

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Francija	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprim- sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	peroralna raztopina	govedo (teleta), ovce (jagnjeta), prašiči, kunci, perutnina (domače kokoši, purani, race)	peroralna uporaba
Grčija	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetoprim- sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	peroralna raztopina	brojlerji	peroralna uporaba
Luksemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprim- sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	peroralna raztopina	govedo (teleta), ovce (jagnjeta), prašiči, kunci, perutnina (domače kokoši, purani, race)	peroralna uporaba
Portugalska	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- sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	peroralna raztopina	brojlerji	peroralna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Adjusol tmp sulfa liquide in povezanih imen (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Adjusol tmp sulfa liquide in povezana imena (v nadaljevanju Adjusol) je raztopina za uporabo v pitni vodi/mleku, ki kot učinkovini vsebuje 83,35 mg/ml sulfadiazina in 16,65 mg/ml trimetoprima. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je indicirano za okužbe, ki jih povzročajo bakterije, občutljive za kombinacijo sulfadiazina in trimetoprima.

Evropska komisija je 8. julija 2019 Evropsko agencijo za zdravila obvestila o napotitvi na podlagi člena 34(1) Direktive 2001/82/ES za zdravilo Adjusol tmp sulfa liquide in povezana imena. Evropska komisija je to vprašanje napotila zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic EU, ki so privedle do razlik v informacijah o zdravilu za zdravilo Adjusol tmp sulfa liquide in povezana imena.

Glavna področja neskladij v obstoječih informacijah o zdravilu se nanašajo na ciljne živalske vrste, indikacije, in odmerjanje.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podprl predlagane indikacije pri ciljnih živalskih vrstah (v nadaljevanju), je predložil kombinacijo podatkov o občutljivosti *in vitro*, farmakokinetičnih podatkov, farmakokinetičnega/farmakodinamičnega (PK/PD) pristopa k modeliranju in utemeljitev iz znanstvene literature, vključno s podatki o učinkovitosti pri predlagani stalni kombinaciji ali drugih kombinacijah trimetoprima in sulfonamida.

Predložen je bil pregled literature za določitev ustreznih bakterij, na katere naj bi delovali s to kombinacijo pri posameznih vrstah, vendar so bili podatki ocenjeni kot nezadostni za utemeljitev katere koli od indikacij.

Iz dokumentacije o zdravilu Adjusol in znanstvene literature je na voljo le malo kliničnih podatkov o učinkovitosti kombinacije. Študije so bile navadno stare, z majhno velikostjo vzorca, odmerki, ki so se razlikovali od predlaganih, drugačnimi podkategorijami živali, pot uporabe pa ni bila vedno s pitno vodo. V nekaterih študijah so uporabili druge sulfonamide in ne sulfadiazin. Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljevanju: odbor CVMP) je zato presodil, da predlagana literatura ne zadostuje za utemeljitev predlaganih indikacij, vendar jih podpira.

Ob odsotnosti zanesljivih kliničnih podatkov je imetnik dovoljenja za promet za utemeljitev indikacij in režima odmerjanja za vse ciljne živalske vrste predstavil farmakokinetični/farmakodinamični model.

Da bi opisal kinetično vedenje spojin pri vseh ciljnih živalskih vrstah, je navedel in povzel več bibliografskih referenc. Pregled je obsežen in popoln ter je dobro predstavljen v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) v poglavju 5.2 „Farmakokinetični podatki“.

V znanstveni literaturi je jasno opisano, da sulfonamidi in trimetoprim delujejo kot bakteriostatiki, kadar se uporabljajo posamezno, in baktericidno, kadar se uporabljajo v kombinaciji. Te spojine delujejo proti občutljivim bakterijam sinergistično.

Klasični vzorec protimikrobne aktivnosti, po katerem se razvrščajo sulfonamidi in trimetoprim, je časovno odvisna aktivnost (od koncentracije neodvisno ubijanje), pri katerem se $T > MIC$ (minimalna inhibitorna koncentracija) šteje kot ustrezni farmakokinetični/farmakodinamični kazalnik (plazemska koncentracija med zdravljenjem ne sme pasti pod določeno učinkovito plazemsko koncentracijo). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni izvedel ocenjevanja s tem pristopom in je namesto tega

kot farmakokinetični/farmakodinamični kazalnik izbral AUC/MIC. Toutain in sod. (2019)¹ so s polmehanističnim modelom *in silico* dokazali, da je pri razmeroma dolgi razpolovni dobi glede na interval med odmerki AUC/MIC najustrežnejši kazalnik. Čeprav je odbor CVMP ta pristop ocenil kot sprejemljiv, je kot pomembno poudaril potrditev AUC/MIC kot kazalnika učinkovitosti, da bi zagotovili, da se pri uporabi $T > MIC$ kot ključnega merila ne poveča tveganje za spodbujanje protimikrobne odpornosti. Poleg tega je dobro znano, da trije kazalniki PK/PD ($T > MIC$; AUC/MIC in C_{max}/MIC) izkazujejo določeno kolinearnost (Greko in sod., 2003).² Iz teh razlogov bi odbor CVMP dal prednost farmakokinetični/farmakodinamični analizi na podlagi $T > MIC$ in tudi AUC/MIC.

Pri pristopu, ki ga je izbral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bila kot mejna vrednost farmakokinetičnega/farmakodinamičnega kazalnika (AUC/MIC) za pojav baktericidnega učinka na podlagi objave Chenga in sod. (2009) ocenjena kot večja od 25 ur³. Vrednost je bila pridobljena pri izbrani populaciji ljudi (Tajcih) na podlagi lastnih študij odvisnosti ubijanja od časa (izvedenih z izolati vrste *Burkholderia pseudomallei*) in je zato odbor CVMP ni prepoznal kot splošno veljavno vrednost. Ker pa se verjetni baktericidni učinek v okviru te napotitve na podlagi člena 34 navadno doseže z vrednostmi okrog 100, je odbor CVMP sprejel ciljno farmakodinamično vrednost, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravil številne ekstrapolacije farmakokinetičnega/farmakodinamičnega modela, npr. z upoštevanjem linearne farmakokinetičnega vedenja, majhne variabilnosti koncentracij in podobnosti farmacevtskih oblik. V okviru te napotitve na podlagi člena 34 in ob upoštevanju, da se ta antimikrobna kombinacija uporablja že več desetletij ter da je bibliografskih referenc z uporabo pitne vode le malo in je primerjava težka, je odbor CVMP te ekstrapolacije na splošno lahko sprejel.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega je odbor CVMP sklenil, da sta zgradba številskega pristopa (z neposredno ekstrapolacijo AUC, ko si bili podatki za primerjavo pridobljeni z drugačnim odmerkom) in formula sprejemljivi. Številski izračuni so bili ocenjeni kot pravilni, zato je bilo vrednosti nad MIC, kot jih je določil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, mogoče sprejeti.

Treba je upoštevati, da se vrednost MIC izračuna za vsako učinkovino in da se lahko za primerjavo z vrednostmi MIC uporabi samo ena vrednost (presečna vrednost) (vrednost kombinacije). Iz tega razloga in upoštevajoč zgoraj omenjeni sinergistični učinek je bila za sulfonamid uporabljena mejna vrednost MIC, uporabljena za ugotavljanje napovedne učinkovitosti.

