. coli* jautrumas buvo labai mažas ir tesiekė 34 proc. Vis dėlto trimetoprimo ir sulfadiazino derinys priskiriamas D kategorijos antimikrobinėms medžiagoms, todėl, kai įmanoma, turi būti naudojamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas. Priešingai, alternatyvios triušių kolibakteriozės

gydymo priemonės yra aminoglikozidai (C kategorija), chinolonai (B kategorija) ir kolistinas (A kategorija). Remdamasis tuo, CVMP nusprendė, kad būtų pagrįsta pritarti siūlomai indikacijai (ypač dėl to, kad ji konkrečiai susijusi su *E. coli* jautrumu ir veterinarinio vaisto aprašo 4.5 skirsnyje „Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės“ nurodoma, jog būtina paimti bakteriologinius mėginius ir ištirti *E. coli* jautrumą dėl šių bakterijų atsparumo) ir išlaikyti galimybę naudoti trimetoprimo ir sulfadiazino derinį kaip pirmojo pasirinkimo vaistą gydant kolibakteriozę tuose regionuose ir (arba) ūkiuose, kuriuose tai galima daryti dėl *E. coli* būdingo jautrumo.

Pastebėta, kad *S. aureus* jautrumas nuo 50 proc. 2010 m. padidėjo iki 72 proc. 2018 m. Vis dėlto registruotojo siūlomas *S. aureus* sukeltų ligų gydymo būdas nelaikomas priimtiniu, nes vaisto forma (jis turi būti įmaišomas į geriamąjį vandenį) gali būti naudojama tik ūkiuose auginamiems gyvūnams gydyti ir metafilaktikai remiantis CVMP veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra antimikrobinų medžiagų, veiksmingumo įrodymo gairėmis (EMA/CVMP/627/2001-1 red.)¹¹.

Nors duomenų, pagrindžiančių vaisto naudojimo siūlomoms indikacijoms veiksmingumą, trūksta, CVMP laikosi nuomonės, kad įgyvendinant kreipimosi procedūrą pagal 34 straipsnį indikacija gali būti nurodoma pagal nusistovėjusią naudojimo tvarką, kartu pažymint, kad trūksta įrodymų, ir taip siekiant informuoti, jog egzistuoja rizika, kad atsiras naujos farmakologinio budrumo informacijos, susijusios su įtariamu nepakankamu vaisto veiksmingumu. Infekcijų, kurias sukelia trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrios bakterijos, gydymo tikslais daugybę dešimtmečių Prancūzijoje patvirtinta paskirties gyvūnų rūšimi buvo laikomi triušiai, taip suteikiant galimybę naudoti Adjusol svarbioms šių negausių rūšių gyvūnų ligoms gydyti. Todėl buvo padaryta išvada, kad triušiams nurodomos indikacijos, apsiribojančios tik *P. multocida* ir *E. coli* sukeltų ligų gydymu, gali būti priimtinos remiantis antimikrobinio jautrumo duomenimis.

Registruotojas nepateikė Adjusol likučių pasišalinimo iš triušių organizmo išlaukos laikotarpiu tyrimų rezultatų. Siekdamas pagrįsti siūlomą triušių mėsos ir subproduktų išlauką, registruotojas pateikė publikaciją apie sulfonamido ir trimetoprimo likučių pasišalinimą iš šių paskirties gyvūnų rūšių organizmo.

Pateikta informacija laikoma nepakankama, kad būtų galima nustatyti triušiams tinkamą išlauką. Vis dėlto, remiantis tais pačiais argumentais kaip ir dėl veršelių, padaryta išvada, kad laikantis šiuo metu leidžiamo triušių mėsos ir subproduktų 12 parų išlaukos laikotarpio, kai triušiams kas 12 valandų 4–7 dienas iš eilės skiriama 25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo dozė 1 kg kūno svorio, bus užtikrinamas tinkamas naudotojų saugumas.

Vištos

Svarstyti pateikta indikacija: trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrių bakterijų sukeltų ligų – *Pasteurella multocida* sukeltų kvėpavimo takų infekcijų, *Mannheimia haemolytica* sukeltų rinovirusinių infekcijų ir *Escherichia coli* sukeltų kvėpavimo takų infekcijų – gydymas ir metafilaktika; *Staphylococcus aureus*, jautrių trimetoprimui ir sulfadiazinui, sukeltos artrito ar septicemijos gydymas. Siekdamas tai pagrįsti, registruotojas pateikė duomenų apie trimetoprimo ir sulfadiazino derinių farmakokinetiką, FK/FD modelio pagrindimą ir mokslinės literatūros apie vaistams atsparias tikslines bakterijas apžvalgą.

Remiantis registruotojo atlikta teorine FK/FD analize (žr. pirmiau pateiktą bendrąją pastabą), vištoms skiriant rekomenduojamą dozę – 25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo 1 kg kūno svorio 4–7 dienas iš eilės, poveikis tikslinėms bakterijoms pasiekiamas, kai sulfadiazino MIC yra ne didesnė nei 1,8 µg/ml, o trimetoprimo – 0,04 µg/ml.

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

Apskaičiuota *E. coli* ribinė vertė yra 1 µg/ml. Pastaruoju metu pastebėta, kad *E. coli* jautrumas veikliųjų medžiagų deriniui yra gana didelis (80 proc.) ir laikui bėgant nekinta.

