

## **Anexo I**

**Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da autorização de introdução no mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Espécies-alvo</b>	<b>Via de administração</b>
França	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprim Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solução oral	Bovinos (bezerros), ovinos (borregos), suínos, coelhos, aves (galinhas, perus, patos)	Via oral
Grécia	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetoprim Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solução oral	Frangos	Via oral
Luxemburgo	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprim Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solução oral	Bovinos (bezerros), ovinos (borregos), suínos, coelhos, aves (galinhas, perus, patos)	Via oral
Portugal	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDO, solução oral para administração na água de bebida para frangos de carne	Trimetoprim Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Solução oral	Frangos	Via oral

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo**

# Resumo da avaliação científica de Adjusol TMP Sulfa Liquide e nomes associados (ver Anexo I)

## 1. Introdução

Adjusol TMP Sulfa Liquide e nomes associados (doravante designados por Adjusol) é uma solução para administração na água de bebida ou no leite que contém como substâncias ativas 83,35 mg/ml de sulfadiazina e 16,65 mg/ml de trimetoprim. O medicamento veterinário é indicado para infecções causadas por bactérias suscetíveis à combinação de sulfadiazina-trimetoprim.

A 8 de julho de 2019, a Comissão Europeia enviou uma notificação de consulta ao abrigo do artigo 34.º, n.º 1 da Diretiva 2001/82/CE ao CVMP/Agência Europeia de Medicamentos para Adjusol TMP Sulfa Liquide e nomes associados. A Comissão Europeia remeteu a questão para consulta devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros da UE que resultaram em discrepâncias na informação do medicamento de Adjusol TMP Sulfa Liquide e nomes associados.

As principais áreas de divergência na informação atual do medicamento dizem respeito às espécies-alvo, às indicações e à posologia.

## 2. Análise dos dados disponíveis

Para apoiar as indicações propostas nas espécies-alvo (ver abaixo), o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) disponibilizou uma combinação de dados de suscetibilidade *in vitro*, dados farmacocinéticos, uma abordagem de modelização farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) e fundamentações da literatura científica, incluindo dados de eficácia com a combinação fixa proposta ou com outras combinações associando trimetoprim e sulfonamida.

Foi submetida uma revisão da literatura para determinar as bactérias relevantes a serem tratadas pela combinação para cada espécie, mas esta foi considerada insuficiente para fundamentar qualquer indicação.

No dossiê do Adjusol, bem como na literatura científica, estão disponíveis apenas dados clínicos escassos sobre a eficácia da combinação. Em geral, os estudos são antigos, com uma amostra de pequena dimensão, utilizando doses diferentes das propostas, subcategorias animais diferentes e a via de administração nem sempre é através da água de bebida. Nalguns estudos, foram utilizadas outras sulfonamidas diferentes da sulfadiazina. Por conseguinte, a literatura fornecida foi considerada pelo CVMP não como confirmatória, mas como favorável às indicações propostas.

Na ausência de dados clínicos robustos, o titular da AIM apresentou um modelo PK/PD para fundamentar as indicações e regimes posológicos para todas as espécies-alvo.

Foram fornecidas e sintetizadas pelo titular da AIM várias referências bibliográficas para descrever o comportamento cinético dos compostos em todas as espécies animais-alvo. A revisão é extensa e completa, e está bem concretizada nas informações da secção «5.2. Propriedades farmacocinéticas» do resumo das características do medicamento (RCM).

Na literatura científica, há bastantes referências de que as sulfonamidas e o trimetoprim são agentes bacteriostáticos quando cada substância é usada individualmente, mas que exercem um efeito bactericida quando usados em combinação. Estes compostos têm um efeito sinérgico contra as bactérias suscetíveis.

O padrão clássico de atividade antimicrobiana em que as sulfonamidas e o trimetoprim estão classificados é o de atividade dependente do tempo de exposição (efeito bactericida independente da

concentração), para o qual  $T > CIM$  (concentração inibitória mínima) é considerado como o índice PK/PD apropriado (a concentração plasmática no decurso do tratamento não deve descer abaixo de uma determinada concentração eficaz de plasma). O titular da AIM não fez uma avaliação tendo em conta esta abordagem e, em vez disso, optou pela AUC/CIM como índice PK/PD. Toutain *et al.* (2019)<sup>1</sup> demonstraram, recorrendo a um modelo informático semimecânico, que o índice AUC/CIM é o mais apropriado quando a semivida terminal é relativamente longa em relação ao intervalo entre doses. Embora esta abordagem tenha sido considerada aceitável pelo CVMP, também se considerou relevante validar a AUC/CIM como índice de eficácia para assegurar o não aumento do risco de promoção da resistência a agentes antimicrobianos quando  $T > CIM$  é uma métrica relevante. Além disso, é um facto estabelecido que os três índices PK/PD ( $T > CIM$ ; AUC/CIM e  $C_{m\acute{a}x}/CIM$ ) exibem alguma colinearidade (Greko *et al.*, 2003)<sup>2</sup>. Por estas razões, o CVMP teria preferido uma análise PK/PD baseada quer no  $T > CIM$ , quer na AUC/CIM.

Em relação à abordagem escolhida pelo titular da AIM, o valor de concentração crítica do índice PK/PD (AUC/CIM) para atingir um efeito bactericida foi estimado em mais de 25 horas, tendo por base a publicação de Cheng *et al.*, (2009)<sup>3</sup>. O valor foi obtido numa população humana específica (indivíduos tailandeses), com base em estudos próprios de atividade bactericida em função do tempo (realizados com isolados de *Burkholderia pseudomallei*) e, por isso, o CVMP não o reconheceu como valor universal. No entanto, embora geralmente se aceite que o provável efeito bactericida seja atingido com valores de cerca de 100, no quadro desta consulta nos termos do artigo 34.º, o CVMP aceitou o valor-alvo da PD conforme foi proposto pelo titular da AIM.

Além disso, o titular da AIM fez uma série de extrapolações no modelo PK/PD, por exemplo, considerando um comportamento PK linear, baixa variabilidade nas concentrações e similitude nas formas farmacêuticas. No contexto desta consulta prevista no artigo 34.º, e tendo em conta que esta combinação antimicrobiana tem sido utilizada há várias décadas, e que há poucas referências bibliográficas utilizando água de bebida e que a comparação é difícil, o CVMP poderia aceitar estas extrapolações em termos gerais.

Tendo em consideração os pontos acima referidos, o CVMP salientou que a estrutura da abordagem numérica (com extrapolação direta da AUC quando os dados a comparar foram obtidos com uma dose diferente) e a fórmula eram aceitáveis. Os cálculos numéricos foram considerados corretos e, por conseguinte, os valores acima da CIM determinados pelo titular da AIM poderiam ser aceites.

Deve ter-se em conta que um valor de CIM é obtido para cada substância ativa e para comparação com os valores de CIM apenas um valor (valor limite) pode ser usado (o valor para a combinação). Por esta razão, e considerando o efeito sinérgico acima referido, o valor limite de CIM utilizado para estabelecer a eficácia preditiva foi o da sulfonamida.

