

Anexa I

Lista cu denumiri, formă farmaceutică, concentrația medicamentului de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare, deținătorul autorizației de punere pe piață din statele membre

Stat membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Forma farmaceutică	Specii de animale	Calea de administrare
Franța	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprim Sulfadiazină	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluție orală	Bovine (viței), ovine (miei), porci, iepuri, păsări de curte (pui de găină, curcani, rațe)	Administrare orală
Grecia	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetoprim Sulfadiazină	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluție orală	Pui de carne	Administrare orală
Luxemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprim Sulfadiazină	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluție orală	Bovine (viței), ovine (miei), porci, iepuri, păsări de curte (pui de găină, curcani, rațe)	Administrare orală
Portugalia	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 Sulfadiazină	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluție orală	Pui de carne	Administrare orală

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului
caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului**

Rezumat general al evaluării științifice pentru Adjusol tmp sulfa liquide și denumirile asociate (vezi anexa I)

1. Introducere

Adjusol tmp sulfa liquide și denumirile asociate (numit în continuare Adjusol) este o soluție de utilizat în apa de băut/lapte, care conține ca substanțe active 83,35 mg/ml de sulfadiazină și 16,65 mg/ml de trimetoprim. Medicamentul de uz veterinar este indicat pentru infecțiile cauzate de bacterii sensibile la combinația sulfadiazină-trimetoprim.

La data de 8 iulie 2019, Comisia Europeană a trimis Comitetului pentru medicamente de uz veterinar (CVMP)/Agenției Europene pentru Medicamente o notificare de sesizare în temeiul articolului 34 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE pentru Adjusol tmp sulfa liquide și denumirile asociate. Comisia Europeană a înaintat sesizarea din cauza deciziilor naționale divergente care au fost adoptate de statele membre ale Uniunii Europene și care au generat discrepanțe în informațiile referitoare la produs pentru Adjusol tmp sulfa liquide și denumirile asociate.

Principalele domenii de dezacord în informațiile existente referitoare la produs se referă la speciile țintă, indicațiile terapeutice și posologie.

2. Discutarea datelor disponibile

Pentru a susține indicațiile terapeutice propuse pentru speciile țintă (vezi mai jos), deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat o combinație de date privind sensibilitatea *in vitro*, date farmacocinetice, o abordare de modelare farmacocinetică/farmacodinamică și justificări din literatura științifică de specialitate, inclusiv date privind eficacitatea împreună cu combinația fixă propusă sau cu alte combinații care asociază trimetoprim și sulfonamidă.

A fost prezentată o recenzie a datelor din literatura de specialitate pentru a stabili bacteriile relevante care urmau să fie tratate cu ajutorul combinației pentru fiecare specie, dar aceasta a fost considerată insuficientă pentru a susține orice indicație terapeutică.

În dosarul pentru Adjusol și în literatura științifică de specialitate sunt disponibile puține date clinice privind eficacitatea combinației. Majoritatea studiilor au fost vechi, cu dimensiune redusă a eșantionului, utilizând doze diferite față de cele propuse, subcategorii diferite de animale, calea de administrare nefiind întotdeauna prin apa de băut. În unele studii au fost utilizate alte sulfonamide decât sulfadiazina. Prin urmare, CVMP a considerat că literatura de specialitate furnizată nu este esențială, ci susține doar indicațiile terapeutice propuse.

În lipsa unor date clinice solide, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un model farmacocinetic/farmacodinamic pentru a justifica indicațiile terapeutice și regimurile de dozare pentru toate speciile țintă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat și a sintetizat o serie de referințe bibliografice pentru a descrie comportamentul cinetic al compușilor la toate speciile de animale țintă. Expunerea este cuprinzătoare, completă și implementată corespunzător în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), punctul 5.2, „Particularități farmacocinetice”.

Literatura științifică de specialitate oferă o descriere adecvată a faptului că sulfonamidele și trimetoprimul sunt agenți bacteriostatici atunci când fiecare substanță este utilizată individual, exercitând însă un efect bactericid atunci când sunt utilizate în combinație. Acești compuși au un efect sinergic împotriva bacteriilor sensibile.

Modelul clasic de activitate antimicrobiană în care sunt clasificate sulfonamidele și trimetoprimul este acțiunea dependentă de timp (eradicarea indiferent de concentrație), pentru care $T > CMI$ (concentrație inhibitorie minimă) este considerat ca fiind indicele farmacocinetic/farmacodinamic adecvat (concentrația plasmatică în timpul tratamentului nu trebuie să scadă sub o anumită concentrație plasmatică efecace). Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a efectuat o evaluare luând în considerare această abordare, ci a optat pentru ASC/CMI ca indice farmacocinetic/farmacodinamic. Toutain *et al.* (2019)¹ au demonstrat, utilizând un model semi-mecanicist *in silico*, că ASC/CMI este indicele cel mai adecvat atunci când timpul terminal de înjumătățire este relativ lung comparativ cu intervalul între doze. Deși CVMP a considerat această abordare acceptabilă, s-a considerat, de asemenea, că este importantă validarea ASC/CMI drept indice de eficacitate pentru a nu mări riscul de promovare a rezistenței la antimicrobiene atunci când $T > CMI$ este un indicator relevant. În plus, este general cunoscut faptul că cei trei indici farmacocinetici/farmacodinamici ($T > CMI$; ASC/CMI și C_{max}/CMI) prezintă o anumită coliniaritate (Greko *et al.*, 2003)². Din aceste motive, CVMP a considerat utilă o analiză farmacocinetică/farmacodinamică bazată atât pe $T > CMI$, cât și pe ASC/CMI.

Referitor la abordarea aleasă de deținătorul autorizației de punere pe piață, valoarea critică a indicelui farmacocinetic/farmacodinamic (ASC/CMI) pentru obținerea unui efect bactericid a fost estimată la mai mult de 25 de ore, pe baza lucrării lui Cheng *et al.*, (2009)³. Valoarea a fost obținută la o populație umană specifică (subiecți din Thailanda), pe baza propriilor studii privind efectul bactericid în timp (efectuat cu izolate de *Burkholderia pseudomallei*) și, prin urmare, nu a fost recunoscută de CVMP ca valoare universală. Cu toate acestea, deși efectul bactericid probabil este acceptat în general pentru valori de aproximativ 100, în cadrul acestei sesizări în temeiul articolului 34, CVMP a acceptat valoarea farmacodinamică țintă așa cum a fost propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață.

De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață a realizat o serie de extrapolări ale modelului farmacocinetic/farmacodinamic, de exemplu, pentru un comportament farmacocinetic liniar, o variabilitate redusă a concentrațiilor și similarității formelor farmaceutice. În contextul acestei sesizări în temeiul articolului 34 și ținând cont de faptul că această combinație de agenți antimicrobieni este utilizată de mai multe decenii și că există puține referințe bibliografice pentru utilizarea apei de băut, ceea ce face comparația dificilă, CVMP ar putea accepta aceste extrapolări cu titlu general.