Eksperimentinio tyrimo, kuriame buvo tiriamas sulfadiazino ir trimetoprimo terapinis veiksmingumas gydant broileriams *Staphylococcus aureus* sukeltą artritą, duomenys, pateikti Mosleh *et al.* (2016)¹² publikacijoje, rodo, kad *S. aureus* sukelta infekcija veiksmingai gydoma 5 dienas skiriant pastovią, tačiau šiek tiek mažesnę veikliųjų medžiagų derinio dozę. Be to, remiantis „Resapath“ duomenimis, *S. aureus* bakterijos yra ir išlieka labai jautrios šių veikliųjų medžiagų deriniui. Vis dėlto registruotojo siūlomas *S. aureus* sukeltų ligų gydymo būdas nelaikomas priimtiniu, nes vaisto forma (jis turi būti įmaišomas į geriamąjį vandenį) gali būti naudojama tik ūkiuose auginamiems gyvūnams gydyti ir metafilaktikai remiantis CVMP veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra antimikrobinų medžiagų, veiksmingumo įrodymo gairėmis (EMA/CVMP/627/2001-1 red.)¹¹.

Siekiant pagrįsti nurodytą *A. paragallinarum* indikaciją, remtasi tik vienu JAV literatūros šaltiniu (Crispo *et al.*, 2019)¹³. Jokių kitų duomenų, įskaitant „Resapath“ skelbiamus antimikrobinio jautrumo tyrimo duomenis, nebuvo pateikta. Ši informacija laikoma nepakankama indikacijai patvirtinti.

Pateikti White *et al.* (1983)¹⁴ atliktų klinikinių praktinių tyrimų su *Pasteurella multocida* duomenys, kurie buvo įtraukti į pirminius paraiškos dėl registracijos dokumentus, tačiau nuspręsta, kad šių tyrimų vertė yra ribota. Nebuvo pateikta jokių literatūros šaltinių, kuriais būtų pagrįstas siūlomos trimetoprimo ir sulfadiazino derinio dozės naudojimas vištoms gydyti, bibliografinių duomenų. Registruotojas nepateikė jokių antimikrobinio jautrumo tyrimo duomenų. Todėl nuspręsta, kad šių duomenų nepakanka indikacijai pagrįsti.

Išlaukos laikotarpiui pagrįsti registruotojas pateikė patentuoto likučių pasišalinimo iš broilerių organizmo tyrimo duomenis. Šis tyrimas buvo atliktas prieš nustatant galutines trimetoprimo DLLK remiantis EBPO metodinėmis rekomendacijomis ir geros laboratorinės praktikos (GLP) principais. Broileriai buvo gydomi Adjusol tmp sulfa liquide, jį skiriant su geriamuoju vandeniu *ad libitum* 5 dienas vidutine $43,9 \pm 12,0$ mg/kg per dieną sulfadiazino ir $8,6 \pm 2,3$ mg/kg per dieną trimetoprimo doze.

Tirtų gyvūnų skaičius (35) ir mėginių surinkimo laikas buvo laikomi pakankamais, kad būtų galima įvertinti tyrimo duomenis. Buvo laikoma, kad skirta dozė atitinka įprastą skiriamą vaisto dozę ir Graikijoje bei Portugalijoje taikomą dozavimo režimą.

Nustatant išlauką pagal odos audinius, sulfadiazino koncentracija gali būti tiriama taikant statistinį metodą. Tokiu atveju išlauka yra 9 paros, tačiau tiesiškumo kriterijus nėra tenkinamas. Likusiems audiniams statistinis metodas negali būti taikomas, nes skerdimo metu nustatyta koncentracija dažniausiai neviršijo kiekybinio nustatymo ribos (KNR) skirtinguose įvairių tiriamų gyvūnų audiniuose. Todėl skaičiuojant išlauką turi būti taikomas alternatyvus metodas. Šiuo atveju 10-ą parą sulfadiazino likučių koncentracija visuose audiniuose yra mažesnė už didžiausią leidžiamą likučių koncentraciją (DLLK). Nustačius 20 proc. saugumo intervalą, sulfadiazinui nustatyta 12 parų išlauka galėtų būti laikoma pakankama.

Kadangi trimetoprimo KNR yra tokia pat kaip ir DLLK (50 µg/kg), nėra žinoma, kaip kinta trimetoprimo likučių koncentracija, todėl neįmanoma nustatyti išlaukos trukmės.

Vis dėlto daugiausia trūksta informacijos apie veikliųjų medžiagų stabilumą šaldant. Nėra informacijos apie trimetoprimo stabilumą užšaldytuose audiniuose. Pastebėta, kad sulfadiazinas gali būti nestabilus

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.

užšaldytuose inkstų audiniuose (iš tikrųjų likučių koncentracijos neviršija DLLK net ir pasibaigus gydymui). Registruotojas nepateikė jokių tokių pastebėjimų paaiškinimų. Taigi šiame tyrime nebuvo nustatyta, ar sulfadiazinas pasišalina iš inkstų audinių. Taip pat nebuvo pateikta informacijos apie likučių audiniuose mėginių laikymo laiką –20 ° C temperatūroje. Dėl tokių ribotumų likučių pasišalinimo tyrimo duomenys yra nepakankami išvadoms daryti.

Be to, registruotojas pateikė pagrindžiamuosius dokumentus apie sulfonamido ir trimetoprimo likučių pasišalinimą iš šių paskirties gyvūnų rūšių organizmo. Šiuos dokumentus sudaro įvairios ištraukos apie likučius, paimitos iš trimetoprimo apibendrinamosios ataskaitos¹⁵, ir literatūros šaltiniai apie sulfonamido ir trimetoprimo likučius.