### **Vitelos pré-ruminantes**

A indicação proposta foi: «Tratamento e metafilaxia de infeções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica*, e enterite aguda causada por *Salmonella* spp., e enterite aguda e artrite causada por *Escherichia coli* ou septicemia devido às mesmas espécies de bactérias suscetíveis ao trimetoprim e à sulfadiazina». Para o fundamentar, o titular da AIM forneceu dados sobre a farmacocinética das combinações sulfadiazina-trimetoprim, uma justificação PK/PD e uma revisão bibliográfica para os agentes patogénicos alvo.

---

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.

Não foram apresentados dados clínicos para fundamentar a eficácia da combinação contra estes agentes patogênicos na prática clínica. Foi fornecida uma revisão bibliográfica, mas, devido às diferenças nas substâncias ativas, doses e/ou via de administração, considerou-se que este resumo tinha um valor limitado.

Foi apresentada uma referência de Roussel *et al.* (1991)<sup>4</sup>. Nesse artigo de revisão, é descrito um estudo de White *et al.* (1981)<sup>5</sup> em que a salmonelose induzida experimentalmente em bezerros foi tratada com trimetoprim (4 mg/kg) e sulfadiazina (20 mg/kg) administrados por via intramuscular ou por via intravenosa. No entanto, trata-se de uma formulação diferente da do Adjusol, via de administração diferente e dose diferente.

Os dados de suscetibilidade extraídos dos programas de monitorização Vetpath IV (anos 2015 e 2016), da Resapath (de 2015 a 2018) e da literatura (de 1997 e de 2009 a 2012) são consistentes entre si. Para *E. coli*, *Salmonella enterica* não especiada e *S. enterica Typhimurium* ( $n = 5$ ), foi notificada uma suscetibilidade de 70 %, 92 % e 100 %, respetivamente. Além disso, para *M. haemolytica* e *P. multocida*, foi calculada uma CIM<sub>90</sub> de 0,5 µg/ml e 0,25 µg/ml, respetivamente.

De acordo com a análise teórica de PK/PD realizada pelo titular da AIM (ver comentário geral acima), para os bezerros, as doses recomendadas de 12,5 mg de sulfadiazina e 2,5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal, a cada 12 horas durante 4 a 7 dias consecutivos, permitem tratar as bactérias-alvo apresentando uma CIM abaixo de 4,9 µg/ml para a sulfadiazina. Não foram disponibilizados dados para o trimetoprim. Com base nos dados disponíveis, foram calculados valores limite de 0,25, 0,5, 0,25 e 1 µg/ml para *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* e *E. coli*, respetivamente.

No entanto, em relação à *Salmonella*, considerou-se que esta indicação e dose que não foram fundamentadas cientificamente para uma formulação trimetoprim-sulfadiazina em água de bebida ou leite para infeções por *Salmonella* em bezerros podem levar a fracassos de tratamento e a portadores latentes que são um risco adicional para a saúde animal e pública. O tratamento e a metafilaxia são questionáveis para as infeções por *Salmonella* spp. em animais para consumo humano. O uso de agentes antimicrobianos para o tratamento da salmonelose clínica é controverso por duas razões principais. A primeira é que o tratamento só é potencialmente útil nas fases iniciais da infeção e com um agente antimicrobiano com características PK/PD que possam ser eficazes. Em segundo lugar, o tratamento antimicrobiano acarreta o(s) risco(s) de induzir o estado de "portador" em animais, bem como promover a resistência da *Salmonella* a agentes antimicrobianos. Foram tiradas conclusões semelhantes relativamente ao tratamento antibiótico de *Salmonella* não tifoide em humanos, em que se concluiu, com base em vários estudos controlados por placebo, que o tratamento com antibióticos significava quase o dobro da probabilidade da propagação do mesmo serotipo de *Salmonella* um mês após o tratamento (RR 1,96, IC a 95 % 1,29 a 2,98; 112 participantes, três ensaios), o que foi estatisticamente significativo<sup>6</sup>. Além disso, os animais portadores não clínicos de *Salmonella* que entram na cadeia alimentar são uma grande preocupação para a saúde pública. Além disso, conforme foi assinalado no parecer do CVMP/CHMP sobre a Categorização de antibióticos (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)<sup>7</sup>, evidências recentes mostram que, em geral, o tratamento com

---

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](#)

antibióticos orais causa mais resistência antimicrobiana do que o tratamento com antibióticos injetáveis (Zhang *et al.*, 2013<sup>8</sup> e Zhou *et al.*, 2020<sup>9</sup>).

Além disso, as resistências ao trimetoprim e à sulfadiazina estão bem documentadas relativamente à *Salmonella* spp. (p. ex., *sul1*, *sul2*, *dhfr1* genes) que pode estar presente em elementos genéticos móveis, bem como em integrões multirresistentes (Randall *et al.*, 2004)<sup>10</sup>. Por isso, o CVMP concluiu que a indicação para *Salmonella* spp. não era justificável.

Em relação ao intervalo de segurança, o titular da AIM não apresentou estudos de depleção de resíduos em bezerros com o medicamento Adjusol. Para justificar o intervalo de segurança proposto para a carne e as miudezas de bezerro, o titular da AIM apresentou publicações sobre a depleção de resíduos de sulfonamida e trimetoprim nesta espécie-alvo.

As informações apresentadas foram consideradas insuficientes para estabelecer um intervalo de segurança adequado para os bezerros. No entanto, deve salientar-se que os bezerros só foram autorizados como espécie-alvo em França e no Luxemburgo, com um intervalo de segurança de 12 dias para a carne e as miudezas de bezerro, e, portanto, nenhuma decisão divergente foi tomada.

Considerando o enquadramento do procedimento de consulta do Artigo 34.º, e tendo em conta que nunca houve uma notificação ao titular da AIM sobre o Adjusol com suspeita de violação do LMR, e para manter a disponibilidade contínua de medicamentos veterinários, concluiu-se que a manutenção do intervalo de segurança atualmente autorizado de 12 dias para a carne e as miudezas de bezerro para o Adjusol quando administrado na dose de 12,5 mg de sulfadiazina e 2,5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal a cada 12 horas durante 4 a 7 dias consecutivos garantiria a segurança adequada do consumidor.

### **Borregos pré-ruminantes**

Não foram fornecidos dados para fundamentar qualquer indicação em borregos. No entanto, no quadro de uma consulta no âmbito do Artigo 34.º, pode manter-se a indicação com base na utilização consolidada, juntamente com a ausência de evidências que mostrem a existência de risco, tais como novas informações de farmacovigilância em relação à suspeita de falta de eficácia esperada. Os borregos foram autorizados como espécie-alvo em França durante décadas com as mesmas indicações que as dos bezerros. Por conseguinte, pode aceitar-se uma extrapolação das indicações nos bezerros para borregos.

Em relação ao intervalo de segurança, o titular da AIM não apresentou estudos de depleção de resíduos em borregos com o medicamento Adjusol. Para justificar o intervalo de segurança proposto para a carne e as miudezas de borrego, o titular da AIM apresentou publicações sobre a depleção de resíduos de sulfonamida e trimetoprim nesta espécie-alvo.