Teleta pred začetkom prežvekovanja

Predlagana indikacija je bila: „Zdravljenje in metafilaksa okužb dihal, ki jih povzroča vrsta *Pasteurella multocida* ali *Mannheimia haemolytica*, in akutnega enteritisa, ki ga povzročajo vrste *Salmonella* spp. ter akutnega enteritisa in artritisa, ki ga povzroča vrsta *Escherichia coli*, ali septikemije zaradi iste bakterijske vrste, občutljive za trimetoprim in sulfadiazin.“ Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom to podprl, je predložil podatke o farmakokinetiki kombinacije sulfadiazina in trimetoprima, farmakokinetično/farmakodinamično utemeljitev in bibliografski pregled ciljnih patogenov.

V podporo učinkovitosti te kombinacije proti tem patogenom v klinični praksi ni predložil nobenih kliničnih podatkov. Predložil je bibliografski pregled, vendar pa je bilo zaradi razlik med učinkovinami, odmerki in/ali potjo uporabe ocenjeno, da ima ta povzetek le omejeno vrednost.

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.

Predložena je bila referenca Roussla in sod. (1991)⁴. V tem preglednem članku je bila opisana študija Whita in sod. (1981)⁵, v kateri so eksperimentalno inducirano salmonelozo telet zdravili s trimetoprimom (4 mg/kg) in sulfadiazinom (20 mg/kg), ki so ju dajali bodisi intramuskularno bodisi intravensko. Vendar je to drugačna formulacija kot zdravilo Adjusol, z drugačno potjo uporabe in drugačnim odmerkom.

Podatki o občutljivosti, povzeti iz programov spremljanja Vetpath IV (v letih 2015 in 2016), Resapath (od leta 2015 do leta 2018) in literature (iz leta 1997 in od leta 2009 do leta 2012), se medsebojno skladajo. Za *E. coli*, *Salmonella enterica* brez opredelitve vrste in *S. enterica Typhimurium* (n = 5) so poročali o 70-odstotni, 92-odstotni oziroma 100-odstotni občutljivosti. Poleg tega je bil za vrsti *M. haemolytica* in *P. multocida* izračunan MIC₉₀ 0,5 oziroma 0,25 µg/ml.

Glede na teoretično farmakokinetično/farmakodinamično analizo, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (glejte splošni komentar zgoraj) priporočeni odmerki za teleta 12,5 mg sulfadiazina in 2,5 mg trimetoprima na kg telesne mase vsakih 12 ur od 4 do 7 zaporednih dni omogočajo učinkovanje na ciljne bakterije z MIC pod 4,9 µg/ml za sulfadiazin. Podatki za trimetoprim niso bili predloženi. Glede na razpoložljive podatke so bile za vrste *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* in *E. coli* izračunane presečne vrednosti 0,25, 0,5, 0,25 in 1 µg/ml.

Kljub temu je bilo glede vrste *Salmonella* ocenjeno, da lahko ta indikacija in odmerek, ki za formulacijo trimetoprim-sulfadiazin v pitni vodi/mleku za okužbe z bakterijo *Salmonella* pri teletu nista bila znanstveno utemeljena, povzročita neuspešno zdravljenje in pojav prikritih prenašalcev, ki dodatno ogrožajo zdravje živali in ljudi. Zdravljenje in metafilaksa sta pri okužbah z bakterijo *Salmonella* spp. pri živalih za prehrano vprašljiva. Uporaba antimikrobikov za zdravljenje klinične salmoneloze je sporna iz dveh glavnih razlogov. Prvi je, da je zdravljenje morda učinkovito samo v zgodnjih fazah okužbe in z antimikrobikom s farmakokinetičnimi/farmakodinamičnimi značilnostmi. Drugič, antimikrobično zdravljenje je povezano s tveganjem (tveganji) za povzročitev stanja prenašalstva in spodbujanje rezistentnih bakterij *Salmonella*. Podobni zaključki so bili oblikovani o antibiotičnem učinkovanju proti netifusnim vrstam *Salmonella* pri človeku, glede katere je bilo na podlagi več s placebom nadzorovanih preskušanj zaključeno, da je ob antibiotičnem zdravljenju odvajanje istega serotipa vrste *Salmonella* en mesec po zdravljenju skoraj dvakrat tako verjetno (RR 1,96, 95-% IZ od 1,29 do 2,98; 112 udeležencev, tri preskušanja), kar je bilo statistično pomembno⁶. Pomembno tveganje za zdravje ljudi pomenijo tudi živali, ki so asimptomatski prenašalci vrste *Salmonella*. Kot je navedeno v priporočilu Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini/Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini o kategorizaciji antibiotikov (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, nedavni podatki poleg tega kažejo, da peroralni antibiotiki na splošno povzročajo več protimikrobne odpornosti kot antibiotiki za injiciranje (Zhang in sod., 2013⁸, in Zhou in sod., 2020⁹).

Poleg tega je odpornost proti trimetoprimu in sulfadiazinu dobro opisana pri vrstah *Salmonella* spp. (npr. geni *sul1*, *sul2*, *dhfr1*), ki so lahko prisotni na mobilnih genetskih elementih, ter multirezistentih

4 Roussel J.A. et al. (1991). Treatment of diarrhea of neonatal calves. Veterinary of Clinics of North America: Food Animal Practice. Vol. 7, No. 3, November: 713-728.

5 White G. et al. (1981). Use of a calf salmonellosis model to evaluate the therapeutic properties of trimethoprim and sulphadiazine and their mutual potentiation in vivo. Res Vet Sci 31:27 -31.

6 Onwuezobe I.A. et al. (2012) Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11. Art. No.: CD001167. DOI: 10.1002/14651858.CD001167.pub2.

7 CVMP/CHMP advice on the Categorisation of antibiotics in the European Union (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017) - [link](#)

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

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

integronih (Randall in sod., 2004)¹⁰. Odbor CVMP je zato zaključil, da indikacije za vrste *Salmonella* spp. ni mogoče utemeljiti.

V zvezi s karenco ni imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil nobenih študij o izločanju ostankov zdravila Adjusol pri teletih. Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom utemeljil predlagano karenco za meso in drobovino telet, je predstavil objave o izločanju ostankov sulfonamida in trimetoprima pri tej ciljni živalski vrsti.

Predstavljene informacije so bile ocenjene kot nezadostne za določitev ustrezne karence pri teletih. Treba pa je upoštevati, da so bila teleta kot ciljna živalska vrsta v Franciji in Luksemburgu odobrena s karenco 12 dni za meso in drobovino telet, zato niso bile sprejete nobene drugačne odločitve.

Ob upoštevanju okvira napotitve na podlagi člena 34 in dejstva, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni nikoli poročal o sumu na prekoračeno mejno vrednost ostankov (MVO) pri zdravilu Adjusol ter stalni razpoložljivosti veterinarskih zdravil je bilo zaključeno, da bo ohranitev trenutno odobrene karence 12 dni za meso in drobovino telet za zdravilo Adjusol ob dajanju v odmerku 12,5 mg sulfadiazina in 2,5 mg trimetoprima na kg telesne mase vsakih 12 ur od 4 do 7 zaporednih dni zagotovila zadostno varnost potrošnikov.