Vertinant atskirai, pateikti duomenys laikomi nepakankamais, kad būtų galima nustatyti vištoms tinkamą išlauką. Vis dėlto įvertinus visus pateiktus duomenis kaip visumą ir atsižvelgus į kreipimosi procedūrą pagal 34 straipsnį padaryta išvada, kad laikantis šiuo metu leidžiamo vištų mėsos ir subproduktų 12 parų išlaukos laikotarpio, kai vištoms 4–7 dienas iš eilės skiriama 25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo dozė 1 kg kūno svorio, bus užtikrinamas tinkamas naudotojų saugumas.

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Įžanga

Šis naudos ir rizikos santykio vertinimas atliktas remiantis Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsniu, siekiant ES suderinti leidimą prekiauti veterinariniu vaistu Adjusol tmp sulfa liquide ir susijusių pavadinimų veterinariniais vaistais. Po šios kreipimosi procedūros informacija apie vaistą bus visiškai suderinta. Šiuo vertinimu siekiama išspręsti suderinimo klausimus, dėl kurių gali pakisti preparato naudos ir rizikos santykis.

Adjusol – tai į geriamąjį vandenį ir (arba) pieną įmaišomas tirpalas, kurio sudėtyje yra 83,35 mg/ml veikliosios medžiagos sulfadiazino ir 16,65 mg/ml veikliosios medžiagos trimetoprimo. Veterinarinis vaistas yra skirtas trimetoprimo ir sulfadiazino deriniui jautrių bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti.

Naudos vertinimas

Remiantis pateiktais duomenimis, galima pagrįsti šias Adjusol ir susijusių pavadinimų veterinarinio vaisto indikacijas:

Dar neatrajojančios veršeliai ir ėriukai:

trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrių bakterijų sukeltų ligų – *Pasteurella multocida* arba *Mannheimia haemolytica* sukeltų kvėpavimo takų infekcijų ir *Escherichia coli* sukeltų infekcijų – gydymas ir metafilaktika.

Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad grupėje yra šia liga sergančių gyvūnų.

Kiaulės:

trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrių bakterijų sukeltų ligų – *Pasteurella multocida* arba *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukeltų kvėpavimo takų infekcijų ir *Streptococcus suis* arba *Escherichia coli* sukeltų infekcijų – gydymas ir metafilaktika.

Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad grupėje yra šia liga sergančių gyvūnų.

Triušiai:

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

trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrių bakterijų sukeltų ligų – *Pasteurella multocida* sukeltų kvėpavimo takų infekcijų ir *Escherichia coli* sukeltos kolibakteriozės – gydymas ir metafilaktika.

Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad grupėje yra šia liga sergančių gyvūnų.

Vištos:

Trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrių *Escherichia coli* bakterijų sukeltos kolibakteriozės gydymas ir metafilaktika.

Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad pulke yra šia liga sergančių gyvūnų.

Siekdamas pagrįsti šias indikacijas, registruotojas pateikė jautrumo *in vitro* tyrimo duomenis, farmakokinetikos duomenis, modeliavimo metodo rezultatus ir mokslinėje literatūroje rastus įrodymus, įskaitant duomenis apie siūlomo pastovaus derinio ar kitų derinių, siejamų su trimetoprimu ir sulfonamidu, veiksmingumą.

Leidžiamas su kiekviena tikslinė bakterijų rūšimi susijusio gydymo dozavimo režimas buvo pagrįstas taikant FK/FD metodą, naujausias MIC vertes (kai jų buvo) ir literatūroje rastus nustatytą veiksmingumą bei siūlomą dozavimo režimą pagrindžiančius duomenis.

Rizikos vertinimas

Kadangi rekomenduoti dozavimo režimai nedidinti ir nenustatyta papildomų indikacijų, be tų, kurios jau patvirtintos, vertinant saugumą paskirties gyvūnams, riziką aplinkai ir naudotojų saugumą naujų problemų nekilo.

Nuspręsta, kad suderintų įspėjimų ir atsargumo priemonių, kuriuos pasiūlyta įtraukti į veterinarinio vaisto informacinius dokumentus, pakanka siekiant užtikrinti šio vaisto saugumą paskirties gyvūnų rūšims ir naudotojams. Į vaisto informaciją buvo įtrauktas nurodymas, kad trimetoprimas yra patvarus dirvožemyje.

Pateiktas vienas likučių pasišalinimo iš vištų organizmo tyrimas, kuris nesuteikė patikimų duomenų ir nebuvo patvirtintas, todėl jo rezultatas taip pat laikytinas nepatikimu ir nepatvirtintu. Registruotojas taip pat pateikė visoms paskirties gyvūnų rūšims siūlomus išlaukos laikotarpius pagrindžiančių literatūros šaltinių. Išanalizavus visą pateiktą informaciją, šiuo metu visoms paskirties gyvūnų rūšims nustatyti išlaukos laikotarpiai laikytini saugiais naudotojams.

Registruotojas pateikė naujausią informaciją apie atsparumą trimetoprimo ir sulfonamido deriniui. Įgyvendinant galiojančias rekomendacijas dėl protingo ir racionalaus antimikrobinių medžiagų naudojimo, vaisto informacijoje nurodomos atsargumo priemonės, taikytinos naudojant vaistą gyvūnams. Atnaujinta informacija apie farmakodinamines savybes, pateikiant nustatytus *E. coli* jautrumo vaistui procentus visoms paskirties gyvūnų rūšims.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Suderintuose Adjusol informaciniuose dokumentuose pateikta informacija, kuri būtina saugiam ir veiksmingam vaisto naudojimui paskirties gyvūnų rūšims užtikrinti.