As informações apresentadas foram consideradas insuficientes para estabelecer um intervalo de segurança adequado para os borregos. No entanto, com base nas mesmas considerações para os bezerros, concluiu-se que a manutenção do intervalo de segurança atualmente autorizado de 12 dias para carne e as miudezas de borrego para o Adjusol quando administrado na dose de 12,5 mg de sulfadiazina e 2,5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal a cada 12 horas durante 4 a 7 dias consecutivos garantiria segurança adequada do consumidor.

---

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

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

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

## Porcos

A indicação proposta foi: «Tratamento e metafilaxia de poliartrite causada por *Streptococcus suis*, infecções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae* e enterite aguda causada por *Escherichia coli* suscetíveis ao trimetoprim e à sulfadiazina.» Para o fundamentar, o titular da AIM forneceu dados sobre a farmacocinética das combinações sulfadiazina-trimetoprim, uma justificação PK/PD e uma revisão bibliográfica para os agentes patogénicos alvo.

Não foram apresentados dados clínicos para fundamentar a eficácia da combinação contra estes agentes patogénicos na prática clínica. Foi fornecida uma revisão bibliográfica mas, embora tenha sido aceite que a combinação é amplamente utilizada no tratamento das indicações propostas, devido às diferenças nas substâncias ativas, doses e/ou via de administração, considerou-se que este resumo tinha um valor limitado e só poderia ser considerada como suporte dessas indicações.

De acordo com a análise de PK/PD realizada pelo titular da AIM (ver comentário geral acima), as doses recomendadas para os porcos de 25 mg de sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal, a cada 12 horas durante 4 a 7 dias consecutivos, permitem tratar as bactérias-alvo com uma CIM abaixo de 4,6 µg/ml para a sulfadiazina e de 0,18 µg/ml para o trimetoprim. Com base nos dados disponíveis, foram calculados valores limite de 4, 1 e 1 µg/ml para *S. suis*, *P. multocida* e *E. coli*, respetivamente. Para *A. pleuropneumoniae*, foi registada uma CIM<sub>90</sub> de 0,25 µg/ml.

Além disso, os dados extraídos de Vetpath IV, de Resapath e da literatura referem uma suscetibilidade muito baixa para *E. coli*, enquanto para *P. multocida* e para *S. suis* a suscetibilidade permanece elevada. Por outro lado, trimetoprim/sulfadiazina são classificados como antimicrobianos de categoria D e, por isso, devem ser usados como primeira linha de tratamento sempre que possível. Em contrapartida, as opções alternativas para o tratamento da colibacilose em suínos incluem aminoglicosídeos (categoria C), quinolonas (categoria B) e colistina (categoria A). Por isso, o CVMP considerou justificável aceitar a indicação proposta (especialmente por se referir especificamente a *E. coli* suscetível e porque a secção «4.5 Precauções especiais de utilização» do RCM afirma que a amostragem bacteriológica e os testes de suscetibilidade são especialmente importantes para *E. coli* devido à resistência) e, desse modo, mantendo a possibilidade de utilização de trimetoprim/sulfadiazina como primeira linha de tratamento para a colibacilose em regiões/explorações agrícolas em que o perfil de suscetibilidade de *E. coli* o permita.

Em relação ao intervalo de segurança, o titular da AIM não apresentou estudos de depleção de resíduos em porcos com o medicamento Adjusol. Para justificar o intervalo de segurança proposto para a carne e as miudezas de porco, o titular da AIM apresentou publicações sobre a depleção de resíduos de sulfonamida e trimetoprim nesta espécie-alvo.

As informações apresentadas foram consideradas insuficientes para estabelecer um intervalo de segurança adequado para os porcos. No entanto, com base nas mesmas considerações para os bezerros, concluiu-se que a manutenção do intervalo de segurança atualmente autorizado de 12 dias para carne e as miudezas de porco para o Adjusol quando administrado na dose de 25 mg de sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal a cada 12 horas durante 4 a 7 dias consecutivos garantiria segurança adequada do consumidor.

## Coelhos

A indicação proposta foi: «Tratamento e metafilaxia de infecções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e enterite aguda causada por *Escherichia coli* suscetíveis ao trimetoprim e à sulfadiazina. Tratamento de mastite ou de dermatopatia causada por *Staphylococcus aureus* suscetível ao trimetoprim e à sulfadiazina.» Para o fundamentar, o titular da AIM forneceu dados sobre a farmacocinética das combinações sulfadiazina-trimetoprim, uma justificação PK/PD e uma revisão bibliográfica para os agentes patogénicos alvo.

Não foram apresentados dados clínicos ou referências bibliográficas para fundamentar a eficácia da combinação contra estes agentes patogénicos na prática clínica.

De acordo com a análise PK/PD realizada pelo titular da AIM (ver comentário geral acima), foi estabelecido que o valor limite deveria ser superior a 1,8, porém, não foram fornecidos valores limite de referência para os diferentes agentes patogénicos e, por conseguinte, não foi possível chegar a conclusões.

Dados extraídos de Resapath (de 2015 a 2018) mostram uma suscetibilidade muito estável e elevada à combinação de *P. multocida* (mais de 91 %).

Para *E. coli*, foi registada uma suscetibilidade muito baixa de 34 % em 2018. No entanto, trimetoprim/sulfadiazina são classificados como antimicrobianos de categoria D e, por isso, devem ser usados como primeira linha de tratamento sempre que possível. Em contrapartida, as opções alternativas para o tratamento da colibacilose em coelhos incluem aminoglicosídeos (categoria C), quinolonas (categoria B) e colistina (categoria A). Com base nisso, o CVMP considerou justificável aceitar a indicação proposta (especialmente por se referir especificamente a *E. coli* suscetível e porque a secção «4.5 Precauções especiais de utilização» do RCM afirma que a amostragem bacteriológica e os testes de suscetibilidade são especialmente importantes para *E. coli* devido à resistência) e, desse modo, mantendo a possibilidade de utilização de trimetoprim/sulfadiazina como primeira linha de tratamento para a colibacilose em regiões/explorações agrícolas em que o perfil de suscetibilidade de *E. coli* o permita.

*S. aureus* apresentou uma maior suscetibilidade, de 50 % em 2010 para 72 % em 2018. No entanto, a pretensão de tratamento proposta pelo titular da AIM para *S. aureus* não foi considerada aceitável, uma vez que a formulação do medicamento (a ser misturado em água de bebida) permite apenas a pretensão para o tratamento e para a metafilaxia no caso de animais de produção, de acordo com a orientação do CVMP relativa à demonstração de eficácia para medicamentos veterinários contendo substâncias antimicrobianas (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)<sup>11</sup>.