Având în vedere cele de mai sus, CVMP a remarcat că structura abordării numerice (cu o extrapolare directă a ASC atunci când datele comparate au fost obținute pentru doze diferite) și formula au fost acceptabile. Calculele numerice au fost considerate corecte și, prin urmare, valorile peste CMI determinate de deținătorul autorizației de punere pe piață au fost acceptate.

Trebuie avut în vedere că se obține o valoare CMI pentru fiecare substanță activă, o singură valoare (valoarea prag) putând fi utilizată pentru compararea cu valorile CMI (valoarea combinației). Din acest motiv și având în vedere efectul sinergic menționat mai sus, valoarea limitată a CMI utilizată pentru stabilirea eficacității predictive a fost cea pentru sulfonamidă.

Vițe prerumegători

Indicația terapeutică propusă a fost: „Tratamentul medicamentos și metafilactic al infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* sau de *Mannheimia haemolytica*, al enteritei acute cauzate de specia *Salmonella*, al enteritei acute și artritei cauzate de *Escherichia coli* sau al septicemiei induse de aceeași

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.

specie de bacterii sensibilă la trimetoprim și sulfadiazină.” În susținerea acesteia, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat date privind farmacocinetica combinațiilor de sulfadiazină și trimetoprim, o justificare farmacocinetică/farmacodinamică și o expunere bibliografică referitoare la agenții patogeni țintă.

Nu au fost prezentate date clinice care să susțină eficacitatea combinației împotriva acestor agenți patogeni în activitatea clinică. A fost furnizată o expunere bibliografică, însă din cauza diferențelor privind substanțele active, dozele și/sau calea de administrare, s-a considerat că sinteza are o valoare limitată.

O referință a fost furnizată de Russell *et al.* (1991)⁴. În articolul de studiu, White *et al.* (1981)⁵ descriu un studiu în care salmoneloza indusă experimental la viței a fost tratată cu trimetoprim (4 mg/kg) și sulfadiazină (20 mg/kg) administrată fie intramuscular, fie intravenos. Preparatul este, însă, diferit de Adjusol, având o altă cale de administrare și o altă doză.

Datele privind sensibilitatea extrase din programele de monitorizare VetPath IV (anii 2015 și 2016), din RESAPATH (din 2015 până în 2018) și din literatura de specialitate (din 1997 și din 2009 până în 2012) sunt concordante. Pentru *E. coli*, *Salmonella enterica* nespeciata și *S. enterica* Typhimurium (n=5) s-a raportat o sensibilitate de 70 %, 92 % și, respectiv, 100 %. În plus, pentru *M. haemolytica* și *P. multocida* a fost calculată o CMI₉₀ de 0,5 și, respectiv, 0,25 µg/ml.

În conformitate cu analiza farmacocinetică/farmacodinamică teoretică efectuată de deținătorul autorizației de punere pe piață (vezi observația generală de mai sus), dozele recomandate pentru viței de 12,5 mg de sulfadiazină și 2,5 mg de trimetoprim per kg de greutate corporală, la un interval de 12 ore timp de 4 până la 7 zile consecutive, permit tratarea bacteriilor țintă care prezintă o CMI sub 4,9 µg/ml pentru sulfadiazină. Nu au fost prezentate date pentru trimetoprim. Pe baza datelor disponibile, au fost calculate valorile prag de 0,25, 0,5, 0,25 și 1 µg/ml pentru *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* și, respectiv, *E. coli*.

Cu toate acestea, în ceea ce privește *Salmonella*, s-a considerat că această indicație și doză care nu au fost justificate științific pentru un preparat din trimetoprim-sulfadiazină în apa de băut/lapte pentru infecții cu *Salmonella* la viței pot duce la eșecuri terapeutice și la purtători latenți care reprezintă un risc suplimentar pentru sănătatea animalelor și pentru sănătatea publică. Tratamentul medicamentos și metafilactic nu reprezintă o certitudine pentru infecția cu specia *Salmonella* la speciile-pradă. Utilizarea agenților antimicrobieni pentru tratamentul salmonelozei clinice este controversată din două motive principale. Primul este faptul că tratamentul este potențial util numai în stadiile incipiente ale infecției și cu un agent antimicrobian cu caracteristici farmacocinetice/farmacodinamice care poate fi eficace. În al doilea rând, terapia antimicrobiană prezintă risc(uri) de inducere a statusului „purtător” la animale, precum și de promovare a infecției cu tulpini rezistente de *Salmonella*. Au fost formulate concluzii similare cu privire la tratamentul cu antibiotic al infecției cu *Salmonella* nontifoidă la om, constatându-se, pe baza mai multor studii controlate cu placebo, că tratamentul cu antibiotic a însemnat o probabilitate aproape dublă de pasaj a aceluiași serotip de *Salmonella* la o lună după tratament (RR 1,96, ÎI 95 % între 1,29 și 2,98; 112 participanți, trei studii), rezultat semnificativ din punct de vedere statistic⁶. De asemenea, animalele purtătoare de *Salmonella* fără manifestări clinice, care intră în lanțul alimentar, reprezintă un motiv major de îngrijorare pentru sănătatea publică. În plus, după cum s-a menționat în recomandarea CVMP/CHMP privind clasificarea antibioticelor (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, dovezi recente arată că, în general, tratamentul cu antibiotice orale

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](#)

determină o rezistență mai mare la antimicrobiene decât tratamentul cu antibiotice injectabile (Zhang *et al.*, 2013⁸ și Zhou *et al.*, 2020⁹).

De asemenea, rezistența la trimetoprim și sulfadiazină este descrisă detaliat în cazul speciei *Salmonella* (de ex., genele *sul1*, *sul2*, *dhfr1*), care pot fi prezente pe elemente genetice mobile, precum și pe integroni multirezistenți (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Prin urmare, CVMP a concluzionat că indicația pentru specia *Salmonella* nu poate fi justificată.

Referitor la perioada de așteptare, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a depus studii privind depleția reziduurilor la viței cu produsul Adjusol. Pentru a justifica perioada de așteptare propusă pentru carnea și organele de vițel, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat publicații referitoare la depleția reziduurilor de sulfonamidă și trimetoprim la această specie țintă.

Informațiile prezentate au fost considerate insuficiente pentru stabilirea unei perioade de așteptare adecvate pentru viței. Cu toate acestea, trebuie remarcat că vițelii au fost autorizați ca specie țintă numai în Franța și în Luxemburg, cu o perioadă de așteptare de 12 zile pentru carnea și organele de vițel și, prin urmare, nu au fost luate decizii divergente.

Având în vedere cadrul procedurilor de sesizare în temeiul articolului 34 și ținând cont de faptul că nu a fost depus niciun raport către deținătorul autorizației de punere pe piață privind Adjusol cu suspiciune de nerespectare a LMR și pentru menținerea constantă a disponibilității medicamentelor de uz veterinar, s-a concluzionat că menținerea perioadei de așteptare autorizate în prezent de 12 zile pentru carnea și organele de vițel la Adjusol, atunci când se administrează în doza de 12,5 mg de sulfadiazină și 2,5 mg de trimetoprim per kg de greutate corporală, la interval de 12 ore, timp de 4 până la 7 zile consecutive, ar garanta o siguranță adecvată a consumatorului.