Adjusol informaciniuose dokumentuose pateikiami įspėjimai apie racionalų antimikrobinių medžiagų naudojimą remiantis CVMP veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra antimikrobinių medžiagų, veiksmingumo įrodymo gairėmis (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

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

Naudotojams rekomenduojama ruošiant vaistą laikytis tinkamų atsargumo priemonių, kad išvengtų vaisto patekimo į savo organizmą.

Siekiant užtikrinti naudotojų saugumą, buvo įvertinti turimi duomenys apie likučių pasišalinimą ir peržiūrėti išlaukos laikotarpiai.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir jo išvados

Patvirtintos pirmiau nurodytos Adjusol indikacijos dar neatrajojančioms veršeliams, ėriukams, kiaulėms, triušiams ir vištomis. Laikomasi nuomonės, kad šių tikslinių patogenų atsparumo antibiotikams padėtis yra palanki.

Yra šiek tiek įrodymų apie pasireiškusias rimtas nepageidaujamas reakcijas, išskyrus reakcijas sunkia kepenų ar inkstų liga, oligurija arba anurija sergantiems gyvūnams.

Nuspręsta, kad naudotojams šis vaistas kelia nedidelę riziką, o siekiant užtikrinti naudotojų saugumą į vaisto informacinius dokumentus buvo įtraukta atitinkama informacija.

Siekiant užtikrinti naudotojų saugumą, buvo nustatyti reikalavimus atitinkantys išlaukos laikotarpiai.

Apsvarstęs priežastis, dėl kurių buvo pradėta ši kreipimosi procedūra, ir registruotojo pateiktus duomenis, CVMP padarė išvadą, kad šio vaisto naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami vaisto informacinių dokumentų pakeitimai.

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklinį ir informacinį lapelį

Kadangi

- CVMP nustatė, kad ši kreipimosi procedūra susijusi su veterinarinio vaisto aprašo, ženklinio ir informacinio lapelio suderinimu;
- CVMP peržiūrėjo registruotojų pateiktus vertinti veterinarinio vaisto aprašą, ženklinį ir informacinį lapelį ir apsvarstė visus apskritai pateiktus duomenis;

CVMP rekomendavo iš dalies pakeisti Adjusol tmp sulfa liquide ir I priede nurodytų susijusių pavadinimų, kurių veterinarinio vaisto aprašas, ženklinis ir informacinis lapelis išdėstyti III priede, registracijos pažymėjimus.

III priedas

Veterinarinio vaisto aprašas, ženklinimas ir informacinis lapelis

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

(Sugalvotas veterinarinio vaisto pavadinimas) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml, tirpalas naudoti su geriamuoju vandeniu ar pienu

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml tirpalo yra:

veikliosios (-ių) medžiagos (-ų):

sulfadiazino 83,35 mg,
trimetoprimo 16,65 mg.

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Tirpalas naudoti su geriamuoju vandeniu ar pienu.
Šviesiai geltonas, šiek tiek klampus tirpalas.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Atrajoti nepradėję veršeliai, atrajoti nepradėję ėriukai, kiaulės, triušiai ir vištos.

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Atrajoti nepradėję veršeliai ir ėriukai

Kvėpavimo takų infekcijų, sukeltų *Pasteurella multocida* arba *Mannheimia haemolytica*, ir infekcijų, sukeltų *Escherichia coli*, jautrių trimetoprimui ir sulfadiazinui, gydymui ir metafilaktikai.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą reikia patvirtinti grupėje esančią ligą.

Kiaulės

Kvėpavimo takų infekcijų, sukeltų *Pasteurella multocida* arba *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ir infekcijų, sukeltų *Streptococcus suis* arba *Escherichia coli*, jautrių trimetoprimui ir sulfadiazinui, gydymui ir metafilaktikai.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą reikia patvirtinti grupėje esančią ligą.

Triušiai

Kvėpavimo takų infekcijų, sukeltų *Pasteurella multocida*, ir kolibacilozės, sukeltos *Escherichia coli*, jautrių trimetoprimui ir sulfadiazinui, gydymui ir metafilaktikai.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą reikia patvirtinti grupėje esančią ligą.

Vištos

Kolibacilozės, sukeltos trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrios *Escherichia coli*, gydymui ir metafilaktikai.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą reikia patvirtinti pulke esančią ligą.

4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliosioms medžiagoms ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Negalima naudoti gyvūnams, sergantiems sunkia kepenų ar inkstų liga, oligurija ar anurija.

4.4. Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Sunkiai sergantiems gyvūnams gali būti sumažėjęs apetitas ir jie gali suvartoti mažiau vandens. Jei reikia, veterinarinio vaisto koncentraciją geriamajame vandenyje galima pakoreguoti, kad gyvūnai suvartotų rekomenduojamą dozę.

Kiaulės, atrajoti nepradėję veršeliai, atrajoti nepradėję ėriukai ir triušiai: dėl ligos gyvūnams gali būti pakitęs vaistų įsisavinimas. Esant nepakankamam vandens suvartojimui, gyvūnai turi būti gydomi parenteraliniu būdu, naudojant tinkamą veterinaro skirtą švirkščiamą vaistą.

