

Bilaga I

Förteckning över det veterinärmedicinska läkemedlets namn, läkemedelsformer, styrkor, djurslag, administreringsvägar och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Frankrike	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oral lösning	Nötkreatur (kalvar), får (lamm), svin, kaniner, fjäderfä (kycklingar, kalkoner, ankor)	Oral användning
Grekland	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100 ml	Trimetoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oral lösning	Slaktkycklingar	Oral användning
Luxemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oral lösning	Nötkreatur (kalvar), får (lamm), svin, kaniner, fjäderfä (kycklingar, kalkoner, ankor)	Oral användning
Portugal	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDO, solução oral para administração na água de bebida para frangos de carne	Trimetoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oral lösning	Slaktkycklingar	Oral användning

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Adjusol tmp sulfa liquide och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Adjusol tmp sulfa liquide och associerade namn (nedan kallad Adjusol) är en lösning för användning i dricksvatten/mjölk som innehåller 83,35 mg/ml sulfadiazin och 16,65 mg/ml trimetoprim som aktiva substanser. Detta veterinärmedicinska läkemedel är avsett för infektioner orsakade av bakterier som är känsliga för kombinationen sulfadiazin-trimetoprim.

Den 8 juli 2019 skickade Europeiska kommissionen en hänskjutningsanmälan till CVMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG, för Adjusol tmp sulfa liquide och associerade namn. Europeiska kommissionen hänsköt ärendet på grund av avvikande nationella beslut inom EU:s medlemsstater som resulterade i avvikelser i produktinformationen för Adjusol tmp sulfa liquide och associerade namn.

De områden som främst behöver harmoniseras i den befintliga produktinformationen avser målarter, indikationer och dosering.

2. Diskussion om tillgängliga data

Till stöd för de föreslagna indikationerna hos målarterna (se nedan) lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in en kombination av *in vitro*-känslighetsdata, farmakokinetiska data, en farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) modellstrategi samt motiveringar från den vetenskapliga litteraturen, inbegripet effektdata med den föreslagna fasta kombinationen eller med andra kombinationer av trimetoprim och en sulfonamid.

En litteraturgranskning lämnades in för att fastställa de relevanta bakterier som ska behandlas med kombinationen för varje djurart, men denna ansågs otillräcklig för att stödja någon indikation.

I underlaget till Adjusol och den vetenskapliga litteraturen finns det endast sparsamma kliniska uppgifter om effekten av kombinationen. Studierna var vanligtvis gamla, hade små urval eller så användes andra doser än de föreslagna eller andra underkategorier av djur. Administreringsvägen var dessutom inte alltid via dricksvatten. I vissa studier användes andra sulfonamider än sulfadiazin. CVMP ansåg därför att den tillhandahållna litteraturen inte var avgörande, utan snarare hade en understödjande roll för de föreslagna indikationerna.

I frånvaro av robusta kliniska uppgifter lade innehavaren av godkännande för försäljning fram en PK/PD-modell för att motivera indikationerna och doseringsföreskrifterna för samtliga målarter.

Flera bibliografiska referenser tillhandahölls och sammanfattades av innehavaren av godkännande för försäljning för att beskriva föreningarnas kinetiska beteende hos alla måldjurar. Granskningen är omfattande och fullständig samt väl genomförd i informationen till produktresumén i avsnitt 5.2 "Farmakokinetiska uppgifter".

Det är väl beskrivet i den vetenskapliga litteraturen att sulfonamider och trimetoprim är bakteriostatiska medel vid användning av varje substans för sig, men att de har en baktericid verkan när de används i kombination. Dessa föreningar har en synergisk effekt mot känsliga bakterier.