Miei prerumegători

Nu au fost furnizate date pentru susținerea de indicații terapeutice la miei. Cu toate acestea, în cadrul unei sesizări în temeiul articolului 34, o indicație poate fi menținută pe baza utilizării validate, alături de lipsa dovezilor care să demonstreze un risc, cum ar fi noi informații de farmacovigilență cu privire la suspensiunile privind lipsa eficacității preconizate. În Franța, miei sunt autorizați ca specie țintă de zeci de ani, cu aceleași indicații terapeutice ca în cazul vițelilor. Prin urmare, ar putea fi acceptată și pentru miei o extrapolare a indicațiilor terapeutice de la viței.

Referitor la perioada de așteptare, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a depus studii privind depleția reziduurilor la miei cu produsul Adjusol. Pentru a justifica perioada de așteptare propusă pentru carnea și organele de miel, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat publicații referitoare la depleția reziduurilor de sulfonamidă și trimetoprim la această specie țintă.

Informațiile prezentate au fost considerate insuficiente pentru stabilirea unei perioade de așteptare adecvate pentru miei. Cu toate acestea, pe baza aceluiași considerente ca în cazul vițelilor, s-a concluzionat că menținerea perioadei de așteptare autorizate în prezent de 12 zile pentru carnea și organele de miel pentru Adjusol, atunci când se administrează în doze de 12,5 mg de sulfadiazină și 2,5 mg de trimetoprim pe kg de greutate corporală, la un interval de 12 ore, timp de 4 până la 7 zile consecutive, ar garanta siguranța corespunzătoare a consumatorului.

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.

Porci

Indicația terapeutică propusă a fost: „Tratamentul medicamentos și metafilactic al poliartritei cauzate de *Streptococcus suis*, al infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* sau *Actinobacillus pleuropneumoniae* și al enteritei acute cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la trimetoprim și sulfadiazină.” În susținerea acesteia, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat date privind farmacocinetica combinațiilor de sulfadiazină și trimetoprim, o justificare farmacocinetică/farmacodinamică și o expunere bibliografică referitoare la agenții patogeni țintă.

Nu au fost prezentate date clinice care să susțină eficacitatea combinației împotriva acestor agenți patogeni în activitatea clinică. A fost furnizată o expunere bibliografică, însă deși s-a acceptat că această combinație este utilizată pe scară largă în tratamentul indicațiilor terapeutice propuse, din cauza diferențelor dintre substanțele active, doze și/sau calea de administrare, sinteza a fost considerată ca având o valoare limitată și doar un rol de susținere.

În conformitate cu analiza farmacocinetică/farmacodinamică efectuată de deținătorul autorizației de punere pe piață (vezi observația generală de mai sus), dozele recomandate pentru porci de 25 mg de sulfadiazină și 5 mg de trimetoprim per kg de greutate corporală, la interval de 12 ore, timp de 4 până la 7 zile consecutive, permit tratarea bacteriilor țintă care prezintă o CMI sub 4,6 µg/ml pentru sulfadiazină și 0,18 µg/ml pentru trimetoprim. Pe baza datelor disponibile, au fost calculate valorile prag de 4, 1 și 1 µg/ml pentru *S. suis*, *P. multocida* și, respectiv, *E. coli*. Pentru *A. pleuropneumoniae* a fost raportată o CMI₉₀ de 0,25 µg/ml.

În plus, datele extrase din VetPath IV, din RESAPATH și din literatura de specialitate raportează o sensibilitate foarte scăzută pentru *E. coli*, în timp ce pentru *P. multocida* și pentru *S. suis* sensibilitatea rămâne ridicată. Pe de altă parte, trimetoprimul/sulfadiazina sunt clasificate drept agenți antimicrobieni de categoria D și, prin urmare, trebuie utilizate ca tratament de primă linie ori de câte ori este posibil. În schimb, pentru tratarea colibacilozei la porci sunt folosite ca alternative terapeutice aminoglicozidele (categoria C), chinolonele (categoria B) și colistina (categoria A). Prin urmare, CVMP a considerat că este justificat să se accepte indicația terapeutică propusă (în special datorită faptului că se referă în mod special la *E. coli* sensibilă și, deoarece punctul 4.5 din RCP, „Precauții speciale de utilizare”, menționează că prelevarea probelor bacteriologice și testarea sensibilității sunt deosebit de importante pentru *E. coli* din cauza rezistenței) și, ca atare, este în continuare posibilă utilizarea trimetoprimului/sulfadiazinei ca tratament de primă linie pentru colibaciloză în regiuni/ferme unde profilul de sensibilitate al *E. coli* permite acest lucru.

Referitor la perioada de așteptare, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a depus studii privind depleția reziduurilor la porci cu produsul Adjusol. Pentru a justifica perioada de așteptare propusă pentru carnea și organele de porc, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat publicații referitoare la depleția reziduurilor de sulfonamidă și trimetoprim la această specie țintă.

Informațiile prezentate au fost considerate insuficiente pentru stabilirea unei perioade de așteptare adecvate pentru porci. Cu toate acestea, pe baza aceluiași considerente ca în cazul vițelilor, s-a concluzionat că menținerea perioadei de așteptare autorizată în prezent de 12 zile pentru carnea și organele de porc pentru Adjusol, atunci când se administrează în doze de 25 mg de sulfadiazină și 5 mg de trimetoprim pe kg de greutate corporală, la interval de 12 ore, timp de 4 până la 7 zile consecutive, ar garanta siguranța corespunzătoare a consumatorului.

Iepuri

Indicația terapeutică propusă a fost: „Tratamentul medicamentos și metafilactic al infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* și al enteritei acute cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la trimetoprim și sulfadiazină. Tratamentul mastitei sau al bolilor de piele cauzate de *Staphylococcus aureus* sensibil la trimetoprim și sulfadiazină.” În susținerea acesteia, deținătorul autorizației de punere

pe piață a furnizat date privind farmacocinetica combinațiilor de sulfadiazină și trimetoprim, o justificare farmacocinetică/farmacodinamică și o expunere bibliografică referitoare la agenții patogeni țintă.

Nu au fost prezentate date clinice sau referințe bibliografice care să susțină eficacitatea combinației împotriva acestor agenți patogeni în activitatea clinică.

În conformitate cu analiza farmacocinetică/farmacodinamică efectuată de deținătorul autorizației de punere pe piață (vezi observația generală de mai sus), s-a stabilit că valoarea prag ar fi fost mai mare de 1,8; cu toate acestea, nu au fost prezentate valori prag de referință pentru diferiții agenți patogeni și, prin urmare, nu au putut fi formulate concluzii.

Datele extrase din Resapath (din 2015 până în 2018) indică o sensibilitate foarte stabilă și mare (peste 91 %) a *P. multocida* la combinația utilizată.