4.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Dėl galimo bakterijų jautrumo potencijuotiems sulfonamidams kintamumo (laiko, geografinio) atsparumas bakterijoms kiekvienoje šalyje ir net kiekvienoje fermoje gali skirtis, todėl rekomenduojama tirti bakteriologinius mėginius ir atlikti tyrimo jautrumus. Tai ypač svarbu esant *E. coli* infekcijoms, kai stebimas didelis atsparumo procentas (žr. 5.1 p.).

Vaistas turi būti naudojamas remiantis iš gyvūno išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jei tai neįmanoma, gydymas turi būti grindžiamas vietos (regiono ar fermos) epidemiologine informacija apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Jei vaistas naudojamas neatsižvelgiant į šiame veterinarinio vaisto apraše pateiktus nurodymus, gali padaugėti bakterijų, atsparių sulfadiazinui ir trimetoprimui, bei sumažėti gydymo trimetoprino deriniais su kitais sulfonamidais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią šalies ar regiono antimikrobinių medžiagų naudojimo politiką.

Kad gydymo metu išvengti inkstų būklės pablogėjimo dėl kristalurijos, būtina pasirūpinti, kad gyvūnas gautų pakankamą kiekį geriamojo vandens.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Šio vaisto sudėtyje yra sulfadiazino, trimetoprino ir makrogolio, kurie kai kuriems žmonėms gali sukelti alerginių reakcijų. Padidėjęs jautrumas sulfonamidams gali lemti kryžmines reakcijas su kitais antibiotikais. Alerginės reakcijos į šias medžiagas kartais gali būti labai sunkios.

Asmenys, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas (alergija) sulfonamidams, trimetoprimui arba makrogoliui, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu.

Šis veterinarinis vaistas gali dirginti odą ar akis. Ruošiant ir naudojant geriamąjį vandenį su vaistu, reikia vengti sąlyčio su oda ir akimis. Naudojant veterinarinį vaistą, reikia naudoti asmeninės apsaugos priemones, kurias sudaro vandeniui atsparios pirštinės ir apsauginiai akiniai. Netyčia patekus į akis ar ant odos, paveiktą sritį reikia nuplauti dideliu kiekiu vandens, o pasireiškus odos bėrimui reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį arba etiketę.

Po naudojimo reikia nusiplauti rankas.

Šis veterinarinis vaistas gali būti kenksmingas jį prarijus. Atsitiktinai prarijus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Labai retais atvejais pranešta apie sumažėjusį vandens suvartojimą vištoms.

Padidėjusio jautrumo reakcijos aprašytos literatūroje.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalanki (-ios) reakcija (-os) pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Žiurkių ir triušių laboratoriniai tyrimai parodė teratogeninį ir fetotoksinį poveikį.

Negalima naudoti vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu.

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Negalima naudoti kartu su kokcidiositais arba veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra sulfonamidų.

Negalima sieti su PABA (paraaminobenzoinė rūgštis).

Sulfonamidai sustiprina antikoagulantų poveikį.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Naudojimo būdas:

Girdyti su geriamuoju vandeniu ar pieno pakaitalu.

Dozės:

Atrajoti nepradėję veršeliai ir ėriukai

12,5 mg sulfadiazino ir 2,5 mg trimetoprimo vienam kg kūno svorio (atitinka 1,5 ml tirpalo 10 kg kūno svorio) kas 12 valandų 4–7 paras iš eilės; sumaišyti su pieno pakaitalu (įpilant vandens).

Kiaulės ir triušiai

25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo vienam kg gyvojo svorio per parą (atitinka 3 ml tirpalo 10 kg gyvojo svorio per parą naudojant nuolat) 4–7 paras iš eilės; atskiesti su geriamuoju vandeniu.

Vištos

25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo vienam kg gyvojo svorio per parą (atitinka 0,3 ml tirpalo vienam kg gyvojo svorio per parą naudojant nuolat) 4–7 paras iš eilės; atskiesti su geriamuoju vandeniu.

Veterinarinio vaisto tirpalo ruošimo gairės:

Kad būtų išvengta per mažos dozės ir paskirta tinkama dozė, kūno svorį reikia apskaičiuoti kiek įmanoma tiksliau. Vandens, kuriame yra vaisto, suvartojimas priklauso nuo gyvūnų fiziologinės ir klinikinės būklės. Kad būtų užtikrintas tinkamas dozavimas, reikia atitinkamai koreguoti sulfadiazino ir trimetoprimo koncentraciją.

Veterinarinio vaisto kiekis, kurį reikia sumaišyti su vandeniu, apskaičiuojamas pagal toliau pateiktą formulę:

$$\frac{\text{Dozė (mg vaisto vienam kg kūno svorio per parą)} \times \text{Vidutinis gydomų gyvūnų kūno svoris (kg)}}{\text{Vidutinis kasdienis vandens suvartojimas (litrais) vienam gyvūnui per parą}} = \text{mg vaisto vienam litrai geriamojo vandens / pieno}$$

Geriamasis vanduo su vaistu turi būti vienintelis geriamojo vandens šaltinis visą gydymo laikotarpį. Bet kokį geriamąjį vandenį su vaistu, nesuvartotą per 24 valandas, reikia pašalinti.

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Sulfonamidų perdozavimas sukelia toksinį poveikį inkstams. Tokiu atveju vaisto naudojimą reikia sustabdyti.