Det klassiska mönstret av antimikrobiell aktivitet för klassificeringen av sulfonamider och trimetoprim är tidsberoende effekt (koncentrationsoberoende avdödning), för vilken $T > MIC$ (minsta inhiberande koncentration) anses vara det lämpliga PK/PD-indexet (plasmakoncentrationen under behandlingens

förlopp bör inte sjunka under en viss effektiv plasmakoncentration). Innehavaren av godkännande för försäljning utförde ingen bedömning av denna metod och valde i stället AUC/MIC som PK/PD-index. Det har påvisats av Toutain *et al.* (2019)¹ med hjälp av en halvmekanisk *in silico*-modell att AUC/MIC är det lämpligaste indexet när den terminala halveringstiden är relativt lång jämfört med doseringsintervallet. Samtidigt som CVMP fann att denna metod kunde godtas, ansågs det även viktigt att validera AUC/MIC som ett index av effekt för att säkerställa att risken att främja antimikrobiell resistens inte ökar när $T > MIC$ är ett relevant mått. Vidare har det fastställts väl att de tre PK/PD-indexen ($T > MIC$; AUC/MIC och C_{max}/MIC) uppvisar en viss kolinjäritet (Greko *et al.*, 2003)². Av dessa skäl skulle CVMP ha funnit det fördelaktigt med en PK/PD-analys baserad på både $T > MIC$ och AUC/MIC.

Vad gäller den metod som valdes av innehavaren av godkännande för försäljning uppskattades det att brytpunktsvärdet för PK/PD-indexet (AUC/MIC) uppnådde en baktericid verkan vid längre än 25 timmar, baserat på publikationen av Cheng *et al.*, (2009)³. Värdet erhöles i en särskild population av människor (thailändska individer), på basis av egna tidsberoende avdödningsstudier (utförda med isolat av *Burkholderia pseudomallei*) och erkändes därför inte av CVMP som ett universellt värde. Medan det vanligtvis godtas att den troliga baktericida effekten uppnås vid värden på cirka 100, godtog dock CVMP inom ramen för denna hänskjutning enligt artikel 34 det PD-målvärde som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning.

Dessutom utförde innehavaren av godkännande för försäljning ett antal extrapoleringar i PK/PD-modellen, t.ex. vad gäller ett linjärt PK-beteende, en låg variation av koncentrationerna och likhet i läkemedelsformer. Inom ramen för denna hänskjutning enligt artikel 34, och med beaktande av att denna antimikrobiella kombination har använts i flera årtionden samt att det finns få bibliografiska referenser som använder dricksvatten och att jämförelser är svåra att göra, kunde CVMP i allmänhet godta dessa extrapoleringar.

När ovanstående beaktas noterade CVMP att den numeriska metodens struktur (med en direkt extrapolering av AUC när de data som skulle jämföras erhöles med en annan dos) samt formeln kunde godtas. De numeriska beräkningarna ansågs vara korrekta och därför kunde de värden som översteg MIC och som bestämdes av innehavaren av godkännande för försäljning godtas.

Det bör noteras att ett MIC-värde erhöles för varje aktiv substans; för jämförelse med MIC-värdena kan därför endast ett värde (gränsvärdet) användas (värdet för kombinationen). Av denna anledning, och med beaktande av den ovan nämnda synergieffekten, var värdet för sulfonamid det begränsande MIC-värde som användes för att fastställa den prediktiva effekten.

Kalvar, ej idisslande

Den föreslagna indikationen var följande: "Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner till följd av *Pasteurella multocida* eller *Mannheimia haemolytica*, och akut enterit till följd av *Salmonella* spp., samt akut enterit och artrit till följd av *Escherichia coli* eller septikemi genom samma bakteriearter som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin." Till stöd för detta lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in data om farmakokinetiken för kombinationer av sulfadiazin-trimetoprim, en PK/PD-motivering och en bibliografisk granskning för målpatogenerna.

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.

Inga kliniska uppgifter lämnades in till stöd för kombinationens effekt mot dessa patogener i klinisk praxis. En bibliografisk granskning tillhandahölls, men på grund av skillnaderna i aktiva substanser, doser och/eller administreringsväg, ansågs denna sammanfattning vara av begränsat värde.

En referens tillhandahölls av Roussel *et al.* (1991)⁴. I denna granskningsartikel beskrevs en studie av White *et al.* (1981)⁵, i vilken experimentellt inducerad salmonellos hos kalvar behandlades med trimetoprim (4 mg/kg) och sulfadiazin (20 mg/kg), administrerat antingen intramuskulärt eller intravenöst. Denna behandling skiljer sig dock från Adjusol i fråga om sammansättning, administreringsväg och dos.