Pentru *E. coli* a fost raportată în 2018 o sensibilitate foarte scăzută, de 34 %. Cu toate acestea, trimetoprimul/sulfadiazina sunt clasificate drept agenți antimicrobieni de categoria D și, prin urmare, trebuie utilizate ca tratament de primă linie ori de câte ori este posibil. În schimb, pentru tratarea colibacilozei la iepuri sunt folosite ca alternative terapeutice aminoglicozidele (categoria C), chinolonele (categoria B) și colistina (categoria A). Pe baza acestor informații, CVMP a considerat că este justificat să se accepte indicația terapeutică propusă (mai ales datorită faptului că vizează în mod special *E. coli* sensibilă, iar punctul 4.5 din RCP, „Precauții speciale de utilizare”, menționează că prelevarea probelor bacteriologice și testarea sensibilității sunt deosebit de importante pentru *E. coli* din cauza rezistenței) și, ca atare, este în continuare posibilă utilizarea trimetoprimului/sulfadiazinei ca tratament de primă linie pentru colibaciloză în regiuni/ferme unde profilul de sensibilitate al *E. coli* permite acest lucru.

S. aureus a prezentat o sensibilitate îmbunătățită, de la 50 % în 2010 la 72 % în 2018. Cu toate acestea, cererea de tratament propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru *S. aureus* nu a fost considerată acceptabilă, deoarece modul de preparare a produsului (produsul trebuie adăugat în apa de băut) permite numai cererea privind tratamentul medicamentos și metafilactic în cazul animalelor de fermă, în conformitate cu Ghidul CVMP pentru demonstrarea eficacității medicamentelor de uz veterinar care conțin substanțe antimicrobiene (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

În pofida lipsei datelor care să justifice eficacitatea produsului pentru indicațiile terapeutice propuse, CVMP a considerat că, în cadrul unei sesizări în temeiul articolului 34, o indicație terapeutică poate fi menținută pe baza unei utilizări validate, împreună cu lipsa dovezilor care să demonstreze un risc, cum ar fi noi informații de farmacovigilență în legătură cu lipsa suspectată a eficacității preconizate. În Franța, iepurii sunt autorizați de zeci de ani ca specie țintă pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii sensibile la trimetoprim și sulfadiazină și pentru a menține disponibilitatea Adjusol pentru tratamentul bolilor importante la această specie minoră, s-a concluzionat că indicațiile pentru iepuri, limitate la infecțiile cauzate de *P. multocida* și *E. coli*, pot fi acceptate pe baza datelor de sensibilitate.

Referitor la perioada de așteptare, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a depus studii privind depleția reziduurilor la iepuri cu produsul Adjusol. Pentru a justifica perioada de așteptare propusă pentru carnea și organele de iepure, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat publicații referitoare la depleția reziduurilor de sulfonamidă și trimetoprim la această specie țintă.

Informațiile prezentate au fost considerate insuficiente pentru stabilirea unei perioade de așteptare adecvate pentru iepuri. Cu toate acestea, pe baza acelorași considerente ca în cazul vițelilor, s-a concluzionat că menținerea perioadei de așteptare autorizată în prezent de 12 zile pentru carnea și organele de iepure pentru Adjusol, atunci când se administrează în doze de 25 mg de sulfadiazină și

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

5 mg de trimetoprim pe kg de greutate corporală, la interval de 12 ore, timp de 4 până la 7 zile consecutive, ar garanta siguranța corespunzătoare a consumatorului.

Găini

Indicația terapeutică propusă a fost: „Tratamentul medicamentos și metafilactic al infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida*, al corizei infecțioase cauzate de *Avibacterium paragallinarum* și al infecțiilor respiratorii cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la trimetoprim și sulfadiazină. Tratamentul artritei sau al septicemiei cauzate de *Staphylococcus aureus* sensibil la trimetoprim și sulfadiazină.” În susținerea acesteia, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat date privind farmacocinetica combinațiilor de sulfadiazină și trimetoprim, o justificare farmacocinetică/farmacodinamică și o expunere bibliografică referitoare la agenții patogeni țintă.

În conformitate cu analiza farmacocinetică/farmacodinamică efectuată de deținătorul autorizației de punere pe piață (vezi observația generală de mai sus), dozele recomandate pentru găini, de 25 mg de sulfadiazină și 5 mg de trimetoprim per kg de greutate corporală, timp de 4 până la 7 zile consecutive, permit tratarea bacteriilor țintă prezentând o CMI sub 1,8 µg/ml pentru sulfadiazină și 0,04 µg/ml pentru trimetoprim.

Pentru *E. coli* a fost calculată o valoare prag de 1 µg/ml. *E. coli* prezintă o valoare recentă destul de bună (80 %) și stabilă în timp a ratei de sensibilitate la combinație.

Pentru *Staphylococcus aureus*, eficacitatea terapeutică a combinației de sulfadiazină-trimetoprim a fost investigată într-un model experimental al artritei induse la puii de carne de către Mosleh *et al.* (2016)¹², care arată că asocierea fixă, administrată timp de 5 zile într-o doză ușor mai mică, este eficientă pentru tratamentul infecției cu *S. aureus*. În plus, *S. aureus* este și rămâne foarte sensibil la combinație, conform datelor Resapath. Cu toate acestea, cererea de tratament propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru *S. aureus* nu a fost considerată acceptabilă, deoarece modul de preparare a produsului (produsul trebuie adăugat în apa de băut) permite numai cererea privind tratamentul medicamentos și metafilactic în cazul animalelor de fermă, în conformitate cu Ghidul CVMP pentru demonstrarea eficacității medicamentelor de uz veterinar care conțin substanțe antimicrobiene (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

În vederea susținerii indicației pentru *A. paragallinarum* a fost furnizată numai o referință bibliografică de la autoritățile SUA (Crispo *et al.*, 2019)¹³ și nu au fost prezentate alte date, de exemplu datele Resapath referitoare la sensibilitate. Aceste informații au fost considerate insuficiente pentru a accepta indicația terapeutică.

În ceea ce privește *Pasteurella multocida*, a fost furnizat un studiu clinic de teren realizat de White *et al.* (1983)¹⁴ care fusese inclus în dosarul inițial pentru autorizația de punere pe piață, dar acest studiu a fost considerat ca având o valoare limitată. Niciuna dintre referințele bibliografice prezentate nu a susținut utilizarea combinației sulfadiazină-trimetoprim în doza propusă la pui. Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a prezentat date privind sensibilitatea. Prin urmare, aceste date au fost considerate insuficiente pentru a susține indicația terapeutică.

Referitor la perioada de așteptare, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un studiu protejat de drepturi de autor privind reziduurile la puii de carne, efectuat înainte de stabilirea LMR definitive pentru trimetoprim, în conformitate cu ghidurile OCDE-GLP. Puii de carne au fost tratați cu

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.

Adjusol tmp sulfa liquide adăugat în apa de băut *ad libitum*, timp de 5 zile, cu o doză medie efectivă de $43,9 \pm 12,0$ mg/kg/zi de sulfadiazină și $8,6 \pm 2,3$ mg/kg/zi de trimetoprim.

Numărul de animale utilizate în studiu (35) și timpul de colectare a probelor au fost considerate adecvate pentru a permite evaluarea datelor. S-a considerat că doza primită a fost reprezentativă pentru administrarea normală a produsului și în conformitate cu regimul de dozare din Grecia și Portugalia.