Jagnjeta pred začetkom prežvekovanja

V podporo za indikacije pri jagnjetih niso bili predloženi nobeni podatki. Kljub temu se lahko v okviru napotitve na podlagi člena 34 indikacija ohrani glede na uveljavljeno uporabo in odsotnost dokazov, ki bi dokazovali tveganje, npr. novih farmakovigilantnih informacij v zvezi s sumom na pričakovano učinkovitost. Jagnjeta so v Franciji kot ciljna živalska vrsta odobrena že desetletja, in sicer za iste indikacije kot teleta. Sklepanje na indikacije s telet bi za jagnjeta zato lahko sprejeli.

Glede karence imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil študij izločanja ostankov zdravila Adjusol pri jagnjetih. Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom utemeljil predlagano karencu za meso in drobovino jagnjet, je predstavil objave o izločanju ostankov sulfonamida in trimetoprima pri tej ciljni živalski vrsti.

Predstavljene informacije so bile ocenjene kot nezadostne za določitev ustrezne karence pri jagnjetih. Kljub temu je bilo na podlagi istih pomislekov kot pri teletih zaključeno, da bo ohranitev trenutno odobrene karence 12 dni za meso in drobovino jagnjet za zdravilo Adjusol pri dajanju v odmerku 12,5 mg sulfadiazina in 2,5 mg trimetoprima na kg telesne mase vsakih 12 ur od 4 do 7 zaporednih dni zagotovila zadostno varnost potrošnikov.

Prašiči

Predlagana indikacija je bila: „Zdravljenje in metafilaksa poliartritisa, ki ga povzroča vrsta *Streptococcus suis*, okužb dihal, ki jih povzročata vrsti *Pasteurella multocida* in *Actinobacillus pleuropneumoniae* ter akutnega enteritisa, ki ga povzroča vrsta *Escherichia coli*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin.“ Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom to podprl, je predložil podatke o farmakokinetiki kombinacije sulfadiazina in trimetoprima, farmakokinetično/farmakodinamično utemeljitev in bibliografski pregled ciljnih patogenov.

V podporo učinkovitosti te kombinacije proti tem patogenom v klinični praksi ni predložil nobenih kliničnih podatkov. Predložen je bil pregled literature, vendar je bilo kljub temu, da se ta kombinacija široko uporablja pri zdravljenju predlaganih indikacij, zaradi razlik v učinkovinah, odmerkih in/ali poti uporabe ocenjeno, da ima povzetek omejeno vrednost in se lahko upošteva samo kot podpora.

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.

Skladno s farmakokinetično/farmakodinamično analizo, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (glejte splošni komentar zgoraj), priporočena odmerka za prašiče 25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kg telesne mase vsakih 12 ur od 4 do 7 zaporednih dni omogočata učinkovanje proti ciljnim bakterijam z MIC pod 4,6 µg/ml za sulfadiazin in 0,18 µg/ml za trimetoprim. Na podlagi razpoložljivih podatkov so bile za vrste *S. suis*, *P. multocida* in *E. coli* izračunane presečne vrednosti 4, 1 oziroma 1 µg/ml. Za *A. pleuropneumoniae* so poročali o MIC₉₀ 0,25 µg/ml.

Poleg tega podatki iz programov spremljanja Vetpath IV, Resapath in literature kažejo zelo majhno občutljivost *E. coli*, pri vrstah *P. multocida* in *S. suis* pa ostaja občutljivost velika. Po drugi strani je trimetoprim-sulfadiazin uvrščen v kategorijo D antimikrobikov in ga je zato treba, če je mogoče, uporabljati kot prvo linijo zdravljenja. Na drugi strani pa alternativne izbire za zdravljenje kolibaciloze pri prašičih vključujejo aminoglikozide (kategorija C), kinolone (kategorija B) in kolistin (kategorija A). Odbor CVMP je zato ocenil, da se lahko predlagana indikacija sprejme kot utemeljena (še zlasti, ker se zlasti nanaša na občutljivo *E. coli* in ker je v poglavju 4.5 „Posebni previdnostni ukrepi za uporabo“ navedeno, da sta bakteriološko vzorčenje in preskušanje občutljivosti za vrsto *E. coli* zlasti pomembna zaradi odpornosti) ter jo zato ohranitev možnosti za uporabo trimetoprim-sulfadiazina kot prve linije zdravljenja kolibaciloze na področjih/kmetijah s profilom *E. coli* dopušča.

Glede karence imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil študij izločanja ostankov zdravila Adjusol pri prašičih. Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom utemeljil predlagano karenco za meso in drobovino, je predstavil objave o izločanju ostankov sulfonamida in trimetoprima pri tej ciljni živalski vrsti.

Predstavljene informacije so bile ocenjene kot nezadostne za odločitev o ustrezni karenci pri prašičih. Kljub temu je bilo na podlagi istih pomislekov kot pri teletih zaključeno, da bo ohranitev trenutno odobrene karence 12 dni za meso in drobovino prašičev za zdravilo Adjusol pri dajanju v odmerku 25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kg telesne mase vsakih 12 ur od 4 do 7 zaporednih dni zagotovila zadostno varnost potrošnikov.

Kunci

Predlagana indikacija je bila: „Zdravljenje in metafilaksa okužb dihal, ki ga povzroča vrsta *Pasteurella multocida*, in akutnega enteritisa, ki ga povzroča vrsta *Escherichia coli*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin.“ Zdravljenje mastitisa ali bolezni kože, ki jih povzroča vrsta *Staphylococcus aureus*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin.“ Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom to podprl, je predložil podatke o farmakokinetiki kombinacije sulfadiazina in trimetoprima, farmakokinetično/farmakodinamično utemeljitev in bibliografski pregled ciljnih patogenov.

V podporo učinkovitosti te kombinacije proti tem patogenom v klinični praksi ni predložil nobenih kliničnih podatkov ali bibliografskih referenc.

Glede na farmakokinetično/farmakodinamično analizo, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (glejte splošni komentar zgoraj), je bilo ugotovljeno, da bi morala biti presečna vrednost višja od 1,8; vendar pa niso bile za različne patogene predložene nobene presečne referenčne vrednosti, zato ni bilo mogoče oblikovati nobenih zaključkov.

Podatki, povzeti iz programa spremljanja Resapath (od leta 2015 do leta 2018), kažejo zelo stabilno in veliko občutljivost za kombinacijo vrste *P. multocida* (več kot 91 %).

Za *E. coli* so leta 2018 poročali o zelo majhni občutljivosti, 34 %. Kljub temu sta trimetoprim in sulfadiazin uvrščena v kategorijo d antimikrobikov, zato ju je treba, če je le mogoče, uporabljati kot prvo linijo obrambe. Na drugi strani alternativne izbire za zdravljenje kolibaciloze pri kuncih vključujejo aminoglikozide (kategorija C), kinolone (kategorija B) in kolistin (kategorija A). Odbor CVMP je na podlagi tega ocenil, da se lahko predlagana indikacija sprejme kot utemeljena (še zlasti, ker se zlasti

nanaša na občutljivo *E. coli* in ker je v poglavju 4.5 „Posebni previdnostni ukrepi za uporabo“ navedeno, da sta bakteriološko vzorčenje in preskušanje občutljivosti za vrsto *E. coli* zlasti pomembna zaradi odpornosti) ter jo zato ohranitev možnosti za uporabo trimetoprim-sulfadiazina kot prve linije zdravljenja kolibaciloze na področjih/kmetijah s profilom *E. coli* dopušča.