Känslighetsdata som utvunnits från övervakningsprogrammen Vetpath IV (2015 och 2016), från Resapath (2015–2018) och litteraturen (från 1997 och 2009–2012) överensstämmer med varandra. För *E. coli*, *Salmonella enterica* icke-artförgrenad och *S. enterica* Typhimurium (n = 5) rapporterades en känslighet på 70 procent, 92 procent respektive 100 procent. För *M. haemolytica* och *P. multocida* beräknades dessutom en MIC₉₀ på 0,5 respektive 0,25 µg/ml.

Enligt den teoretiska PK/PD-analys som utfördes av innehavaren av godkännande för försäljning (se allmän kommentar ovan), innebär de rekommenderade doserna för kalvar på 12,5 mg sulfadiazin och 2,5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt var tolfte timme under 4–7 dagar i följd, att målbakterier kan behandlas som uppvisar en MIC under 4,9 µg/ml för sulfadiazin. Inga data tillhandahölls för trimetoprim. Baserat på de tillgängliga uppgifterna beräknades begränsningsvärden på 0,25, 0,5, 0,25 och 1 µg/ml för *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* respektive *E. coli*.

Vad gäller *Salmonella* ansågs det dock att denna indikation och dos som inte har motiverats vetenskapligt för en sammansättning av trimetoprim-sulfadiazin i dricksvatten/mjolk för *Salmonella*-infektioner hos kalvar kan leda till behandlingssvikt och latent bärare som utgör ytterligare en risk för djurhälsan och folkhälsan. Behandling och metafylax är tveksamma för *Salmonella* spp.-infektioner hos djur som används som livsmedel. Användningen av antimikrobiella medel för behandling av klinisk salmonellos är kontroversiell, och detta främst av två anledningar. För det första är behandlingen bara potentiellt användbar i de tidiga infektionsstadierna, och med ett antimikrobiellt medel med PK/PD-kännetecken som kan vara verksamma. För det andra medför antimikrobiell behandling en risk/risker att djur induceras med "bärr"-status samt att resistent *Salmonella* främjas. Liknande slutsatser har dragits för antibiotikabehandling av icke-tyfoid *Salmonella* hos människa, där flera placebokontrollerade studier låg till grund för slutsatsen att antibiotikabehandling innebar att passagen av samma *Salmonella*-serovar en månad efter behandlingen var nästan dubbelt så sannolik (RR 1,96, 95-procentigt KI 1,29 till 2,98; 112 deltagare, tre prövningar), vilket var statistiskt signifikant⁶. Dessutom är djur som icke-kliniska bärare av *Salmonella* som inträder i livsmedelskedjan en stor fara för folkhälsan. Som noterades i CVMP/CHMP:s råd om "Categorisation of antibiotics" (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, framgår det vidare av aktuella belegg att oral antibiotikabehandling i allmänhet orsakar mer antimikrobiell resistens än behandling med injicerbara antibiotika (Zhang *et al.*, 2013⁸ och Zhou *et al.*, 2020⁹).

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.

Dessutom är resistensen för trimetoprim och sulfadiazin väl beskriven hos *Salmonella* spp. (t.ex. *sul1*-, *sul2*-, *dhfr1*-gener) som kan förekomma på mobila genetiska element, samt multiresistenta integroner (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Därför fann CVMP att indikationen för *Salmonella* spp. inte kunde motiveras.

Vad gäller karenstiden lämnade inte innehavaren av godkännande för försäljning in några studier om restmängdseliminering hos kalvar med produkten Adjusol. För att motivera den föreslagna karenstiden för kött och slaktbiprodukter från kalvar lade innehavaren av godkännande för försäljning fram publikationer om elimineringen av rests substanser av sulfonamid och trimetoprim hos denna målart.

Den framlagda informationen ansågs otillräcklig för att fastställa en lämplig karenstid för kalvar. Det bör dock noteras att kalvar bara godkännts som målart i Frankrike och Luxemburg med en karenstid på 12 dagar för kött och slaktbiprodukter från kalvar, varför inga avvikande beslut har tagits.