Pentru sulfadiazină, metoda statistică poate fi utilizată la nivel cutanat, generând o perioadă de așteptare de 9 zile; nu este îndeplinit însă criteriul de liniaritate. Pentru restul țesuturilor, metoda statistică nu poate fi utilizată, deoarece în majoritatea intervalelor de sacrificare s-au constatat concentrații sub limita de decelare (LOQ) pentru diferitele țesuturi animale supuse studiului. Prin urmare, pentru calcularea timpului de așteptare trebuie utilizată metoda alternativă. În acest caz, în ziua 10, toate reziduurile din toate țesuturile se situează sub LMR pentru sulfadiazină și, după adăugarea unui interval de siguranță de 20 %, o perioadă de așteptare de 12 zile pentru sulfadiazină ar putea fi considerată adecvată.

Pentru trimetoprim, deoarece LOQ pentru trimetoprim coincide cu LMR (50 µg/kg), nu se poate ști cum se comportă reziduurile de trimetoprim și, prin urmare, nu s-a putut stabili o perioadă de așteptare.

Cu toate acestea, s-a identificat o limitare majoră în ceea ce privește informațiile privind stabilitatea ingredientelor active prin congelare. Nu este furnizată stabilitatea trimetoprimului în țesuturile congelate. Sulfadiazina pare să nu fie stabilă în țesuturile renale congelate (de fapt, concentrațiile de reziduuri sunt sub LOQ chiar și după încheierea tratamentului). Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a furnizat o explicație a acestei constatări. Prin urmare, se consideră din acest studiu că depleția sulfadiazinei nu este cunoscută la nivel renal. De asemenea, nu au fost furnizate informații privind perioada de păstrare a probelor de reziduuri din țesuturi la -20°C. Din cauza acestor limitări, nu au putut fi formulate concluzii din studiul prezentat privind depleția reziduurilor.

În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat documente justificative privind depleția reziduurilor de sulfonamidă și trimetoprim la această specie țintă. Această documentație a inclus diferite citate referitoare la reziduuri din Raportul de sinteză¹⁵ pentru trimetoprim și referințe bibliografice privind reziduurile de sulfonamidă și de trimetoprim.

Analizate individual, informațiile prezentate au fost considerate insuficiente pentru stabilirea unei perioade de așteptare adecvate în cazul puilor de găină. Cu toate acestea, analizând datele furnizate în ansamblu și ținând cont și de cadrul reglementat prin articolul 34 privind sesizarea, s-a concluzionat că menținerea perioadei de așteptare autorizată în prezent de 12 zile pentru carnea și organele de pui de găină pentru Adjusol, atunci când se administrează în doze de 25 mg de sulfadiazină și 5 mg de trimetoprim pe kg de greutate corporală, timp de 4 până la 7 zile consecutive, ar garanta siguranța corespunzătoare a consumatorului.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

Această evaluare a raportului beneficiu-risc se efectuează în contextul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE, ce vizează armonizarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentul de uz veterinar Adjusol tmp sulfa liquide și denumirile asociate. Sesizarea conduce la armonizarea completă a informațiilor referitoare la produs. Această evaluare pune accentul pe aspecte privind armonizarea, care pot modifica raportul beneficiu-risc.

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

Adjusol este o soluție pentru utilizare în apa de băut/lapte care conține ca substanțe active 83,35 mg/ml de sulfadiazină și 16,65 mg/ml de trimetoprim. Medicamentul de uz veterinar este indicat pentru infecțiile cauzate de bacterii sensibile la combinația sulfadiazină-trimetoprim.

Evaluarea beneficiului

Pe baza datelor furnizate, pot fi susținute următoarele indicații terapeutice pentru Adjustol:

Viței și miei prurmegători:

Tratamentul medicamentos și metafilactic al infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* sau *Mannheimia haemolytica* și al infecțiilor cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

Porcine:

Tratamentul medicamentos și metafilactic al infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* sau *Actinobacillus pleuropneumoniae* și al infecțiilor cauzate de *Streptococcus suis* sau *Escherichia coli* sensibilă la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

Iepuri:

Tratamentul medicamentos și metafilactic al infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* și al colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

Pui de găină:

Tratamentul medicamentos și metafilactic al colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* sensibilă la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

În vederea susținerii acestor indicații terapeutice, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat atât date privitoare la sensibilitatea *in vitro* și la farmacocinetică, cât și o modalitate de modelare farmacocinetică/farmacodinamică și justificări din literatura științifică de specialitate, inclusiv date privind eficacitatea, prin utilizarea combinației fixe propuse sau a altor combinații care asociază trimetoprim și sulfonamidă.

Regimul de dozare autorizat a fost justificat pentru fiecare dintre speciile bacteriene țintă, prin asocierea unei abordări farmacocinetice/farmacodinamice, cu valori CMI actualizate disponibile și cu date de eficacitate identificate în literatura de specialitate, ce susțin regimul de dozare propus.

Evaluarea riscului

Întrucât regimurile de dozare recomandate nu au fost mărite, iar indicațiile nu au fost extinse față de cele deja aprobate, evaluarea siguranței animalului țintă, a riscului pentru mediu și a siguranței utilizatorului nu au prezentat aspecte noi.

Atenționările și precauțiile armonizate propuse în informațiile referitoare la produs au fost considerate corespunzătoare pentru garantarea siguranței produsului pentru animalele țintă și utilizatori. Informațiile privitoare la remanența trimetoprimului în sol au fost adăugate la informațiile referitoare la produs.

A fost pus la dispoziție un studiu privind depleția reziduurilor la puii de găină, care nu a fost concludent din punct de vedere al viabilității datelor și al validării și, în consecință, al rezultatului. De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o serie de referințe bibliografice pentru justificarea perioadelor de așteptare propuse pentru toate speciile țintă. Pe baza evaluării tuturor informațiilor disponibile, menținerea perioadelor de așteptare stabilite în prezent pentru toate speciile țintă a fost considerată sigură pentru consumator.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat informații privind situația actuală a rezistenței la combinația trimetoprim/sulfonamidă. Măsurile de precauție pentru utilizarea la animale au fost incluse în informațiile referitoare la produs pentru a ține cont de recomandările actuale privind utilizarea prudentă și rațională a agenților antimicrobieni. Informațiile privind proprietățile farmacodinamice au fost actualizate cu procente de sensibilitate observate pentru *E. coli* la fiecare specie de animale țintă.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Versiunea armonizată a informațiilor referitoare la produs pentru Adjustol conține informațiile necesare pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a produsului pe speciile de animale țintă.

Adjusol include atenționări privind utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene în conformitate cu ghidul CVMP privind RCP-ul pentru agenții antimicrobieni (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Utilizatorii sunt sfătuiți să ia precauții corespunzătoare în timpul manipulării produsului pentru a evita expunerea.

Perioadele de așteptare au fost revizuite după evaluarea datelor disponibile privind depleția reziduurilor pentru a garanta siguranța consumatorului.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Indicațiile terapeutice pentru Adjustol au fost acceptate la viței și miei prerumegători, la porci, iepuri și pui de găină, conform celor menționate mai sus. Situația rezistenței pentru agenții patogeni țintă este considerată favorabilă.

Există puține date ce dovedesc apariția unor reacții adverse grave, cu excepția utilizării la animale care suferă de afecțiuni severe ale ficatului, oligurie sau anurie.