Pri vrsti *S. aureus* je bilo ugotovljeno povečanje občutljivosti s 50 % leta 2010 na 72 % leta 2018. Vendar pa trditev o zdravljenju, ki jo je za vrsto *S. aureus* predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni bila ocenjena kot sprejemljiva, saj formulacija izdelka (izdelek, ki se zmeša s pitno vodo) omogoča samo trditev za zdravljenje in metafilakso v primeru farmskih živali, skladno s smernico odbora CVMP za dokaz učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo antimikrobičnih snovi (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Čeprav ni bilo na voljo podatkov, ki bi utemeljili učinkovitost zdravila pri predlaganih indikacijah, je odbor CVMP ocenil, da se v okviru napotitve na podlagi člena 34 lahko indikacija glede na uveljavljeno uporabo in odsotnost podatkov o tveganju, na primer novih farmakovigilancijskih informacij v zvezi z domnevnim pomanjkanjem pričakovane učinkovitosti, lahko ohrani. Uporaba trimetoprima in sulfadiazina za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo na omenjena antibiotika občutljive bakterije, je v Franciji dovoljena že desetletja, in da bi ohranili dostopnost zdravila Adjusol za zdravljenje pomembnih bolezni pri tej manj pomembni vrsti, je bilo zaključeno, da je indikacije za kunce, omejene na okužbe, ki jih povzročata vrsti *P. multocida* in *E. coli*, glede na podatke o občutljivosti mogoče sprejeti.

Kar zadeva karenci, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil študij izločanja ostankov zdravila Adjusol pri kuncih. Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom utemeljil predlagano karenci za meso in drobovino kuncev, je predstavil objave o izločanju ostankov sulfonamida in trimetoprima pri tej ciljni živalski vrsti.

Predstavljene informacije so bile ocenjene kot nezadostne za odločitev o ustrezni karenci pri kuncih. Kljub temu je bilo na podlagi istih pomislekov kot pri teletih zaključeno, da bo ohranitev trenutno odobrene karence 12 dni za meso in drobovino kuncev za zdravilo Adjusol pri dajanju v odmerku 25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kg telesne mase vsakih 12 ur od 4 do 7 zaporednih dni zagotovila zadostno varnost potrošnikov.

Piščanci

Predlagana indikacija je bila: „Zdravljenje in metafilaksa okužb dihal, ki jih povzroča vrsta *Pasteurella multocida*, infekciozne korice, ki jo povzroča *Avibacterium paragallinarum*, in okužb dihal, ki jih povzroča *Escherichia coli*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin. Zdravljenje artritisa ali septikemije, ki jo povzroča vrsta *Staphylococcus aureus*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin.“ Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom to podprl, je predložil podatke o farmakokinetiki kombinacije sulfadiazina in trimetoprima, farmakokinetično/farmakodinamično utemeljitev in bibliografski pregled ciljnih patogenov.

Skladno s farmakokinetično/farmakodinamično analizo, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (glejte splošni komentar zgoraj), priporočena odmerka za domače kokoši 25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kg telesne mase od 4 do 7 zaporednih dni omogočata učinkovanje proti ciljnim bakterijam z MIC manj kot ali enakim 1,8 µg/ml za sulfadiazin in 0,04 µg/ml za trimetoprim.

Za vrsto *E. coli* je bila izračunana presečna vrednost 1 µg/ml. Vrsta *E. coli* kaže razmeroma dobro nedavno stopnjo občutljivosti (80 %) na kombinacijo, ki je ostala skozi čas stabilna.

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

Za vrsto *Staphylococcus aureus* so terapevtsko učinkovitost sulfadiazin-trimetoprima z eksperimentalnim modelom inducirane artritisa pri brojlerjih proučevali Mosleh in sod. (2016)¹² in dokazali, da je stalna kombinacija, ki se 5 dni daje v malo manjšem odmerku, učinkovita za zdravljenje okužbe z vrsto *S. aureus*. Vrsta *S. aureus* je in ostaja zelo občutljiva za to kombinacijo tudi glede na podatke iz programa spremljanja Resapath. Vendar pa trditev o zdravljenju, ki jo je za vrsto *S. aureus* predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni bila ocenjena kot sprejemljiva, saj formulacija izdelka (izdelek, ki se zmeša s pitno vodo) omogoča samo trditev za zdravljenje in metafilakso v primeru farmskih živali, skladno s smernico odbora CVMP za dokaz učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo antimikrobičnih snovi (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

V podporo indikacije za *A. paragallinarum* je bila predložena samo ena bibliografska referenca iz ZDA (Crispo in sod., 2019)¹³, drugi podatki, vključno s podatki o občutljivosti iz programa spremljanja Resapath, pa niso bili predloženi. Te informacije so bile ocenjene kot nezadostne za sprejetje indikacije.

Glede vrste *Pasteurella multocida* je bila predložena klinična terenska študija Whita in sod., (1983)¹⁴, ki je bila vključena v prvotno dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vendar je bila ta študija ocenjena kot manj pomembna. Nobena od predloženih bibliografskih referenc ne podpira uporabe kombinacije sulfadiazina in trimetoprima v predlaganem odmerku pri domačih kokoših. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil nobenih podatkov o občutljivosti. Ti podatki so bili zato ocenjeni kot nezadostni, da bi podprli indikacijo.

Glede karence je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil lastno študijo ostankov pri brojlerjih, ki jo je opravil pred dokončno določitvijo MVO za trimetoprim skladno s smernicami OECD-GLP. Brojlerje so zdravili z zdravilom Adjusol tmp sulfa liquide s pitno vodo *ad libitum* 5 dni pri povprečnem dejanskem odmerku $43,9 \pm 12,0$ mg/kg/dan sulfadiazina in $8,6 \pm 2,3$ mg/kg/dan trimetoprima.

Število živali, ki so jih uporabili v študiji (35), in čas zbiranja vzorcev, sta bila ocenjena kot zadostna za oceno podatkov. Ocenjeno je bilo, da prejeti odmerek predstavlja običajno aplikacijo izdelka in se sklada z režimom odmerjanja v Grčiji in na Portugalskem.

Za sulfadiazin se lahko v primeru kože uporabi statistična metoda, kar da karenci 9 dni, vendar pa ni izpolnjeno merilo linearnosti. Za preostanek tkiv statistične metode ni mogoče uporabiti, saj si bile pri večini časov klanja ugotovljene koncentracije v različnih tkivih različnih proučevanih živali pod mejo kvantifikacije (LOQ). Zato je treba za izračun časa odtegnitve izbrati alternativno metodo. V tem primeru so 10. dne pod MVO za sulfadiazin vsi ostanki v vseh tkivih in je bilo ob dodatnem 20-odstotnem varnostnem razponu karenci 12 dni mogoče šteti za ustrezno.