Apesar da ausência de dados que justifiquem a eficácia do medicamento nas indicações propostas, o CVMP considerou que, no quadro de uma consulta no âmbito do Artigo 34.º, pode manter-se uma indicação com base na utilização consolidada, juntamente com a ausência de evidências que mostrem a existência de risco, tais como novas informações de farmacovigilância em relação à suspeita de falta de eficácia esperada. Em França, há décadas que os coelhos se encontram autorizados como espécie-alvo para o tratamento de infeções causadas por bactérias suscetíveis ao trimetoprim e à sulfadiazina e, a fim de manter a disponibilidade de Adjusol para o tratamento de doenças importantes nesta espécie menor, concluiu-se que as indicações para coelhos, limitadas a infeções causadas por *P. multocida* e *E. coli*, podiam ser aceites com base nos dados de suscetibilidade.

Em relação ao intervalo de segurança, o titular da AIM não apresentou estudos da depleção de resíduos em coelhos com o medicamento Adjusol. Para justificar o intervalo de segurança proposto para a carne e as miudezas de coelho, o titular da AIM apresentou publicações sobre a depleção de resíduos de sulfonamida e trimetoprim nesta espécie-alvo.

As informações apresentadas foram consideradas insuficientes para estabelecer um intervalo de segurança adequado para os coelhos. No entanto, com base nas mesmas considerações para os bezerros, concluiu-se que a manutenção do intervalo de segurança atualmente autorizado de 12 dias para carne e as miudezas de coelho para o Adjusol quando administrado na dose de 25 mg de

---

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

sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal a cada 12 horas durante 4 a 7 dias consecutivos garantiria segurança adequada do consumidor.

## **Galinhas**

A indicação proposta foi: «Tratamento e metafilaxia de infecções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida*, coriza infecciosa causada por *Avibacterium paragallinarum*, e infecções respiratórias causadas por *Escherichia coli* suscetíveis ao trimetoprim e à sulfadiazina. Tratamento de artrite ou de septicemia causada por *Staphylococcus aureus* suscetível ao trimetoprim e à sulfadiazina.» Para o fundamentar, o titular da AIM forneceu dados sobre a farmacocinética das combinações sulfadiazina-trimetoprim, uma justificação PK/PD e uma revisão bibliográfica para os agentes patogénicos alvo.

De acordo com a análise de PK/PD realizada pelo titular da AIM (ver comentário geral acima), as doses recomendadas para as galinhas de 25 mg de sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal durante 4 a 7 dias consecutivos permitem tratar as bactérias-alvo que apresentem uma CIM igual ou inferior a 1,8 µg/ml para a sulfadiazina e a 0,04 µg/ml para o trimetoprim.

Para a *E. coli* foi calculado um valor limite de 1 µg/ml. A *E. coli* mostra uma taxa de suscetibilidade recente bastante boa (80 %) à combinação e estável ao longo do tempo.

Para o *Staphylococcus aureus*, a eficácia terapêutica de sulfadiazina-trimetoprim foi investigada num modelo experimental de artrite induzida em frangos de carne por Mosleh *et al.* (2016)<sup>12</sup>, mostrando que a combinação fixa administrada durante 5 dias numa dose ligeiramente menor é eficaz para o tratamento da infeção *S. aureus*. Além disso, o *S. aureus* é, e permanece, muito suscetível à combinação de acordo com os dados de Resapath. No entanto, a pretensão de tratamento proposta pelo titular da AIM para *S. aureus* não foi considerada aceitável, uma vez que a formulação do medicamento (a ser misturado em água de bebida) permite apenas a pretensão para o tratamento e para a metafilaxia no caso de animais de produção, de acordo com a orientação do CVMP relativa à demonstração de eficácia para medicamentos veterinários contendo substâncias antimicrobianas (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)<sup>11</sup>.

Para fundamentar a indicação para *A. paragallinarum*, foi fornecida apenas uma referência bibliográfica dos EUA (Crispo *et al.*, 2019)<sup>13</sup> e não foram apresentados quaisquer outros dados, incluindo quaisquer dados de suscetibilidade de Resapath. Estas informações foram consideradas insuficientes para aceitar esta indicação.

Em relação à *Pasteurella multocida*, foi fornecido um estudo clínico de campo de White *et al.* (1983)<sup>14</sup> que já tinha sido incluído no dossiê inicial de autorização de introdução no mercado, mas o referido estudo foi considerado como tendo um valor limitado. Nenhuma das referências bibliográficas fornecidas fundamentou a utilização da combinação sulfadiazina-trimetoprim em galinhas, na dose proposta. Não foram apresentados quaisquer dados de suscetibilidade pelo titular da AIM. Por conseguinte, estes dados foram considerados insuficientes para fundamentar a indicação.

Relativamente ao intervalo de segurança, o titular da AIM apresentou um estudo proprietário de resíduos em frangos de carne realizado antes do estabelecimento dos LMR definitivos para trimetoprim, de acordo com as orientações BPL da OCDE. Os frangos de carne foram tratados com Adjusol TMP Sulfa Liquide por via da água de bebida *ad libitum* durante 5 dias, com uma dose real média de 43,9 ± 12,0 mg/kg/dia de sulfadiazina e 8,6 ± 2,3 mg/kg/dia de trimetoprim.

---

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.

O número de animais usados no estudo (35) e o tempo de colheita das amostras foram considerados adequados para permitir a avaliação dos dados. Considerou-se que a dose recebida era representativa de uma administração normal do medicamento e em linha com o esquema posológico na Grécia e em Portugal.

Para a sulfadiazina, o método estatístico pode ser utilizado no caso da pele, levando a um intervalo de segurança de 9 dias, no entanto, o critério de linearidade não é cumprido. Para os restantes tecidos, o método estatístico não pode ser utilizado, uma vez que na maioria dos abates foram encontradas concentrações abaixo do limite de quantificação (LQ) nos diversos tecidos dos diferentes animais em estudo. Por conseguinte, deve usar-se o método alternativo para o cálculo do intervalo de segurança. Neste caso, no 10.º dia todos os resíduos em todos os tecidos estão abaixo do LMR para a sulfadiazina e, após uma margem de segurança adicional de 20 %, um intervalo de segurança de 12 dias para a sulfadiazina pode ser considerado adequado.

Para o trimetoprim, uma vez que o LQ é o mesmo que o LMR (50 µg/kg), não é possível conhecer o comportamento dos resíduos de trimetoprim e, por isso, não se pôde estabelecer um intervalo de segurança.

No entanto, identificou-se uma limitação importante no que respeita às informações sobre a estabilidade das substâncias ativas por congelação. A estabilidade do trimetoprim em tecidos congelados não foi fornecida. A sulfadiazina parece não ser estável nos tecidos renais congelados (na verdade, as concentrações de resíduos estão abaixo do LQ mesmo logo após o fim do tratamento). O titular da AIM não forneceu uma explicação sobre esta constatação. Por isso, com base neste estudo, a depleção da sulfadiazina no rim é considerada como desconhecida. Também não foram fornecidas informações sobre o período de armazenamento aplicado às amostras de resíduos nos tecidos a -20 °C. Devido a estas limitações, nenhuma conclusão pôde ser tirada a partir do estudo de depleção de resíduos apresentado.