4.11. Išlauka

Veršeliai:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Ėriukai:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Kiaulės:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Triušiai:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Vištos: skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Kiaušiniai: neskirtas naudoti paukščiams, dedantiems arba dėsiantiems žmonių maistui skirtus kiaušinius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: preparatai nuo infekcijų, skirti naudoti sistemiškai.

ATCvet kodas: QJ01EW10.

5.1. Farmakodinaminės savybės

Trimetoprimas ir sulfadiazinas pasižymi plačiu veikimo prieš gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas, įskaitant *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* ir *E. coli in vitro*, spektru. Sulfonamidai blokuoja paraaminobenzoinės rūgšties virsmą dihidrofolio rūgštimi. Jų poveikis yra bakteriostatinis.

Trimetoprimas slopina dihidrofolio rūgšties reduktazę, kuri paverčia dihidrofolio rūgštį tetrahidrofolio rūgštimi.

Trimetoprino kartu su sulfonamidais poveikis yra baktericidinis. Tokiu būdu sulfonamidai ir trimetoprimas blokuoja du fermentus, kurie atlieka svarbų vaidmenį metabolizuojant bakterijas. Jų poveikis yra sinerginis ir priklausantis nuo laiko.

Bakterijų atsparumą trimetoprimui ir sulfonamidams gali sukelti 5 pagrindiniai mechanizmai: (1) pralaidumo barjero ir (arba) efliukso siurblių pokyčiai, (2) natūraliai nejautrūs tiksliniai fermentai,

(3) tikslinių fermentų pokyčiai, (4) tikslinių fermentų mutacijos arba rekombinacijos pokyčiai, ir (5) įgytas vaistams atsparių tikslinių fermentų atsparumas.

Toliau pateikiama turimų *E. coli* jautrumo duomenų iš „Vetpath IV“ (2015 ir 2016 metų) ir iš „2019 Resapath“ programos ataskaitos santrauka.

Pateikti jautrumo duomenys parodė aukštą iš kiaulių išskirtų *E. coli* atsparumo lygį (39 % „VetPath IV“ duomenyse priskiriamos jautrioms, n = 333; ir 51 % „Resapath“ duomenyse, n = 1834).

Veršelių „VetPath IV“ duomenys (n = 230) parodė 70 % jautrumą, o „Resapath“ programoje atrajoti nepradėjusių veršelių (n = 4148) ir ėriukų (n = 334) jautrumo procentas buvo atitinkamai 60 % ir 61 %. Šis pastebėjimas jau paaiškintas atsparios populiacijos buvimu, kurį paryškina bimodalinis pasiskirstymas.

Iš triušių išskirtų *E. coli* jautrumo procentas, remiantis „Resapath“ programos duomenimis, buvo tik 34 % (n = 227).

Vištų ir kalakutų duomenys, paimti iš „VetPath IV“ programos (n = 65), parodė *E. coli* jautrumą, siekiantį 83 %.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės sulfadiazino ir trimetoprimo savybės priklauso nuo rūšies. Nuolat girdant su geriamuoju vandeniu, pastovioji koncentracija pasiekama apytiksliai per 2 dienas.

Apskritai, geriamas sulfadiazinas absorbuojamas beveik visas ir greitai, jo greitis plazmoje yra labai pastovus, o išgerto preparato biologinis pasisavinimas varijuoja nuo 80 iki 90 %, išskyrus triušius (29 %). Jo junginasis su plazmos baltymais varijuoja nuo 28 iki 80 %, atsižvelgiant į rūšį (28 % kiaulėms, 49 % veršeliams, 80 % vištomis). Jis pasižymi plačiu pasiskirstymu daugelyje visų rūšių audinių ir organų. Sulfadiazinas metabolizuojamas kepenyse ir daugiausia išsiskiria su šlapimu.

Išgertas trimetoprimas yra greitai ir gerai absorbuojamas, jo biologinis pasisavinimas išgėrus varijuoja nuo 80 iki 90 %. Apie 30–60 % trimetoprimo prisijungia prie plazmos baltymų; šis procentas skiriasi atsižvelgiant į rūšį (49 % kiaulėms, 57 % veršeliams, 77 % vištomis). Visų rūšių atveju jis plačiai pasiskirsto daugumoje audinių ir organų. Koncentracija audiniuose, ypač plaučių, kepenų ir inkstų, dažnai būna didesnė už atitinkamą koncentraciją plazmoje. Trimetoprimas greičiausiai metabolizuojamas kepenyse ir daugiausia išsiskiria su šlapimu. Trimetoprimo eliminacijos greitis paprastai yra didesnis už sulfadiazino, naudojant visoms rūšims.

Savybės aplinkoje

Trimetoprimas išlieka dirvožemyje.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Makrogolis 200,
natrio hidroksidas (skirtas sureguliuoti pH),
išgrynintas vanduo.

6.2. Pagrindiniai nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

6.3. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 2 metai.

Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – sunaudoti nedelsiant.

Tinkamumo laikas, ištirpinus geriamajame vandenyje pagal nurodymus, – 24 valandos.

Tinkamumo laikas, ištirpinus piene pagal nurodymus, – 2 valandos.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Laikyti sausoje vietoje.

Saugoti nuo šviesos.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Polietileno buteliukai arba talpyklės, uždarytos plastikiniu užsukamu dangteliu.

Pakuočių dydžiai:

kartoninė dėžutė su vienu 100 ml, 250 ml, 500 ml arba 1 L talpos buteliuku.