Za trimetoprim vedenja ostankov trimetoprima ni mogoče poznati, saj je LOQ za trimetoprim enak kot MVO (50 µg/kg), zato karence ni bilo mogoče določiti.

Glavna omejitev je bila prepoznana v zvezi z informacijo o stabilnosti učinkovin pri zamrzovanju. Stabilnost trimetoprima v zamrznjenih tkivih ni navedena. Zdi se, da sulfadiazin v zamrznjenih ledvičnih tkivih ni stabilen (dejansko je preostala koncentracija še vedno pod LOQ tudi takoj po koncu zdravljenja). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil razlage za to ugotovitev. Izločanje sulfadiazina v ledvicah se zato šteje kot neznanka iz te študije. Prav tako niso bili predloženi podatki o

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.

uporabljenem času shranjevanja tkiv pri –20 °C. Zaradi teh omejitev ni bilo mogoče o predstavljeni študiji izločanja ostankov oblikovati nobenih zaključkov.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podporno dokumentacijo o izločanju ostankov sulfonamida in trimetoprima pri tej ciljni živalski vrsti. Ta dokumentacija je obsegala različne navedke o ostankih v povzetku poročila trimetoprima¹⁵ in bibliografske reference o ostankih sulfonamida in trimetoprima.

Posamezno so bile predstavljene informacije ocenjene kot nezadostne za odločitev o ustrezni karenci pri domači kokoših. Kljub temu je bilo ob pregledu skupnih podatkov, ki so bili predloženi v celoti, in upoštevanju okvira napotitve na podlagi člena 34 zaključeno, da bo ohranitev trenutno odobrene karence 12 dni za meso in drobovino domačih kokoši zdravilo Adjusol pri dajanju v odmerku 25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kg telesne mase od 4 do 7 zaporednih dni zagotovila zadostno varnost potrošnikov.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Ocena razmerja med tveganja in koristi se izvede v smislu člena 34 direktive 2001/82/ES z namenom uskladitve pogojev dovoljenja za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Adjusol tmp sulfa liquide in povezanih imen v Evropski uniji. Rezultat napotitve je popolna uskladitev informacij o zdravilu. To vrednotenje se osredotoča na vprašanja v zvezi z usklajevanjem, ki lahko spremenijo razmerje med koristmi in tveganjem.

Zdravilo Adjusol je raztopina za uporabo v pitni vodi/mleku, ki kot aktivni učinkovini vsebuje 83,35 mg/ml sulfadiazina in 16,65 mg/ml trimetoprima. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je indicirano za okužbe, ki jih povzročajo bakterije, občutljive za kombinacijo sulfadiazina in trimetoprima.

Ocena koristi

Na podlagi predloženih podatkov za zdravilo Adjusol je mogoče podpreti naslednje indikacije za zdravilo Adjusol in z njim povezana imena:

Teleta in jagnjeta pred začetkom prežvekovanja:

Zdravljenje in metafilaksa okužb dihal, ki jih povzroči vrsta *Pasteurella multocida* ali *Mannheimia haemolytica*, in okužb, ki jih povzroči vrsta *Escherichia coli*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin.

Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v skupini.

Prašiči:

Zdravljenje in metafilaksa okužb dihal, ki jih povzroča vrsta *Pasteurella multocida* ali *Actinobacillus pleuropneumoniae*, in okužb, ki jih povzroči vrsta *Streptococcus suis* ali *Escherichia coli*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin.

Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v skupini.

Kunci:

Zdravljenje in metafilaksa okužb dihal, ki jih povzroča vrsta *Pasteurella multocida*, in kolibaciloze, ki jo povzroči vrsta *Escherichia coli*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin.

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

Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v skupini.

Domače kokoši:

Zdravljenje in metafilaksa kolibaciloze, ki jo povzroča vrsta *Escherichia coli*, občutljiva za trimetoprim in sulfadiazin.

Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v jati.

Da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podprl te indikacije, je predložil kombinacijo podatkov o občutljivosti *in vitro*, farmakokinetičnih podatkov, farmakokinetičnega/farmakodinamičnega pristopa k modeliranju in utemeljitev iz znanstvene literature, vključno s podatki o učinkovitosti pri predlagani stalni kombinaciji ali drugih kombinacijah trimetoprima in sulfonamida.

Odobreni režim odmerjanja je bil utemeljen za vsako od ciljnih bakterijskih vrst s kombinacijo farmakokinetičnega/farmakodinamičnega pristopa, posodobljenih MIC, če so bile na voljo, in navedenih podatkov o učinkovitosti iz literature, ki podpirajo predloženi režim odmerjanja.

Ocena tveganja

Ker se priporočeni režimi odmerjanja niso povečali in ni bilo razširitve indikacij glede na že odobrene, se pri ocenjevanju varnosti pri ciljnih živalskih vrstah, tveganja za okolje in varnosti uporabnikov niso pojavila nova vprašanja.

Usklajena opozorila in previdnostni ukrepi, predlagani v informacijah o zdravilu, so se šteli za primerne za zagotovitev varnosti zdravila za ciljne živali in uporabnike. V povzetek informacij o zdravilu je bila dodana informacija o obstojnosti trimetoprima v tleh.

Predložena je bila ena študija izločanja izostankov pri domačih kokoših, ki pa ni bila prepričljiva v smislu podatkov o zanesljivosti in validaciji ter posledično izida. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil tudi številne bibliografske reference, da bi predlagane karence utemeljil za vse ciljne živalske vrste. Na podlagi ocene vseh razpoložljivih informacij je bilo ocenjeno, da je ohranitev trenutno določenih karenc varna za potrošnika pri vseh ciljnih živalskih vrstah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil informacije o trenutnem stanju glede odpornosti proti kombinaciji trimetoprima/sulfonamidov. V informacije o zdravilu so bili vključeni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih, da bi se upoštevala trenutna priporočila o preudarni in racionalni uporabi protimikrobnih zdravil. Informacije o farmakodinamičnih lastnostih so bile dopolnjene z ugotovljenimi odstotki občutljivosti *E. coli* pri posameznih ciljnih živalskih vrstah.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Usklajene informacije o zdravilu Adjusol vsebujejo potrebne informacije za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravila.

Zdravilo Adjusol vključuje opozorila o previdni uporabi protimikrobnih snovi v skladu s smernico odbora CVMP za protimikrobne snovi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Uporabnikom se svetuje, naj med ravnanjem z zdravilom upoštevajo ustrezne previdnostne ukrepe, da se izognejo izpostavljenosti.

Za zagotovitev varnosti potrošnikov so bile karence pregledane po oceni razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov.

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

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Zdravilo Adjusol je bilo sprejeto za indikacije pri teletih in jagnjetih pred začetkom prežvekovanja, prašičih, kuncih in domačih kokoših, kot je navedeno zgoraj. Odpornost pri teh ciljnih patogenih velja za ugodno.

Dokazov o resnih neželenih učinkih je malo, razen uporabe pri živalih s hudo boleznijo jeter ali ledvic, oligurijo ali anurijo.

Tveganja za uporabnike so bila ocenjena kot majhna, informacije o zdravilu pa vsebujejo ustrezne informacije za zagotavljanje varnosti uporabnikov.