Além disso, o titular da AIM forneceu documentação comprovativa sobre a depleção de resíduos de sulfonamida e trimetoprim nesta espécie-alvo. Esta documentação consistiu em diferentes citações sobre resíduos do Relatório sumário<sup>15</sup> do trimetoprim e referências bibliográficas sobre os resíduos de sulfonamidas e trimetoprim.

Vistos de forma individual, os dados apresentados foram considerados insuficientes para estabelecer um intervalo de segurança adequado para as galinhas. No entanto, tendo em conta os dados globais, e considerando também o enquadramento de uma consulta no âmbito do Artigo 34.º, concluiu-se que a manutenção do intervalo de segurança atualmente autorizado de 12 dias para a carne e as miudezas de galinha para o Adjusol quando administrado na dose de 25 mg de sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal durante 4 a 7 dias consecutivos garantiria segurança adequada do consumidor.

### **3. Avaliação risco-benefício**

#### **Introdução**

Esta avaliação risco-benefício realiza-se no contexto do Artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, a fim de harmonizar na UE as condições de autorização para o medicamento veterinário Adjusol TMP Sulfa Líquido e designações associadas. A consulta leva à harmonização completa da informação do medicamento. Esta avaliação centra-se em questões relativas à harmonização que podem alterar a relação benefício-risco.

---

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

Adjusol é uma solução para administração na água de bebida ou no leite que contém como substâncias ativas 83,35 mg/ml de sulfadiazina e 16,65 mg/ml de trimetoprim. O medicamento veterinário é indicado para infecções causadas por bactérias suscetíveis à combinação de sulfadiazina-trimetoprim.

### **Avaliação dos benefícios**

As seguintes indicações para o Adjusol podem ser suportadas com base nos dados fornecidos:

Bezerros e borregos pré-ruminantes:

Tratamento e metafilaxia de infecções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica*, e infecções causadas por *Escherichia coli* suscetíveis ao trimetoprim e à sulfadiazina.

A presença da doença no grupo deve ser determinada antes da utilização do medicamento.

Porcos:

Tratamento e metafilaxia de infecções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae* e infecções causadas por *Streptococcus suis* ou *Escherichia coli* suscetíveis ao trimetoprim e à sulfadiazina.

A presença da doença no grupo deve ser determinada antes da utilização do medicamento.

Coelhos:

Tratamento e metafilaxia de infecções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e colibacilose causada por *Escherichia coli* suscetíveis ao trimetoprim e à sulfadiazina.

A presença da doença no grupo deve ser determinada antes da utilização do medicamento.

Galinhas:

Tratamento e metafilaxia de colibacilose causada por *Escherichia coli* suscetível ao trimetoprim e à sulfadiazina.

A presença da doença no grupo deve ser determinada antes da utilização do medicamento.

Para suportar estas indicações, o titular da autorização de introdução no mercado disponibilizou uma combinação de dados de suscetibilidade *in vitro*, dados farmacocinéticos, uma abordagem de modelização PK/PD e fundamentações da literatura científica, incluindo dados de eficácia com a combinação fixa proposta ou com outras combinações associando trimetoprim e uma sulfonamida.

O esquema posológico autorizado foi justificado para cada uma das espécies bacterianas alvo através de uma combinação de uma abordagem PK/PD, CIM atualizadas quando disponíveis e dados de eficácia encontrados na literatura e que suportam o esquema posológico proposto.

### **Avaliação dos riscos**

Como os esquemas posológicos recomendados não foram acrescentados e as indicações não foram alargadas em relação às já aprovadas, a avaliação da segurança dos animais-alvo, do risco para o meio ambiente e da segurança do utilizador não apresenta novas questões.

As advertências e precauções harmonizadas propostas na informação do medicamento são consideradas adequadas para garantir a segurança do medicamento para os animais-alvo e para os utilizadores. A informação de que o trimetoprim é persistente nos solos foi acrescentada à informação do medicamento.

Foi disponibilizado um estudo de depleção de resíduos em galinhas, que foi inconclusivo em termos de fiabilidade dos dados e da validação e, conseqüentemente, dos resultados. O titular da AIM também apresentou uma série de referências bibliográficas para justificar os intervalos de segurança propostos

para todas as espécies-alvo. Com base na avaliação das informações gerais disponíveis, a manutenção dos intervalos de segurança atualmente estabelecidos para todas as espécies-alvo foi considerada segura para o consumidor.

As informações sobre a situação atual relativamente à resistência contra a combinação trimetoprim/sulfonamidas foram fornecidas pelo titular da AIM. As precauções para a utilização em animais foram incluídas na informação do medicamento para ter em conta as recomendações atuais sobre o uso prudente e racional de antimicrobianos. As informações sobre as propriedades farmacodinâmicas foram atualizadas com as percentagens de suscetibilidade observadas para *E. coli* em cada espécie animal-alvo.

### **Medidas de gestão ou de mitigação de riscos**

A informação do medicamento harmonizada de Adjusol contém a informação necessária para assegurar a utilização segura e eficaz do medicamento nas espécies animais-alvo.

O Adjusol inclui advertências sobre a utilização prudente de substâncias antimicrobianas de acordo com a orientação da CVMP sobre RCM para antimicrobianos (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>16</sup>.

Os utilizadores são aconselhados a tomar as devidas precauções ao manusear o medicamento para evitar a exposição ao mesmo.

Os intervalos de segurança foram revistos após a avaliação dos dados disponíveis sobre a depleção de resíduos para garantir a segurança dos consumidores.

### **Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco**

O Adjusol foi aceite nas indicações listadas acima para bezerros e borregos pré-ruminantes, porcos, coelhos e galinhas. A situação de resistência para os agentes patogénicos alvo é considerada favorável.

Existe escassa evidência de reações adversas graves, exceto na utilização em animais que sofram de doença hepática ou renal severa, oligúria ou anúria.

Os riscos para os utilizadores foram considerados baixos e as informações adequadas estão incluídas na informação do medicamento para garantir a segurança do utilizador.

Foram estabelecidos intervalos de segurança satisfatórios para garantir a segurança dos consumidores.

Tendo considerado os fundamentos para a consulta e os dados fornecidos pelo titular da AIM, o CVMP concluiu que a relação benefício-risco do medicamento veterinário permanece positiva, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento.

## **Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo**

Tendo em conta que:

- o CVMP considerou que o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo;
- o CVMP procedeu à revisão do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado e considerou todos os dados globais submetidos;

---

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

o CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para o Adjusol TMP Sulfa Liquide e as suas denominações associadas referidas no Anexo I para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo estão definidos no Anexo III.

## **Anexo III**

### **Resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo**

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml solução oral para administração na água de bebida/leite

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mL contém:

### Substância(s) activa(s):

Sulfadiazina	83,35 mg
Trimetoprim	16,65 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral para administração na água de bebida/leite.

Solução amarela ligeiramente viscosa.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Espécie(s)-alvo

Vitelos, cordeiros, suínos, coelhos e galinhas.

### 4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

#### Vitelos, cordeiros

Para o tratamento e a metafilaxia de doenças respiratórias e digestivas causadas por *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica* e por *Escherichia coli* sensíveis à associação de trimetoprim e sulfadiazina.