Med tanke på ramen för hänskjutningsförfarandena enligt artikel 34, och med beaktande av att det aldrig funnits en rapport till innehavaren av godkännande för försäljning om Adjusol med misstanke om en MRL-överträdelse, samt för att behålla en konstant tillgång till veterinärmedicinska läkemedel, drogs slutsatsen att den för närvarande godkända karenstiden på 12 dagar för kött och slaktbiprodukter från kalvar för Adjusol vid administrering vid dosen 12,5 mg sulfadiazin och 2,5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt var tolfte timme under 4–7 dagar i följd skulle garantera en tillräcklig konsumentssäkerhet.

Lamm, ej idisslande

Inga data tillhandahölls till stöd för någon indikation hos lamm. Inom ramen för en hänskjutning enligt artikel 34 kan en indikation dock upprätthållas på grundval av väletablerad användning i kombination med bristande belegg för risk, såsom ny säkerhetsövervakningsinformation avseende misstänkt brist på förväntad effekt. Lamm har varit godkända som målart i Frankrike i flera årtionden med samma indikationer som kalvar. Därför kan en extrapolering av indikationerna från kalvar godtas för lamm.

Vad gäller karenstiden lämnade inte innehavaren av godkännande för försäljning in några studier om restmängdseliminering hos lamm med läkemedlet Adjusol. För att motivera den föreslagna karenstiden för kött och slaktbiprodukter från lamm lade innehavaren av godkännande för försäljning fram publikationer om elimineringen av rests substanser av sulfonamid och trimetoprim hos denna målart.

Den framlagda informationen ansågs otillräcklig för att fastställa en lämplig karenstid för lamm. När man utgick från samma överväganden som för kalvar, drogs dock slutsatsen att upprätthållandet av den för närvarande godkända karenstiden på 12 dagar för kött och slaktbiprodukter från lamm för Adjusol vid administrering av dosen 12,5 mg sulfadiazin och 2,5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt var tolfte timme under 4–7 dagar i följd skulle garantera en tillräcklig konsumentssäkerhet.

Svin

Den föreslagna indikationen var följande: "Behandling och metafylax av polyartrit till följd av *Streptococcus suis*, luftvägsinfektioner till följd av *Pasteurella multocida* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae*, och akut enterit till följd av *Escherichia coli* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin." Till stöd för detta lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in data om farmakokinetiken för kombinationer av sulfadiazin-trimetoprim, en PK/PD-motivering och en bibliografisk granskning för målpatogenerna.

Inga kliniska uppgifter lämnades in till stöd för kombinationens effekt mot dessa patogener i klinisk praxis. En bibliografisk granskning tillhandahölls, och även om det godtogs att kombinationen används allmänt vid behandling av de föreslagna indikationerna, ansågs skillnaderna i fråga om aktiva

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.

substanser, doser och/eller administreringsväg indikera att denna sammanfattning har begränsat värde och endast kan betraktas som understödjande.

Enligt den PK/PD-analys som utfördes av innehavaren av godkännande för försäljning (se allmän kommentar ovan), medför de rekommenderade doserna för svin på 25 mg sulfadiazin och 5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt var tolfte timme under 4–7 dagar i följd, att målbakterier kan behandlas som uppvisar en MIC under 4,6 µg/ml för sulfadiazin och 0,18 µg/ml för trimetoprim. Baserat på de tillgängliga uppgifterna beräknades gränsvärden på 4, 1 respektive 1 µg/ml för *S. suis*, *P. multocida* respektive *E. coli*. För *A. pleuropneumoniae* rapporterades en MIC₉₀ på 0,25 µg/ml.