Določene so bile zadovoljive karence, ki zagotavljajo varnost potrošnikov.

Po proučitvi razlogov za napotitev in podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor CVMP ugotovil, da je razmerje med koristmi in tveganjem zdravila še naprej pozitivno ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu.

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je presodil, da je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in preučil vse predložene podatke;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravilo

Adjusol tmp sulfa liquide in povezana imena, navedena v Prilogi I, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

(Izmišljeno ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml raztopina za uporabo v vodi za pitje/mleku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina(e):

Sulfadiazin 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za uporabo v pitni vodi/mleku.

Raztopina, svetlo rumena, rahlo viskozna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Sesna teleta, sesna jagnjeta, prašiči, kunci in piščanci

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Sesna teleta in jagnjeta

Zdravljenje in metafilaksa respiratornih infekcij, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* ali *Mannheimia haemolytica* in infekcije, ki jih povzroča *Escherichia coli*, ki so občutljive na trimetoprim in sulfadiazin.

Prisotnost bolezni v skupini živali mora biti dokazana pred uporabo tega zdravila.

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa respiratornih infekcij, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* ali *Actinobacillus pleuropneumoniae* in infekcije, ki jih povzročata *Streptococcus suis* ali *Escherichia coli*, ki so občutljive na trimetoprim in sulfadiazin.

Prisotnost bolezni v skupini živali mora biti dokazana pred uporabo tega zdravila.

Kunci

Zdravljenje in metafilaksa respiratornih infekcij, ki jih povzroča *Pasteurella multocida* in kolibaciloze, ki jih povzroča *Escherichia coli*, ki so občutljive na trimetoprim in sulfadiazin.

Prisotnost bolezni v skupini živali mora biti dokazana pred uporabo tega zdravila.

Piščanci

Zdravljenje in metafilaksa kolibaciloze, ki jo povzroča na trimetoprim in sulfadiazin občutljiva *Escherichia coli*.

Prisotnost bolezni v skupini živali mora biti dokazana pred uporabo tega zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovini ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih s hudim obolenjem jeter ali ledvic ter v primeru pojava oligurije ali anurije.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Živali s hudimi obolenji lahko imajo zmanjšan apetit in konzumacijo vode. Če je potrebno, koncentracijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini v vodi za pitje prilagodite, da zagotovite zaužitje priporočenega odmerka.

Prašiči, sesna teleta, sesna jagnjeta in kunci: zaužitje zdravila s strani živali se lahko spremeni zaradi bolezni. Kadar živali ne zaužijejo dovolj vode, je potrebno parenteralno zdravljenje s primernim zdravilom, ki ga predpiše veterinar.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Zaradi verjetne spremenljivosti (čas, geografska lega) občutljivosti bakterij na potencirane sulfonamide se lahko pojav rezistence bakterij razlikuje od države do države in celo od farme do farme, zato je bakteriološko vzorčenje in testiranje občutljivosti priporočeno. Še posebej pomembno je to pri *E.coli* infekcijah, kjer je opažen visok odstotek pojava rezistence (glejte poglavje 5.1).

Uporaba proizvoda naj temelji na testu občutljivosti bakterij izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalnih (regionalnih, nivoju farme) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij.

Uporaba proizvoda, ki odstopa od danih navodil v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC) lahko poveča prevalenco rezistentnih bakterij na sulfadiazin in trimetoprim ter lahko zmanjša učinkovitost kombinacije trimetoprima z drugimi sulfonamidi zaradi možnega pojava navzkrižne rezistence.

Pri uporabi tega proizvoda je potrebno upoštevati uradne nacionalne in regionalne proti mikrobne smernice.

Da se izognete poslabšanju stanja ledvic zaradi kristalurije med zdravljenjem, zagotovite, da žival prejme zadostno količino vode.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Ta proizvod vsebuje sulfidiazin, trimetoprim in makrogol, ki lahko pri posameznih ljudeh povzročijo alergično reakcijo. Preobčutljivost na sulfonamide lahko vodi do navzkrižne reakcije z drugimi antibiotiki. Alergične reakcije na te snovi so lahko občasno resne.

Osebe z znano preobčutljivostjo na sulfonamide, trimetoprim ali makrogol naj se izogibajo stiku z zdravilom.

To zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko draži kožo ali oči. Med pripravo in dajanjem medicirane vode za pitje, se stiku s kožo in očmi izogibajte. Pri ravnanju z zdravilom nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz vodoodpornih rokavic in zaščitnih očal. V primeru nenamernega stika z očmi ali s kožo, izperite izpostavljeno površino z veliko vode, če pa se pojavi srbenje kože, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi umijte roke.

To zdravilo je ahko nevarno, če ga zaužijete. V primeru nenamernega zaužitja, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

4.6. Neželeni učinki (pogostost in resnost)

V zelo redkih primerih je bilo opaženo zmanjšano pitje vode pri piščancih. Preobčutljivostne reakcije so opisane v literaturi.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7. Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

V laboratorijskih študijah na podganah in kuncih so se pokazali znaki teratogeni in fetotoksični učinki. Ne uporabite v obdobju brejosti in laktacije ali nesnosti.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ne uporabite istočasno s kokcidostatiki ali zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje sulfonamide.

Ne povezujte s PABA (para-aminobenzojska kislina).

Sulfonamidi potencirajo delovanje antikoagulantov.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Pot uporabe:

Peroralna uporaba v vodi za pitje/mlečnem nadomestku.

Odmerjanje:

Sesna teleta in jagnjeta

12,5 mg sulfadiazina in 2,5 mg trimetoprima na kilogram telesne mase (kar ustreza 1,5 ml raztopine na 10 kg telesne mase), vsakih 12 ur, 4 do 7 zaporednih dni. Zmešajte z mlečnim nadomestkom (ko dodajate vodo).

Prašiči in kunci

25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kilogram žive teže na dan (kar ustreza 3 ml raztopine na 10 kg žive teže na dan v zaporedju), 4 do 7 zaporednih dni. Zmešajte v vodi za pitje.

Piščanci

25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kilogram žive teže na dan (kar ustreza 0,3 ml raztopine na 1 kg žive teže na dan v zaporedju), 4 do 7 zaporednih dni. Zmešajte v vodi za pitje.

Navodila za pripravo raztopine:

Da zagotovite pravilno odmerjanje in se izognete prenizkemu odmerjanju, najprej čim bolj natančno določite telesno maso. Pitje medicirane vode je odvisno od fizioloških in kliničnih pogojev živali. Da zagotovite pravilen odmerek, prilagodite koncentracijo sulfadiazina in trimetoprima glede na situacijo.

Pravilen odmerek zdravila, ki bo uporabljen, se določi glede na formulo:

$$\frac{\text{Odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)} \times \text{Povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{Povprečna dnevna konzumacija vode (litri) na živali na dan}} = \text{mg zdravila na liter pitne vode/mleka}$$

Medicirana pitna voda naj bo edini vir pitne vode v obdobju zdravljenja.

Vso medicirano pitno vodo, ki ni bila zaužita v 24 urah, zavržite.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)

Prekomerno odmerjanje sulfonamidov povzroči ledvično insuficienco. V tem primeru je potrebno z dajanjem zdravila prenehati.