2 L, 5 L, 10 L talpos talpyklė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Prancūzija

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

Pildoma kiekvienoje šalyje.

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pildoma kiekvienoje šalyje.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Pildoma kiekvienoje šalyje.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS IR PIRMINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė ir buteliukas, 100 ml, 250 ml, 500 ml arba 1 L

Talpyklė, 2 L, 5 L, 10 L

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

(Sugalvotas veterinarinio vaisto pavadinimas) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml, tirpalas naudoti su geriamuoju vandeniu ar pienu

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Viename ml tirpalo yra:
83,35 mg sulfadiazino,
16,65 mg trimetoprimo.

3. VAISTO FORMA

Tirpalas naudoti su geriamuoju vandeniu ar pienu.

4. PAKUOTĖS DYDIS

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

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Atrajoti nepradėję veršeliai, atrajoti nepradėję ėriukai, kiaulės, triušiai ir vištos.

6. INDIKACIJA (-OS)**7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS**

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Veršeliai:
skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Ēriukai:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Kiaulės:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Triušiai:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Vištos:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Kiaušiniai: neskirtas naudoti paukščiams, dedantiems arba dėsiantiems žmonių maistui skirtus kiaušinius.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

Atidarius, sunaudoti nedelsiant.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS
--

Laikyti sausoje vietoje.

Saugoti nuo šviesos.

12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO (-IŲ) VAISTO (-Ų) AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“
--

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

VIRBAC

lère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Prancūzija

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

Pildoma kiekvienoje šalyje.

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS:

(Sugalvotas veterinarinio vaisto pavadinimas) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml, tirpalas naudoti su geriamuoju vandeniu ar pienu

1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas ir gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Prancūzija

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

(Sugalvotas veterinarinio vaisto pavadinimas) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml, tirpalas naudoti su geriamuoju vandeniu ar pienu

Sulfadiazinas

Trimetoprimas

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Viename ml tirpalo yra:

veikliosios (-ių) medžiagos (-ų):

sulfadiazino 83,35 mg,

trimetoprimo 16,65 mg.

Šviesiai geltonas, šiek tiek klampus tirpalas.

4. INDIKACIJA (-OS)

Atrajoti nepradėję veršeliai ir ėriukai

Kvėpavimo takų infekcijų, sukeltų *Pasteurella multocida* arba *Mannheimia haemolytica*, ir infekcijų, sukeltų *Escherichia coli*, jautrių trimetoprimui ir sulfadiazinui, gydymui ir metafilaktikai.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą reikia patvirtinti grupėje esančią ligą.

Kiaulės

Kvėpavimo takų infekcijų, sukeltų *Pasteurella multocida* arba *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ir infekcijų, sukeltų *Streptococcus suis* arba *Escherichia coli*, jautrių trimetoprimui ir sulfadiazinui, gydymui ir metafilaktikai.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą reikia patvirtinti grupėje esančią ligą.

Triušiai

Kvėpavimo takų infekcijų, sukeltų *Pasteurella multocida*, ir kolibacilozės, sukeltos *Escherichia coli* jautrių trimetoprimui ir sulfadiazinui, gydymui ir metafilaktikai.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą reikia patvirtinti grupėje esančią ligą.

Vištos

Kolibacilozės, sukeltos trimetoprimui ir sulfadiazinui jautrios *Escherichia coli*, gydymui ir metafilaktikai.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą reikia patvirtinti pulke esančią ligą.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui veikliosioms medžiagoms ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Negalima naudoti gyvūnams, sergantiems sunkia kepenų ar inkstų liga, oligurija ar anurija.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Labai retais atvejais pranešta apie sumažėjusį vandens suvartojimą vištoms.

Padidėjusio jautrumo reakcijos aprašytos literatūroje.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet koki šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Atrajoti nepradėję veršeliai, atrajoti nepradėję ėriukai, kiaulės, triušiai ir vištos.

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Naudojimo būdas:

Ggirdyti su geriamuoju vandeniu ar pieno pakaitalu.

Dozės:

Atrajoti nepradėję veršeliai ir ėriukai

12,5 mg sulfadiazino ir 2,5 mg trimetoprimo vienam kg kūno svorio (atitinka 1,5 ml tirpalo 10 kg kūno svorio) kas 12 valandų 4–7 paras iš eilės; sumaišyti su pieno pakaitalu (įpilant vandens).

Kiaulės, triušiai

25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo vienam kg gyvojo svorio per parą (atitinka 3 ml tirpalo 10 kg gyvojo svorio per parą naudojant nuolat) 4–7 paras iš eilės; atskiesti su geriamuoju vandeniu.

Vištos

25 mg sulfadiazino ir 5 mg trimetoprimo vienam kg gyvojo svorio per parą (atitinka 0,3 ml tirpalo vienam kg gyvojo svorio per parą naudojant nuolat) 4–7 paras iš eilės; atskiesti su geriamuoju vandeniu.

Veterinarinio vaisto tirpalo ruošimo gairės

Kad būtų išvengta per mažos dozės ir paskirta tinkama dozė, kūno svorį reikia apskaičiuoti kiek įmanoma tiksliau. Vandens, kuriame yra vaisto, suvartojimas priklauso nuo gyvūnų fiziologinės ir klinikinės būklės. Kad būtų užtikrintas tinkamas dozavimas, reikia atitinkamai koreguoti sulfadiazino ir trimetoprimo koncentraciją.