Antes da administração deste medicamento veterinário a presença da doença no grupo deve estar bem estabelecida.

#### Porcos

Para o tratamento e a metafilaxia de doenças respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae* e infeções por *Streptococcus suis* ou *Escherichia coli* sensíveis à associação de trimetoprim e sulfadiazina.

Antes da administração deste medicamento veterinário a presença da doença no grupo deve estar bem estabelecida.

#### Coelhos

Para o tratamento e a metafilaxia de doenças respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e colibaciloses causadas por *Escherichia coli* sensíveis à associação de trimetoprim e sulfadiazina.

Antes da utilização deste produto a presença da doença no grupo deve estar bem estabelecida.

#### Galinhas

Para o tratamento e a metafilaxia por colibaciloses causadas por *Escherichia coli* sensíveis à associação de trimetoprim e sulfadiazina.

Antes da administração deste medicamento veterinário a presença da doença no grupo deve estar bem estabelecida.

### 4.3 Contra-indicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade às substâncias activas, aos adjuvantes ou a algum dos excipientes.

Não administrar em animais com insuficiência renal ou hepática grave, oligúria ou anúria.

### 4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Animais com doença severa podem manifestar falta de apetite e diminuição do consumo de água. Se necessário a concentração do medicamento veterinário poderá ser ajustada na água de bebida, de forma a garantir que a dosagem recomendada está a ser consumida.

Porcos, vitelos, cordeiros, suínos e coelhos:

A absorção do medicamento veterinário pelos animais pode estar alterada em consequência da doença. No caso de ingestão insuficiente de água, os animais devem ser tratados por via parentérica usando um medicamento veterinário injetável prescrito pelo médico veterinário.

### 4.5 Precauções especiais de utilização

#### Precauções especiais para a utilização em animais

Devido à variabilidade (geográfica e horaria) na sensibilidade da bactéria a sulfonamidas, ocorrência de resistência da bactéria pode ser diferente de país para país e até de exploração para exploração, assim recomenda-se a amostragem bacteriológica e teste de sensibilidade.

É particularmente importante em infeções por *E. coli* onde se observam elevadas percentagens de resistência. (Ver secção 5.1)

A administração deste medicamento veterinário deve ser baseada em testes de sensibilidade à bactéria isolada a partir do animal.

Se não for possível, a terapia deve basear-se na informação epidemiológica local (ao nível da exploração e regional) acerca da sensibilidade da bactéria alvo

A administração do medicamento veterinário que se desvie das instruções contidas no RCM pode aumentar a prevalência de resistência bacteriana à sulfadiazina e trimetoprim e também pode reduzir a eficácia do tratamento com combinações do trimetoprim com outras sulfonamidas devido à potencial resistência cruzada.

Devem ser tidas em conta as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais aquando da administração deste medicamento veterinário.

Durante o tratamento deve ser assegurado que o animal recebe a quantidade de água suficiente, para evitar a degradação dos rins devido à cristalúria.

#### Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

Este medicamento veterinário contém sulfadiazina, trimetoprim e macrogol, que podem provocar reacções alérgicas a algumas pessoas. A hipersensibilidade a sulfonamidas pode levar a reacções cruzadas com outros antibióticos. Ocasionalmente as reacções alérgicas a estas substâncias podem ser graves.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a sulfonamidas, trimetoprim ou macrogol devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Este medicamento veterinário pode causar irritação na pele ou nos olhos. Durante a preparação e administração de água medicada, o contacto com a pele e os olhos deve ser evitado. Deve ser utilizado equipamento de proteção individual composto por luvas impermeáveis e óculos de segurança ao manusear o medicamento veterinário. Em caso de contacto acidental com os olhos ou com a pele, lavar a área afetada

com água em abundância e, se ocorrer erupção cutânea, procurar aconselhamento médico imediato e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

Lavar as mãos após a administração.

Este medicamento veterinário pode ser prejudicial se ingerido. Em caso de ingestão acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

#### **4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)**

A redução da ingestão de água foi relatada em casos muito raros em galinhas. As reações de hipersensibilidade foram descritas na literatura.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas)

#### **4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos**

Estudos laboratoriais em ratos e coelhos evidenciaram efeitos teratogênicos e fetotóxicos. Não administrar durante a gestação, a lactação e postura de ovos.

#### **4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não administrar conjuntamente com coccidioestáticos ou medicamentos veterinários contendo sulfonamidas.

Não associar com o ácido para-aminobenzóico.

As sulfonamidas potenciam a ação anticoagulante.

#### **4.9 Posologia e via de administração**

##### Via de administração:

Via oral na água de bebida/ leite de substituição.

##### Vitelos e cordeiros

12,5 mg de sulfadiazina e 2,5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal (correspondentes a 1,5 ml de solução por 10 kg de peso corporal) a cada 12 horas, durante 4 a 7 dias consecutivos a serem diluídos no leite de substituição (quando é adicionada água).

##### Suínos e coelhos

25 mg de sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso vivo por dia, (correspondentes a 3 ml de solução por 10 kg de peso vivo por dia, em contínuo), durante 4 a 7 dias consecutivos a serem diluídos na água de bebida.

##### Galinhas

25 mg de sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso vivo por dia (correspondentes a 0,3 ml de solução por kg de peso vivo por dia, em contínuo), durante 4 a 7 dias consecutivos a serem diluídos na água de bebida.

##### Guia para a preparação das soluções:

Para assegurar a dose correta, o peso corporal deve ser determinado de forma precisa quanto possível para evitar sub-dosagem.

A quantidade de água medicada consumida pelos animais depende de sua condição fisiológica e clínica. Para obter a dose recomendada, a concentração de sulfadiazina e trimetoprim deve ser ajustada em conformidade.

A dose de medicamento veterinário a ser incorporada deve ser estabelecida de acordo com a fórmula seguinte:

$$\frac{\text{Dose (mg medicamento veterinário por kg peso corporal por dia)} \times \text{Média peso corporal (kg) de animais a serem tratados}}{\text{Média diária do consumo de água (litro) por animal/dia}} = \text{mg medicamento veterinário por litro de água/leite}$$

A água medicada deve ser a única fonte de água potável durante o tratamento.

Qualquer água medicada que não seja consumida no prazo de 24 horas deve ser eliminada.

#### 4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

A sobredosagem de sulfonamidas provoca toxicidade renal. Neste caso a administração do medicamento veterinário deve ser interrompida.

#### 4.11 Intervalo(s) de segurança

Vitelos:

Carne e vísceras: 12 dias

Cordeiros:

Carne e vísceras: 12 dias

Porcos:

Carne e vísceras: 12 dias

Coelhos:

Carne e vísceras: 12 dias

Galinhas:

Carne e vísceras: 12 dias

Ovos: Não pode ser utilizado em aves produtoras ou com intenção de produzir ovos para consumo humano.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS IMUNOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: anti-infecciosos para uso sistêmico.