4.11 Karenca

Teleta:

Meso in organi: 12 dni.

Jagnjeta:

Meso in organi: 12 dni.

Prašiči:

Meso in organi: 12 dni.

Kunci:

Meso in organi: 12 dni.

Piščanci:

Meso in organi: 12 dni.

Jajca: Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: proti vnetna zdravila za sistemsko zdravljenje.

Oznaka ATC vet: QJ01EW10.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Trimetoprim in sulfadiazin imata širok spekter delovanja na gram pozitivne in gram negativne bakterije, vključno s *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* in *E. coli* in vitro. Sulfonamidi blokirajo pretvorbo para-aminobenzojske kisline v dihidrofolno kislino. Njihov učinek je bakteriostatičen.

Trimetoprim zavira reduktazo dihidrofolne kisline, ki pretvarja dihidrofolno v tetrahidrofolno kislino.

Učinek trimetoprima v kombinaciji s sulfonamidi je baktericiden. Sulfonamidi in trimetoprim tako povzročijo zaporedno blokado dveh encimov, ki igrata pomembno vlogo v presnovi bakterij. Njihov učinek je sinergijski in časovno odvisen.

Odpornost bakterij na trimetoprim in na sulfonamide se lahko razvije s 5 glavnimi mehanizmi: (1) spremembe v prepustnosti pregrade in / ali odtočne črpalke, (2) naravno neobčutljivi ciljni encimi, (3) spremembe ciljnih encimov, (4) mutacijske ali rekombinacijske spremembe v ciljnih encimih in (5) pridobljena odpornost zaradi na zdravila odpornih ciljnih encimov.

Povzetek razpoložljivih podatkov o občutljivosti E. coli iz Vetpath IV (leti 2015 in 2016) in iz poročila programa Resapath za leto 2019 je predstavljen spodaj.

Predstavljeni podatki o občutljivosti so pokazali visoko stopnjo odpornosti med E. coli, izoliranimi iz prašičev (39% je bilo po podatkih VetPath IV razvrščenih kot občutljivih - n = 333 - in 51% v podatkih Resapath - n = 1834).

Za teleta je bila v podatkih VetPath IV (n = 230) prikazana občutljivost 70%, medtem ko je bil v programu Resapath za sesna teleta (n = 4148) in jagnjeta (n = 334) odstotek občutljivosti 60% oziroma 61%. To opažanje je bilo že razloženo z obstojem odporne populacije, ki jo poudarja bimodalna porazdelitev.

Glede na podatke iz programa Resapath je bil za E. coli, izolirane iz kuncev, odstotek občutljivosti le 34% (n = 227).

Za piščance in purane so podatki, pridobljeni iz programa VetPath IV (n = 65), pokazali občutljivost E. coli na 83%.

5.2 Farmakokinetični podatki

Farmakokinetične lastnosti sulfadiazina in trimetoprima so odvisne od vrste. Z neprekinjenim dajanjem v pitno vodo dosežemo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v približno 2 dneh.

Na splošno ima sulfadiazin skoraj popolno in hitro peroralno absorpcijo z zelo obstojnimi plazemskimi vrednostmi in peroralno biološko razpoložljivostjo med 80 in 90%, razen pri kuncih (29%). Njihova vezava na plazemske beljakovine se giblje med 28 in 80%, odvisno od vrste (28% pri prašičih, 49% pri teletih, 80% pri piščancih). Predstavlja široko distribucijo v večino tkiv in organov pri vseh vrstah. Sulfadiazin se presnavlja v jetrih in se večinoma izloča z urinom.

Trimetoprim se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira, pri čemer je peroralna biološka razpoložljivost med 80 in 90%. Približno 30% do 60% trimetoprima je vezanega na beljakovine v plazmi, v odstotkih, ki se razlikujejo glede na vrsto (49% prašiči, 57% teleta, 77% piščanci) in predstavlja široko distribucijo v večini tkiv in organov pri vseh vrstah. Koncentracije v tkivih, zlasti v pljučih, jetrih in ledvicah, so pogosto višje od ustreznih koncentracij v plazmi. Trimetoprim se verjetno presnavlja v jetrih in se večinoma izloči z urinom. Hitrost izločanja trimetoprima je na splošno hitrejša kot pri sulfadiazinu pri vseh vrstah.

Okoljski podatki

Trimetoprim je obstojen v tleh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Makrogol 200,
Hidroksid, natrijev (za uravnavanje pH)
Voda, prečiščena

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: > 2 leti.
Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.
Rok uporabnosti po razredčenju v pitni vodi v skladu z navodili: 24 ur.
Rok uporabnosti po razredčenju v mleku v skladu z navodili: 2 uri.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte na suhem mestu.
Zaščitite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polietilenske vialo ali vsebniki zaprti s plastičnim pokrovom z navojem.

Velikost pakiranja:

Kartonska škatla vsebuje eno vialo s po 100ml, 250 ml, 500 ml ali 1 l.

Vsebnik po 2 l, 5 l, 10 l.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.>

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolniti na nacionalni ravni.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolniti na nacionalni ravni.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolniti na nacionalni ravni.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

Kartonska škatla in viala s po 100 ml, 250 ml, 500 ml ali 1 l

Vsebnik s po 2 l, 5 l, 10 l

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml raztopina za uporabo v vodi za pitje/mleku

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

Vsak ml vsebuje:

83,35 mg sulfadiazina

16,65 mg trimetoprima

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za uporabo v pitni vodi/mleku.

4. VELIKOST PAKIRANJA

100 ml

250 ml

500 ml

1 l

2 l

5 l

10 l

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Sesna teleta, sesna jagnjeta, prašiči, kunci in piščanci.

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Teleta:

Meso in organi: 12 dni.

Jagnjeta:

Meso in organi: 12 dni.

Prašiči:

Meso in organi: 12 dni.

Kunci:

Meso in organi: 12 dni.

Piščanci:

Meso in organi: 12 dni.

Jajca: Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

Odrpito zdravilo uporabite takoj.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte na suhem mestu.

Zaščitite pred svetlobo.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM "

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francija

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolniti na nacionalni ravni.

17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO:

<Izmišljeno ime> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml raztopina za uporabo v vodi za pitje/mleku

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec odgovoren za sproščanje serij:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Francija

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml raztopina za uporabo v vodi za pitje/mleku

sulfadiazin

trimetoprim

3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina(e):

Sulfadiazin 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Raztopina, svetlo rumena, rahlo viskozna.

4. INDIKACIJA(E)

Sesna teleta in jagnjeta

Zdravljenje in metafilaksa respiratornih infekcij, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* ali *Mannheimia haemolytica* in infekcije, ki jih povzroča *Escherichia coli*, ki so občutljive na trimetoprim in sulfadiazin.

Prisotnost bolezni v skupini živali mora biti dokazana pred uporabo tega zdravila.

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa respiratornih infekcij, ki jih povzročata *Pasteurella multocida* ali *Actynobacillus pleuropneumoniae* in infekcije, ki jih povzročata *Streptococcus suis* ali *Escherichia coli*, ki so občutljive na trimetoprim in sulfadiazin.