S-a considerat că riscurile pentru utilizatori sunt scăzute și că în informațiile referitoare la produs s-au inclus date corespunzătoare pentru a garanta siguranța utilizatorului.

Au fost stabilite perioade de așteptare satisfăcătoare, pentru a garanta siguranța consumatorului.

Pe baza analizei motivelor sesizării și a datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produs rămâne pozitiv, sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la produs.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât

- CVMP a considerat că obiectul sesizării a fost armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului;

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

- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Adjusol tmp sulfa liquide și denumirile asociate, conform anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

(Denumirea atribuită a produsului medicinal veterinar) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml soluție pentru utilizare în apa de băut/lapte

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține:

Substanțe active:

Sulfadiazină	83,35 mg
Trimetoprim	16,65 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție pentru utilizare în apa de băut/lapte
Soluție de culoare galben-deschis, puțin vâscoasă.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Viței pre-rumegători, miei pre-rumegători, porci, iepuri și găini.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Viței și miei pre-rumegători

Tratamentul și metafilaxia infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* sau *Mannheimia haemolytica* și infecțiilor cauzate de *Escherichia coli* susceptibile la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de folosirea produsului.

Porci

Tratamentul și metafilaxia infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* sau *Actinobacillus pleuropneumoniae* și infecțiilor cauzate de *Streptococcus suis* sau *Escherichia coli* susceptibile la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de folosirea produsului.

Iepuri

Tratamentul și metafilaxia infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* și colibaciloza cauzată de *Escherichia coli* susceptibile la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de folosirea produsului.

Găini

Tratamentul și metafilaxia colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* susceptibilă la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de folosirea produsului.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.
Nu se utilizează la animalele care suferă de boli grave de ficat sau rinichi, oligurie sau anurie.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Animalele bolnave grav pot avea un apetit și un consum de apă reduse. Dacă este necesar, concentrația produsului medicinal veterinar în apa de băut ar trebui ajustată pentru a fi siguri că doza recomandată este consumată.

Porci, viței pre-rumegători, miei pre-rumegători și iepuri: Asimilarea medicației de către animale poate fi alterată ca urmare a bolii. În caz de aport insuficient de apă, animalele ar trebui tratate parenteral folosind un produs injectabil potrivit prescris de veterinar.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Din cauza variabilității probabile (temporale, geografice) a susceptibilității bacteriei pentru sulfonamidele potențiale, apariția rezistenței bacteriei poate să difere de la țară la țară și chiar de la fermă la fermă, și de aceea eșantionarea bacteriologică și testarea pentru susceptibilitate sunt recomandate. Este în mod special important pentru infecțiile *E. coli* unde sunt observate procentaje mari de rezistență (a se vedea secțiunea 5.1).

Folosirea produsului ar trebui bazată pe testarea pentru susceptibilitate a bacteriei izolate de animal. Dacă nu este posibil, terapia ar trebui bazată pe informații epidemiologice locale (regionale, la nivelul fermei) despre susceptibilitatea bacteriei țintă.

Folosirea produsului în afara instrucțiunilor prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) ar putea crește incidența bacteriilor rezistente la sulfadiazină și trimetoprim și ar putea, de asemenea, reduce eficacitatea/eficiența combinațiilor de trimetoprim cu alte sulfonamide din cauza potențialului de rezistență încrucișată.

Politicile oficiale, naționale și regionale trebuie luate în considerare la folosirea produsului.

Pentru a evita deteriorarea rinichilor din cauza cristaluriei în timpul tratamentului, ar trebui asigurat ca animalul să primească o cantitate suficientă de apă de băut.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Acest produs conține sulfadiazină, trimetoprim și macrogol, care pot cauza reacții alergice la unele persoane. Hipersensibilitatea la sulfonamide poate conduce la reacții încrucișate cu alte antibiotice. Reacțiile alergice la aceste substanțe pot fi uneori grave.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (alergie) la sulfonamide, trimetoprim sau macrogol ar trebui să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Produsul medicinal veterinar poate cauza iritația ochilor sau a pielii. În timpul pregătirii și administrării apei de băut, trebuie evitat contactul cu ochii și pielea. Echipamentul de protecție personală ce constă în mănuși impermeabile și ochelari de protecție ar trebui purtat în timpul manipulării produsului medicinal veterinar. În cazul contactului accidental cu ochii sau pielea, trebuie spălată zona cu multă apă, iar dacă apare o iritație, solicitați sfatul medicului imediat și arătați medicului prospectul sau eticheta produsului.

Spalați mâinile după utilizare.

Acest produs medicinal veterinar poate fi periculos dacă este ingerat. În cazul ingerării accidentale, solicitați sfatul medicului imediat și arătați medicului prospectul sau eticheta produsului.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

A fost raportat consumul redus de apă în cazuri foarte rare la găini.

Au fost descrise reacții de hipersensibilitate în literatură.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Studiile de laborator au prezentat dovezi de efecte teratogenice și fetotoxice la șobolani și iepuri.

Nu se utilizează în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se administrează concomitent cu coccidiostatice sau produse medicinale veterinare ce conțin sulfonamide.

Nu se asociază cu APAB (acid para-aminobenzoic).

Sulfonamidele potențează acțiunea anticoagulantelor.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Calea de administrare:

Pentru uz oral în apa de băut/înlocuitor de lapte.

Cantități de administrare:

Vitei și miei pre-rumegători

12,5 mg de sulfadiazină și 2,5 mg de trimetoprim per kg greutate corporală (corespunzător la 1,5 ml de soluție per 10 kg greutate corporală), la fiecare 12 ore timp de 4 până la 7 zile consecutive, pentru a fi amestecat cu înlocuitorul de lapte (la adăugarea apei).

Porci și iepuri

25 mg de sulfadiazină și 5 mg de trimetoprim per kg greutate corporală (corespunzător la 3 ml de soluție per kg greutate corporală), timp de 4 până la 7 zile consecutive, pentru a fi diluat în apa de băut.

Găini

25 mg de sulfadiazină și 5 mg de trimetoprim per kg greutate corporală (corespunzător la 0,3 ml de soluție per kg greutate corporală), timp de 4 până la 7 zile consecutive, pentru a fi diluat în apa de băut.

Ghid pentru prepararea soluției:

Pentru a se asigura dozarea corectă, trebuie determinată greutatea corporală cât mai precis pentru a evita subdozarea. Consumul de apă medicamentată depinde de condițiile fiziologice și clinice ale animalelor.

Pentru a se obține doza corectă, concentrațiile de sulfadiazină și trimetoprim ar trebui ajustate în consecință.

Dozarea produsului ar trebui stabilită conform următoarei formule:

$$\frac{\text{Doză (mg produs per kg greutate corporală pe zi)} \times \text{Greutate corporală medie (kg) a animalului de tratat}}{\text{Consumul mediu de apă (litru) per animal pe zi}} = \text{mg produs per litru de apă de băut /lapte}$$

Apă de băut medicamentată ar trebui să fie singura sursă de apă de băut pe durata tratamentului. Orice apă de băut medicamentată care nu este consumată în decurs de 24 ore trebuie eliminată.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Supradoza de sulfonamide cauzează toxicitate renală. În acest caz, administrarea produsului trebuie oprită.