Código ATCvet: QJ01EW10

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O trimetoprim e a sulfadiazina têm actividade de largo espectro contra bactérias gram-positivas e gram-negativas incluindo *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* e *E. coli in vitro*. As sulfonamidas bloqueiam a conversão do ácido para-aminobenzóico em ácido dihidrofólico. O seu efeito é bacterioestático. O trimetoprim inibe o ácido dihidrofólico redutase, que converte o ácido dihidrofólico em ácido tetrahidrofólico.

O efeito do trimetoprim em combinação com sulfonamidas é bactericida. Desta forma as sulfonamidas e o trimetoprim causam o bloqueio sucessivo de duas enzimas que desempenham um papel importante no metabolismo da bactéria. O seu efeito é sinérgico e tempo dependente.

A resistência bacteriana ao trimetoprim e às sulfonamidas pode ser mediado por 5 mecanismos principais: (1) alterações de permeabilidade na barreira e/ou bomba de efluxo; (2) enzimas alvo naturalmente não sensíveis; (3) alterações nas enzimas alvo; (4) alterações mutacionais ou recombinantes nas enzimas alvo e (5) resistência adquirida pelas enzimas alvo ao medicamento veterinário.

Um resumo dos dados disponíveis da sensibilidade da *E. coli* no Vetpath IV (anos 2015 e 2016) e do relatório do programa Resapath de 2019, são apresentados abaixo.

Para bovinos no Vetpath IV os dados (n=230) mostram sensibilidade de 70%, enquanto no programa Resapath vitelos (n=4148) e cordeiros (n=334), a percentagem de sensibilidade era de 60% e 61% respetivamente. Esta observação já foi explicada pela existência de uma população resistente destacada numa distribuição bimodal.

De acordo com os dados do programa Resapath a percentagem de sensibilidade por *E. coli* em coelhos foi só de 34% (n=227).

De acordo com os dados do programa VetPath IV a percentagem de sensibilidade por *E. coli* em galinhas e perús foi de 83%

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da sulfadiazina e do trimetoprim dependem da espécie. Com administração contínua na água de bebida, as concentrações estáveis são atingidas aproximadamente em 2 dias.

Em geral, a sulfadiazina tem absorção oral rápida e quase completa, com taxas plasmáticas muito persistentes e a biodisponibilidade oral varia entre 80% e 90%, exceto em coelhos (29%). A sua ligação às proteínas plasmáticas varia entre 28% e 80%, de acordo com a espécie (28% suínos, 49% vitelos, 80% galinhas). Apresenta ampla distribuição na maioria dos tecidos e órgãos, em todas as espécies. A sulfadiazina é metabolizada no fígado e excretada principalmente na urina.

O trimetoprim é absorvido rapidamente, após administração oral, a biodisponibilidade oral varia entre 80% e 90%. Aproximadamente 30% a 60% do trimetoprim está ligado às proteínas plasmáticas, em percentagens que variam de acordo com a espécie (49% suínos, 57% vitelos, 77% galinhas) e apresenta uma ampla distribuição na maioria dos tecidos e órgãos em todas as espécies. As concentrações nos tecidos, especialmente pulmões, fígado e rins, são frequentemente mais altas do que as concentrações plasmáticas correspondentes. O trimetoprim é metabolizado no fígado e excretado principalmente na urina. A taxa de eliminação do trimetoprim é geralmente mais rápida do que a da sulfadiazina em todas as espécies.

### Impacto ambiental

O trimetoprim é persistente nos solos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Macrogol 200  
Solução de hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Água purificada

## **6.2 Incompatibilidades principais**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

## **6.3 Prazo de validade**

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: usar imediatamente

Prazo de validade após diluição em água de acordo com as instruções: 24 horas

Prazo de validade após diluição em leite de acordo com as instruções: 2 horas.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar em local seco.

Proteger da luz.

## **6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário**

Frasco de polietileno ou contentores fechados com tampa roscada de plástico.

Apresentações:

Caixa de cartão com um frasco de 100 ml, 250 ml, 500 ml ou 1 l.

Contentores de 2 l, 5 l, 10 l.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos**

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

França

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*Para completar a nível nacional.*

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

*Para completar a nível nacional.*

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

*Para completar a nível nacional.*

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Caixa de cartão com um frasco de 100 ml, 250 ml, 500 ml ou 1 l  
Contentores de 2 l, 5 l, 10 l.

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

<Nome de fantasia> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml solução oral para administração na água de bebida/leite

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS**

Cada mL contém:  
83,35 mg Sulfadiazina  
16,65 mg Trimetoprim

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução oral para administração na água de bebida/leite.

**4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM**

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

**5. ESPÉCIES-ALVO**

Vitelos, cordeiros, suínos, coelhos e galinhas.

**6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**

**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Antes de usar, ler o folheto informativo.

**8. INTERVALO DE SEGURANÇA**

Vitelos:  
Carne e vísceras: 12 dias

Cordeiros:

Carne e vísceras: 12 dias

Porcos:

Carne e vísceras: 12 dias

Coelhos:

Carne e vísceras: 12 dias

Aves de capoeira:

Carne e vísceras: 12 dias

Ovos: Não pode ser utilizado em aves produtoras ou com intenção de produzir ovos para consumo humano.

**9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO**

**10. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: usar imediatamente.e

**11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar em local seco.

Proteger da luz.

**12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPÉRDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO**

Eliminação dos restos não utilizados: ler o folheto informativo.

**13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso**

USO VETERINÁRIO - medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

**14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

França

**16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*Para completar a nível nacional.*

**17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO:

<Nome de fantasia> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml solução oral para administração na água de bebida/leite

### 1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante responsável pela libertação dos lotes :

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

França

### 2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome de fantasia> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml solução oral para administração na água de bebida/leite

Sulfadiazina

Trimetoprim

### 3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada mL contém:

#### Substância(s) activa(s)

Sulfadiazina 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Solução amarela ligeiramente viscosa

### 4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

#### Vitelos, cordeiros:

Para o tratamento e a metafilaxia de doenças respiratórias e digestivas causadas por *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica* e por *Escherichia coli* sensíveis à associação de trimetoprim e sulfadiazina.

Antes da administração deste medicamento veterinário a presença da doença no grupo deve estar bem estabelecida.

#### Porcos:

Para o tratamento e a metafilaxia de doenças respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae* e infeções por *Streptococcus suis* ou *Escherichia coli* sensíveis à associação de trimetoprim e sulfadiazina.

Antes da administração deste medicamento veterinário a presença da doença no grupo deve estar bem estabelecida.

#### Coelhos:

Para o tratamento e a metafilaxia de doenças respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* e colibaciloses causadas por *Escherichia coli* sensíveis à associação de trimetoprim e sulfadiazina.

Antes da administração deste medicamento veterinário a presença da doença no grupo deve estar bem estabelecida.

Aves de capoeira:

Para o tratamento e a metafilaxia por colibaciloses causadas por *Escherichia coli* sensíveis à associação de trimetoprim e sulfadiazina.

Antes da administração deste medicamento veterinário a presença da doença no grupo deve estar bem estabelecida.