Prisotnost bolezni v skupini živali mora biti dokazana pred uporabo tega zdravila.

Kunci

Zdravljenje in metafilaksa respiratornih infekcij, ki jih povzroča *Pasteurella multocida* in kolibaciloze, ki jih povzroča *Escherichia coli*, ki so občutljive na trimetoprim in sulfadiazin.

Prisotnost bolezni v skupini živali mora biti dokazana pred uporabo tega zdravila.

Piščanci

Zdravljenje in metafilaksa kolibaciloze, ki jo povzroča na trimetoprim in sulfadiazin občutljiva *Escherichia coli*.

Prisotnost bolezni v skupini živali mora biti dokazana pred uporabo tega zdravila.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovini ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih s hudim obolenjem jeter ali ledvic ter v primeru pojava oligurije ali anurije.

6. NEŽELENI UČINKI

V zelo redkih primerih je bilo opaženo zmanjšano pitje vode pri piščancih.

Preobčutljivostne reakcije so opisane v literaturi.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo ali mislite, da zdravilo ni delovalo,, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Sesna teleta, sesna jagnjeta, prašiči, kunci in piščanci

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Pot uporabe:

Peroralna uporaba v vodi za pitje/mlečnem nadomestku.

Odmerjanje:

Sesna teleta in jagnjeta

12,5 mg sulfadiazina in 2,5 mg trimetoprima na kilogram telesne mase (kar ustreza 1,5 ml raztopine na 10 kg telesne mase), vsakih 12 ur, 4 do 7 zaporednih dni. Zmešajte z mlečnim nadomestkom (ko dodajate vodo).

Prašiči in kunci

25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kilogram žive teže na dan (kar ustreza 3 ml raztopine na 10 kg žive teže na dan v zaporedju), 4 do 7 zaporednih dni. Zmešajte v vodi za pitje.

Piščanci

25 mg sulfadiazina in 5 mg trimetoprima na kilogram žive teže na dan (kar ustreza 0,3 ml raztopine na 1 kg žive teže na dan v zaporedju), 4 do 7 zaporednih dni. Zmešajte v vodi za pitje.

Navodila za pripravo raztopine:

Da zagotovite pravilno odmerjanje in se izognete prenizkemu odmerjanju, najprej čim bolj natančno določite telesno maso. Pitje medicirane vode je odvisno od fizioloških in kliničnih pogojev živali. Da zagotovite pravilen odmerek, prilagodite koncentracijo sulfadiazina in trimetoprima glede na situacijo.

Pravilen odmerek zdravila, ki bo uporabljen, se določi glede na formulo:

$$\frac{\text{Odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)} \times \text{Povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{Povprečna dnevna konzumacija vode (litri) na živali na dan}} = \text{mg zdravila na liter pitne vode/mleka}$$

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Medicirana pitna voda naj bo edini vir pitne vode v obdobju zdravljenja. Vso medicirano pitno vodo, ki ni bila zaužita v 24 urah, zavržite.

10. KARENCA

Teleta

Meso in organi: 12 dni.

Jagnjeta

Meso in organi: 12 dni.

Prašiči

Meso in organi: 12 dni.

Kunci

Meso in organi: 12 dni.

Piščanci

Meso in organi: 12 dni.

Jajca: Ni za uporabo pri pticah, ki proizvajajo ali so namenjene proizvodnji jajc za prehrano ljudi.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte na suhem mestu.

Zaščitite pred svetlobo.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini za EXP. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: uporabite takoj.

Rok uporabnosti po razredčenju v pitni vodi v skladu z navodili: 24 ur.

Rok uporabnosti po razredčenju v mleku v skladu z navodili: 2 uri.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Živali s hudimi obolenji lahko imajo zmanjšan apetit in konzumacijo vode. Če je potrebno, koncentracijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini v vodi za pitje prilagodite, da zagotovite zaužitje priporočenega odmerka.

Prašiči, sesna teleta, sesna jagnjeta in kunci: zaužitje zdravila s strani živali se lahko spremeni zaradi bolezni. Kadar živali ne zaužijejo dovolj vode, je potrebno parenteralno zdravljenje s primernim zdravilom, ki ga predpiše veterinar.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Zaradi verjetne spremenljivosti (čas, geografska lega) občutljivosti bakterij na potencirane sulfonamide se lahko pojav rezistence bakterij razlikuje od države do države in celo od farme do farme, zato je bakteriološko vzorčenje in testiranje občutljivosti priporočeno. Še posebej pomembno je to pri *E.coli* infekcijah, kjer je opazen visok odstotek pojava rezistence (glejte poglavje 5.1).

Uporaba proizvoda naj temelji na testu občutljivosti bakterij izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalnih (regionalnih, nivoju farme) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij.

Uporaba proizvoda, ki odstopa od danih navodil v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC) lahko poveča prevalenco rezistentnih bakterij na sulfadiazin in trimetoprim ter lahko zmanjša učinkovitost kombinacije trimetoprima z drugimi sulfonamidi zaradi možnega pojava navzkrižne rezistence.

Pri uporabi tega proizvoda je potrebno upoštevati uradne nacionalne in regionalne proti mikrobne smernice.

Da se izognete poslabšanju stanja ledvic zaradi kristalurije med zdravljenjem, zagotovite, da žival prejme zadostno količino vode.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Ta proizvod vsebuje sulfidiazin, trimetoprim in makrogol, ki lahko pri posameznih ljudeh povzročijo alergično reakcijo. Preobčutljivost na sulfonamide lahko vodi do navzkrižne reakcije z drugimi antibiotiki. Alergične reakcije na te snovi so lahko občasno resne.

Osebe z znano preobčutljivostjo na sulfonamide, trimetoprim ali makrogol naj se izogibajo stiku z zdravilom.

To zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko draži kožo ali oči. Med pripravo in dajanjem medicirane vode za pitje, se stiku s kožo in očmi izogibajte. Pri ravnanju z zdravilom nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz vodoodpornih rokavic in zaščitnih očal. V primeru nenamernega stika z očmi ali s kožo, izperite izpostavljeno površino z veliko vode, če pa se pojavi srbenje kože, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi umijte roke.

To zdravilo je lahko nevarno, če ga zaužijete. V primeru nenamernega zaužitja, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Brežost, laktacija ali nesnost:

V laboratorijskih študijah na podganah in kuncih so se pokazali znaki teratogeni in fetotoksični učinki.

Ne uporabite v obdobju brežosti in laktacije ali nesnosti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Ne uporabite istočasno s kokcidiostatiki ali zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje sulfonamide.

Ne povezujte s PABA (para-aminobenzojska kislina).

Sulfonamidi potencirajo delovanje antikoagulantov.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Prekomerno odmerjanje sulfonamidov povzroči ledvično insuficienco. V tem primeru je potrebno z dajanjem zdravila prenehati.

Inkompatibilnosti:

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

<DD/MM/YYYY>

Izpolniti na nacionalni ravni.

15. DRUGE INFORMACIJE

Velikost pakiranja:

Kartonska škatla vsebuje eno vialo s po 100ml, 250 ml, 500 ml ali 1 l.

Vsebnik po 2 l, 5 l, 10 l.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.