4.11 Timp de așteptare

Viței:

Carne și organe: 12 zile.

Miei:

Carne și organe: 12 zile.

Porci:

Carne și organe: 12 zile.

Iepuri:

Carne și organe: 12 zile.

Găini:

Carne și organe: 12 zile.

Ouă: Nu se utilizează la păsări care produc sau urmează să producă ouă pentru consum uman.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: anti-infecțioase pentru uz sistemic

Codul veterinar ATC: QJ01EW10

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Trimetoprimul și sulfadiazina au un spectru larg de activitate împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative ce includ *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* și *E. coli in vitro*. Sulfonamidele blochează conversia acidului para-aminobenzoic în acid dihidrofolinic. Efectul lor este bacteriostatic.

Trimetoprimul împiedică reductaza acidului dihidrofolinic, care transformă acid dihidrofolinic în acid tetrahidrofolinic.

Efectul trimetoprimului în combinație cu sulfonamidele este bactericid. Sulfonamidele și trimetoprimul cauzează în acest fel un blocaj succesiv a două enzime care au un rol important în metabolismul bacteriei. Efectul lor este sinergic și dependent de timp.

Rezistența bacteriană la trimetoprim și sulfonamide poate fi mediat prin 5 mecanisme principale: (1) schimbări în bariera de permeabilitate și/sau pompe de eflux, (2) enzime țintă natural insensibile, (3) schimbări în enzimele țintă, (4) schimbări mutaționale și recombinatorice în enzimele țintă, și (5) rezistența dezvoltată prin enzime țintă rezistente la medicament.

Un rezumat la datele disponibile de susceptibilitate a *E. coli* din Vetpath IV (anii 2015 și 2016) și din raportul Resapath din 2019 sunt prezentate mai jos.

Datele de susceptibilitate prezentate au arătat niveluri ridicate de rezistență printre *E. coli* izolat de porci (39% clasificate ca susceptibil în datele Vetpath IV – n=333 și 51% în datele Resapath – n=1834).

Pentru viței, datele Vetpatch IV (n=230) au arătat o susceptibilitate de 70%, în timp ce în programul Resapath pentru viței nerumegători (n=4148) și miei nerumegători (n=334), procentajul susceptibilității a fost 60% și respectiv 61%. Această observație a fost deja explicată cu existența unei populații rezistente evidențiată de o distribuție bimodală.

Pentru *E. coli* de la iepuri, conform datelor din programul Resapath, procentajul susceptibilității a fost doar 34% (n=227).

Pentru găini și curcani, datele preluate din programul VetPath IV (n=65) au arătat o susceptibilitate de *E. coli* de 83%.

5.2 Particularități farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale sulfadiazinei și ale trimetoprimului depind în funcție de specii. Cu administrare continuă în apa de băut, concentrațiile de echilibru sunt atinse în aproximativ 2 zile.

Per ansamblu, sulfadiazina are o absorbție orală aproape completă și rapidă cu rate de plasmă foarte persistente și o biodisponibilitate orală care variază între 80 și 90%, cu excepția cazului iepurilor (29%). Legătura acesteia cu proteinele de plasmă variază între 28 și 80%, conform speciilor (28% porci, 49% viței, 80% găini). Prezintă o distribuție largă în majoritatea țesuturilor și organelor la toate speciile. Sulfadiazina este metabolizată în ficat și eliminată, în principal, prin urină.

Trimetoprimul este absorbit bine și rapid în urma administrării orale cu o biodisponibilitate orală între 80 și 90%. Aproximativ 30% până la 60% din trimetoprim este legat de proteinele de plasmă, în procentaje care variază în funcție de specii (49% porci, 57% viței, 77% găini) și prezintă o distribuție largă în majoritatea țesuturilor și organelor la toate speciile. Concentrațiile din țesut, în special în plămâni, ficat și rinichi, sunt frecvent mai mari decât concentrațiile de plasmă corespunzătoare. Trimetoprimul este probabil metabolizat în ficat și eliminat, în principal, în urină. Rata de eliminare a trimetoprimului este, în general, mai rapidă decât cea a sulfadiazinei la toate speciile.

Proprietăți referitoare la mediul înconjurător

Trimetoprimul este persistent în soluri.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Macrogol 200

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități majore

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: a se folosi imediat.

Perioada de valabilitate după diluare în apa de băut conform indicațiilor: 24 ore.

Perioada de valabilitate după diluare în lapte conform indicațiilor: 2 ore.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra în loc uscat.

A se proteja de lumină.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacoane sau containere din polietilenă închise cu un capac de plastic cu filet.

Dimensiunile ambalajului:

Cutie de carton ce conține o sticlă de 100 ml, 250 ml, 500 ml sau 1 l.

Container de 2 l, 5 l, 10 l.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Franța

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

A se completa național.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

A se completa național.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie de carton și sticlă de 100 ml, 250 ml, 500 ml sau 1 l
Container de 2 l, 5 l, 10 l

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

<Denumirea atribuită> 83.35 mg/ml + 16.65 mg/ml soluție pentru utilizare în apa de băut/lapte

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare ml conține:
83,35 mg de sulfadiazină
16,65 mg de trimetoprim

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție utilizare în apa de băut/lapte

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

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

5. SPECII ȚINTĂ

Viței pre-rumegători, miei pre-rumegători, porci, iepuri și găini.

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Viței:
Carne și organe: 12 zile.

Miei:

Carne și organe: 12 zile.

Porci:

Carne și organe: 12 zile.

Iepuri:

Carne și organe: 12 zile.

Găini:

Carne și organe: 12 zile.

Ouă: Nu se utilizează la păsări care produc sau urmează să producă ouă pentru consum uman.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

După deschidere a se utiliza imediat.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE
--

A se păstra în loc uscat.

A se proteja de lumină.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE
--

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Franța

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE
--

A se completa național.

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS
--

Lot {număr}

B.PROSPECT

PROSPECT:

<Denumirea atribuită> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml soluție pentru utilizare în apa de băut/lapte

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare și producătorul responsabil pentru eliberarea seriei:

VIRBAC
1ère Avenue - 2065 m - LID
06516 Carros
Franța

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

<Denumirea atribuită> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml soluție utilizare în apa de băut/lapte
Sulfadiazină
Trimetoprim

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Fiecare ml conține:

Substanțe active:

Sulfadiazină	83,35 mg
Trimetoprim	16,65 mg

Soluție de culoare galben-deschis, puțin vâscoasă.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Viței și miei pre-rumegători

Tratamentul și metafilaxia infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* sau *Mannheimia haemolytica* și infecțiilor cauzate de *Escherichia coli* susceptibile la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de folosirea produsului.

Porci

Tratamentul și metafilaxia infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* sau *Actinobacillus pleuropneumoniae*, și infecțiilor cauzate de *Streptococcus suis* sau *Escherichia coli* susceptibile la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de folosirea produsului.