Veterinarinio vaisto kiekis, kurį reikia sumaišyti su vandeniu, apskaičiuojamas pagal toliau pateiktą formulę:

$$\frac{\text{Dozė (mg vaisto vienam kg kūno svorio per parą)}}{\text{Vidutinis kasdienis vandens suvartojimas (litrais) vienam gyvūnui per parą}} \times \frac{\text{Vidutinis gydomų gyvūnų kūno svoris (kg)}}{1} = \text{mg vaisto vienam litrai geriamojo vandens / pieno}$$

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Geriamasis vanduo su vaistu turi būti vienintelis geriamojo vandens šaltinis visą gydymo laikotarpį.

Bet kokį geriamąjį vandenį su vaistu, nesuvartotą per 24 valandas, reikia pašalinti.

10. IŠLAUKA

Veršeliai:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Ėriukai:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Kiaulės:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Triušiai:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Vištos:

skerdienai ir subproduktams – 12 parų.

Kiaušiniai: neskirtas naudoti paukščiams, dedantiems arba dėsiantiems žmonių maistui skirtus kiaušinius.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Laikyti sausoje vietoje.

Saugoti nuo šviesos.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės po EXP. Vaistas tinkamas naudoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius talpyklę, – sunaudoti nedelsiant.

Tinkamumo laikas, ištirpinus geriamajame vandenyje pagal nurodymus, – 24 valandos.

Tinkamumo laikas, ištirpinus piene pagal nurodymus, – 2 valandos.

12. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI

Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Sunkiai sergantiems gyvūnams gali būti sumažėjęs apetitas ir jie gali suvartoti mažiau vandens. Jei reikia, veterinarinio vaisto koncentraciją geriamajame vandenyje galima pakoreguoti, kad gyvūnai suvartotų rekomenduojamą dozę.

Kiaulės, atrajoti nepradėję veršeliai, atrajoti nepradėję ėriukai, triušiai: dėl ligos gyvūnams gali būti pakitęs vaistų įsisavinimas. Esant nepakankamam vandens suvartojimui, gyvūnai turi būti gydomi parenteraliniu būdu, naudojant tinkamą veterinaro skirtą švirkščiamą vaistą.

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Dėl galimo bakterijų jautrumo potencijuotiems sulfonamidams kintamumo (laiko, geografinio) atsparumas bakterijoms kiekvienoje šalyje ir net kiekvienoje fermoje gali skirtis, todėl rekomenduojama tirti bakteriologinius mėginius ir atlikti tyrimo jautrumus. Tai ypač svarbu esant *E. coli* infekcijoms, kai stebimas didelis atsparumo procentas.

Vaistas turi būti naudojamas remiantis iš gyvūno išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jei tai neįmanoma, gydymas turi būti grindžiamas vietos (regiono ar fermos) epidemiologine informacija apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Jei vaistas naudojamas neatsižvelgiant į šiame veterinarinio vaisto apraše pateiktus nurodymus, gali padaugėti bakterijų, atsparių sulfadiazinui ir trimetoprimui, bei sumažėti gydymo trimetoprimo deriniais su kitais sulfonamidais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią šalies ar regiono antimikrobinių medžiagų naudojimo politiką.

Kad gydymo metu išvengti inkstų būklės pablogėjimo dėl kristalurijos, būtina pasirūpinti, kad gyvūnas gautų pakankamą kiekį geriamojo vandens.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Šio vaisto sudėtyje yra sulfadiazino, trimetoprimo ir makrogolio, kurie kai kuriems žmonėms gali sukelti alerginių reakcijų. Padidėjęs jautrumas sulfonamidams gali lemti kryžmines reakcijas su kitais antibiotikais. Alerginės reakcijos į šias medžiagas kartais gali būti labai sunkios.

Asmenys, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas (alergija) sulfonamidams, trimetoprimui arba makrogoliui, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu.

Šis veterinarinis vaistas gali dirginti odą ar akis. Ruošiant ir naudojant geriamąjį vandenį su vaistu, reikia vengti sąlyčio su oda ir akimis. Naudojant veterinarinį vaistą, reikia naudoti asmeninės apsaugos priemones, kurias sudaro vandeniui atsparios pirštinės ir apsauginiai akiniai. Netyčia patekus į akis ar ant odos, paveiktą sritį reikia nuplauti dideliu kiekiu vandens, o pasireiškus odos bėrimui reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį arba etiketę.

Po naudojimo reikia nusiplauti rankas.

Šis veterinarinis vaistas gali būti kenksmingas jį prarijus. Atsitiktinai prarijus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio veterinarinio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Vaikingumas, laktacija arba kiaušinių dėjimas

Žiurkių ir triušių laboratoriniai tyrimai parodė teratogeninį ir fetotoksinį poveikį.

Negalima naudoti vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Negalima naudoti kartu su kokcidistatais arba veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra sulfonamidų.

Negalima sieti su PABA (paraaminobenzoinė rūgštis).

Sulfonamidai sustiprina antikoagulantų poveikį.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Sulfonamidų perdozavimas sukelia toksinį poveikį inkstams. Tokiu atveju vaisto naudojimą reikia sustabdyti.

Nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

**13. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIO PATVIRTINIMO DATA

<MMMM-mm-dd>

Pildoma kiekvienoje šalyje.

15. KITA INFORMACIJA

Pakuočių dydžiai:

kartoninė dėžutė su vienu 100 ml, 250 ml, 500 ml arba 1 L talpos buteliuku.

2 L, 5 L, 10 L talpos talpyklė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.