## **5. CONTRA-INDICAÇÕES**

Não administrar em caso de hipersensibilidade às substâncias activas, aos adjuvantes ou a algum dos excipientes.

Não administrar em animais com insuficiência renal ou hepática grave, oligúria ou anúria.

## **6. REACÇÕES ADVERSAS**

A redução da ingestão de água foi relatada em casos muito raros em aves de capoeira. As reacções de hipersensibilidade foram descritas na literatura.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas)

Caso detecte quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz informe o seu médico veterinário.

## **7. ESPÉCIES-ALVO**

Vitelos, cordeiros, suínos, coelhos e galinachs.

## **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Via de administração:

Via oral na água de bebida/ leite de substituição.

Quantidades a serem administradas:

Vitelos e cordeiros

12,5 mg de sulfadiazina e 2,5 mg de trimetoprim por kg de peso corporal (correspondentes a 1,5ml de solução por 10 kg de peso corporal) a cada 12 horas, durante 4 a 7 dias consecutivos para serem diluídos no leite de substituição (quando é adicionada água).

Suínos e coelhos

25 mg de sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso vivo por dia, (correspondentes a 3 ml de solução por 10 kg de peso vivo por dia, em contínuo), durante 4 a 7 dias consecutivos a serem diluídos na água de bebida.

### Galinhas

25 mg de sulfadiazina e 5 mg de trimetoprim por kg de peso vivo por dia, (correspondentes a 0,3 ml de solução por kg de peso vivo por dia, em contínuo), durante 4 a 7 dias consecutivos a serem diluídos na água de bebida.

### Guia para a preparação das soluções:

Para assegurar a dose correta, o peso corporal deve ser determinado de forma precisa quanto possível para evitar sub-dosagem.

A quantidade de água medicada consumida pelos animais depende de sua condição fisiológica e clínica. Para obter a dose recomendada, a concentração de sulfadiazina e trimetoprim deve ser ajustada em conformidade.

A dose de medicamento veterinário a ser incorporada deve ser estabelecida de acordo com a fórmula seguinte:

$$\frac{\text{Dose (mg medicamento veterinário por kg peso corporal por dia)} \times \text{Média peso corporal (kg) de animais a serem tratados}}{\text{Média diária do consumo de água (litro) por animal/dia}} = \text{mg medicamento veterinário por litro de água/leite}$$

## **9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA**

A água potável medicada deve ser a única fonte de água potável durante o tratamento.

Qualquer água medicada que não seja consumida no prazo de 24 horas deve ser eliminada.

## **10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA**

### Vitelos

Carne e vísceras: 12 dias

### Cordeiros

Carne e vísceras: 12 dias

### Porcos

Carne e vísceras: 12 dias

### Coelhos

Carne e vísceras: 12 dias

### Aves de capoeira

Carne e vísceras: 12 dias

Ovos: Não pode ser utilizado em aves produtoras ou com intenção de produzir ovos para consumo humano.

## **11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar em local seco.

Proteger da luz.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo .

A validade refere-se ao último dia do mês.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: usar imediatamente

Prazo de validade após diluição em água de acordo com as instruções: 24 horas

Prazo de validade após diluição em leite de acordo com as instruções: 2 horas.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## **12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)**

### Advertências especiais para cada espécie alvo:

Animais com doença severa podem manifestar falta de apetite e diminuição do consumo de água.

Se necessário a concentração do medicamento veterinário poderá ser ajustada na água de bebida, de forma a garantir que a dosagem recomendada está a ser consumida.

Vitelos, cordeiros, suínos, coelhos e galinhas:

A absorção do medicamento veterinário pelos animais pode estar alterada em consequência da doença. No caso de ingestão insuficiente de água, os animais devem ser tratados por via parentérica usando um medicamento veterinário injectável prescrito pelo médico veterinário.

### Precauções especiais para utilização em animais:

Devido à variabilidade (geográfica e horaria) na sensibilidade da bactéria a sulfonamidas, ocorrência de resistência da bactéria pode ser diferente de país para país e até de exploração para exploração, assim recomenda-se a amostragem bacteriológica e teste de sensibilidade.

É particularmente importante em infeções por *E. coli* onde se observam elevadas percentagens de resistência.

A administração deste medicamento veterinário deve ser baseada em testes de sensibilidade à bactéria isolada a partir do animal.

Se não for possível, a terapia deve basear-se na informação epidemiológica local (ao nível da exploração e regional) acerca da sensibilidade da bactéria alvo.

A administração do medicamento veterinário que se desvie das instruções contidas no RCM pode aumentar a prevalência de resistência bacteriana à sulfadiazina e trimetoprim e também pode reduzir a eficácia do tratamento com combinações do trimetoprim com outras sulfonamidas devido à potencial resistência cruzada.

Devem ser tidas em conta as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais aquando da administração deste medicamento veterinário.

Durante o tratamento deve ser assegurado que o animal recebe a quantidade de água suficiente, para evitar a degradação dos rins devido à cristalúria

### Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais:

Este medicamento veterinário contém sulfadiazina, trimetoprim e macrogol, que podem provocar reacções alérgicas a algumas pessoas. A hipersensibilidade a sulfonamidas pode levar a reacções cruzadas com outros antibióticos. Ocasionalmente as reacções alérgicas a estas substâncias podem ser graves.

As pessoas com hipersensibilidade (alergia) conhecida a sulfonamidas, trimetoprim ou macrogol devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Este medicamento veterinário pode causar irritação na pele ou nos olhos. Durante a preparação e administração de água medicada, o contacto com a pele e os olhos deve ser evitado. Deve ser utilizado equipamento de protecção individual composto por luvas impermeáveis e óculos de segurança ao manusear o medicamento veterinário. Em caso de contacto acidental com os olhos ou com a pele, lavar a área afetada

com água em abundância e, se ocorrer erupção cutânea, procurar aconselhamento médico imediato e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

Lavar as mãos após a administração.

Este medicamento veterinário pode ser prejudicial se ingerido. Em caso de ingestão acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

Gestação, lactação e postura de ovos:

Estudos laboratoriais em ratos e coelhos evidenciaram efeitos teratogênicos e fetotóxicos.

Não administrar durante a gestação, a lactação e em aves poedeiras.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Não administrar conjuntamente com coccidioestáticos ou medicamentos veterinários contendo sulfonamidas.

Não associar com o ácido para-aminobenzóico.

As sulfonamidas potenciam a ação anticoagulante.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

A sobredosagem de sulfonamidas provoca toxicidade renal. Neste caso a administração do medicamento veterinário deve ser interrompida.

Incompatibilidades principais:

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

**13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPÉRDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO**

Pergunte ao seu médico veterinário ou farmacêutico como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a protecção do ambiente.

**14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO**

*Para completar a nível nacional.*

**15. OUTRAS INFORMAÇÕES**

**Apresentações:**

Caixa de cartão com um frasco de 100 ml, 250 ml, 500 ml ou 1 l.

Contentores de 2 l, 5 l, 10 l.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.