Iepuri

Tratamentul și metafilaxia infecțiilor respiratorii cauzate de *Pasteurella multocida* și colibaciloza cauzată de *Escherichia coli* susceptibile la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de folosirea produsului.

Găini

Tratamentul și metafilaxia colibacilozei cauzate de *Escherichia coli* susceptibilă la trimetoprim și sulfadiazină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de folosirea produsului.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți. Nu se utilizează la animalele care suferă de boli grave de ficat sau rinichi, oligurie sau anurie.

6. REACȚII ADVERSE

A fost raportat consumul redus de apă în cazuri foarte rare la găini.

Au fost descrise reacții de hipersensibilitate în literatură.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Viței pre-rumegători, miei pre-rumegători, porci, iepuri și găini.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Calea de administrare:

Pentru uz oral utilizare în apa de băut/inlocuitorul de lapte.

Cantități de administrare:

Viței și miei pre-rumegători

12,5 mg de sulfadiazină și 2,5 mg de trimetoprim per kg greutate corporală (corespunzător la 1,5 ml de soluție per 10 kg greutate corporală), la fiecare 12 ore timp de 4 până la 7 zile consecutive, pentru a fi amestecat cu înlocuitor de lapte (la adăugarea apei).

Porci și iepuri

25 mg de sulfadiazină și 5 mg de trimetoprim per kg greutate corporală (corespunzător la 3 ml de soluție per kg greutate corporală), timp de 4 până la 7 zile consecutive, pentru a fi diluat în apă de băut.

Găini

25 mg de sulfadiazină și 5 mg de trimetoprim per kg greutate corporală (corespunzător la 0,3 ml de soluție per kg greutate corporală), timp de 4 până la 7 zile consecutive, pentru a fi diluat în apă de băut.

Ghid pentru prepararea soluției:

Pentru a se asigura dozarea corectă, trebuie determinată greutatea corporală cât mai precis pentru a evita subdozarea. Consumul de apă medicamentată depinde de condițiile fiziologice și clinice ale animalelor. Pentru a se obține doza corectă, concentrațiile de sulfadiazină și trimetoprim trebuie ajustate în consecință.

Dozarea produsului ar trebui stabilită conform următoarelor formule:

$$\frac{\text{Doză (mg produs per kg greutate corporală pe zi)} \times \text{Greutate corporală medie (kg) a animalului de tratat}}{\text{Consumul mediu de apă (litru) per animal pe zi}} = \text{mg produs per litru de apă de băut /lapte}$$

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Apă de băut medicamentată ar trebui să fie singura sursă de apă de băut pe durata tratamentului.

Orice apă de băut medicamentată care nu este consumată în decurs de 24 ore ar trebui eliminată.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Viței:

Carne și organe: 12 zile.

Miei:

Carne și organe: 12 zile.

Porci:

Carne și organe: 12 zile.

Iepuri:

Carne și organe: 12 zile.

Găini:

Carne și organe: 12 zile.

Ouă: Nu se utilizează la păsări care produc sau urmează să producă ouă pentru consum uman.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

A se păstra în loc uscat.

A se proteja de lumină.

A nu se utiliza acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe etichetă după EXP. Data expirării se referă la ultima zi din acea luna.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului: a se folosi imediat.

Perioada de valabilitate după diluare în apa de băut conform indicațiilor: 24 ore.

Perioada de valabilitate după diluarea în lapte conform indicațiilor: 2 ore.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă:

Animalele bolnave grav pot avea un apetit și un consum de apă reduse. Dacă este necesar, concentrația produsului medicinal veterinar în apa de băut ar trebui ajustată pentru a fi siguri că doza recomandată este consumată.

Porci, viței pre-rumegători, miei pre-rumegători și iepuri: Asimilarea medicației de către animale poate fi alterată ca urmare a bolii. În caz de aport insuficient de apă, animalele ar trebui tratate parenteral folosind un produs injectabil potrivit prescris de veterinar.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Din cauza variabilității probabile (temporale, geografice) a susceptibilității bacteriei pentru sulfonamidele potențiale, apariția rezistenței bacteriei poate să difere de la țară la țară și chiar de la fermă la fermă, și de aceea eșantionarea bacteriologică și testarea pentru susceptibilitate sunt recomandate. Este în mod special important pentru infecțiile *E. coli* unde sunt observate procentaje mari de rezistență (a se vedea secțiunea 5.1).

Folosirea produsului ar trebui bazată pe testarea pentru susceptibilitate a bacteriei izolate de animal. Dacă nu este posibil, terapia ar trebui bazată pe informații epidemiologice locale (regionale, la nivelul fermei) despre susceptibilitatea bacteriei țintă.

Folosirea produsului în afara instrucțiunilor prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) ar putea crește incidența bacteriilor rezistente la sulfadiazină și trimetoprim și ar putea, de asemenea, reduce eficacitatea/eficiența combinațiilor de trimetoprim cu alte sulfonamide din cauza potențialului de rezistență încrucișată.

Politicile oficiale, naționale și regionale trebuie luate în considerare la folosirea produsului.

Pentru a evita deteriorarea rinichilor din cauza cristaluriei în timpul tratamentului, ar trebui asigurat ca animalul să primească o cantitate suficientă de apă pentru băut.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Acest produs conține sulfadiazină, trimetoprim și macrogol, care pot cauza reacții alergice la unele persoane. Hipersensibilitatea la sulfonamide poate conduce la reacții încrucișate cu alte antibiotice. Reacțiile alergice la aceste substanțe pot fi uneori grave.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută (alergie) la sulfonamide, trimetoprim sau macrogol ar trebui să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Produsul medicinal veterinar poate cauza iritația ochilor sau a pielii. În timpul pregătirii și administrării apei de băut, trebuie evitat contactul cu ochii și pielea. Echipamentul de protecție personală ce constă în mănuși impermeabile și ochelari de protecție ar trebui purtat în timpul manipulării produsului medicinal veterinar. În cazul contactului accidental cu ochii sau pielea, trebuie spălată zona cu multă apă, iar dacă apare o iritație, solicitați sfatul medicului imediat și arătați medicului prospectul sau eticheta produsului.

Spalați mâinile după utilizare.

Acest produs medicinal veterinar poate fi periculos dacă este ingerat. În cazul ingerării accidentale, solicitați sfatul medicului imediat și arătați medicului prospectul sau eticheta produsului.

Perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat:

Studiile de laborator au prezentat dovezi de efecte teratogenice și fetotoxice la șobolani și iepuri.

Nu se utilizează în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat.

Interacțiune cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune:

Nu se administrează concomitent cu coccidiostatice sau produse medicinale veterinare ce conțin sulfonamide.

Nu se asociază cu APAB (acid para-aminobenzoic).

Sulfonamidele potențiază acțiunea anticoagulantelor.

Supradoză (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

Supradoza de sulfonamide cauzează toxicitate renală. În acest caz, administrarea produsului trebuie oprită.

Incompatibilități:

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

<ZZ/LL/AAAA>

A se completa național.

15. ALTE INFORMAȚII

Dimensiunile ambalajului:

Cutie de carton ce conține o sticlă de 100 ml, 250 ml, 500 ml sau 1 l.

Container de 2 l, 5 l, 10 l.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.