Data som hämtats från Vetpath IV, från Resapath och litteraturen rapporterar dessutom en mycket låg känslighet för *E. coli*, medan känsligheten för *P. multocida* och *S. suis* förblir hög. Å andra sidan är trimetoprim/sulfadiazin klassificerade som antimikrobiella medel tillhörande kategori D, varför de bör användas som förstahandsbehandling när det är möjligt. I alternativa behandlingar av kolibacillos hos svin ingår däremot aminoglykosider (kategori C), kinoloner (kategori B) och kolistin (kategori A). Av denna anledning fann CVMP det motiverat att godta den föreslagna indikationen (särskilt eftersom den specifikt avser känsliga *E. coli* och eftersom det i avsnitt 4.5 "Särskilda försiktighetsåtgärder för djur" i produktresumén anges att bakteriologiska provtagningar och känslighetstester är särskilt viktiga för *E. coli* på grund av resistens) och att därigenom behålla möjligheten att använda trimetoprim/sulfadiazin som förstahandsbehandling för kolibacillos i regioner/på gårdar där känslighetsprofilen för *E. coli* medger detta.

Vad gäller karenstiden lämnade inte innehavaren av godkännande för försäljning in några studier om restmängdseliminering hos svin med läkemedlet Adjusol. För att motivera den föreslagna karenstiden för kött och slaktbiprodukter från svin lade innehavaren av godkännande för försäljning fram publikationer om elimineringen av rests substanser av sulfonamid och trimetoprim hos denna målart.

Den framlagda informationen ansågs otillräcklig för att fastställa en lämplig karenstid för svin. Utifrån samma överväganden som för kalvar drogs dock slutsatsen att upprätthållandet av den för närvarande godkända karenstiden på 12 dagar för kött och slaktbiprodukter från svin för Adjusol vid administrering av dosen 25 mg sulfadiazin och 5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt var tolfte timme under 4–7 dagar i följd skulle garantera en tillräcklig konsumentssäkerhet.

Kanin

Den föreslagna indikationen var följande: "Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner till följd av *Pasteurella multocida* och av akut enterit till följd av *Escherichia coli* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin. Behandling av mastit eller hudsjukdom till följd av *Staphylococcus aureus* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin." Till stöd för detta lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in data om farmakokinetiken för kombinationer av sulfadiazin-trimetoprim, en PK/PD-motivering och en bibliografisk granskning för målpatogenerna.

Inga kliniska uppgifter eller någon bibliografisk referens lämnades in till stöd för kombinationens effekt mot dessa patogener i klinisk praxis.

Enligt den PK/PD-analys som utfördes av innehavaren av godkännande för försäljning (se allmän kommentar ovan), fastställdes det att gränsvärdet antogs vara högre än 1,8. Emellertid tillhandahölls inga gränsvärden som referens för de olika patogenerna, varför inga slutsatser kunde dras.

Data som hämtats från Resapath (2015–2018) visar att *P. multocida* har en mycket stabil och hög känslighet för kombinationen (över 91 procent).

För *E. coli* rapporterades en mycket låg känslighet på 34 procent 2018. Trimetoprim/sulfadiazin är dock klassificerade som antimikrobiella medel tillhörande kategori D, varför de bör användas som förstahandsbehandling om så är möjligt. I alternativa val för behandling av kolibacillos hos kaniner

ingår däremot aminoglykosider (kategori C), kinoloner (kategori B) och kolistin (kategori A). Baserat på detta fann CVMP det motiverat att godta den föreslagna indikationen (särskilt eftersom den specifikt avser känsliga *E. coli* och eftersom det i avsnitt 4.5 "Särskilda försiktighetsåtgärder för djur" i produktresumén anges att bakteriologiska provtagningar och känslighetstester är särskilt viktiga för *E. coli* på grund av resistens) och att därigenom behålla möjligheten att använda trimetoprim/sulfadiazin som förstahandsbehandling för kolibacillos i regioner/på gårdar där känslighetsprofilen för *E. coli* medger detta.

S. aureus har visats ha förbättrad känslighet, från 50 procent 2010 till 72 procent 2018. Det var dock inte möjligt att godta det behandlingspåståendet som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog för *S. aureus*, eftersom produktens sammansättning (produkten ska blandas i dricksvatten) endast medger ett påstående för både behandling och metafylax i fallet livsmedelsproducerande djur, enligt CVMP:s riktlinje om påvisande av effekt för veterinärmedicinska läkemedel innehållande antimikrobiella substanser (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Trots bristen på data för att motivera produktens effekt vid de föreslagna indikationerna fann CVMP, inom ramen för en hänskjutning enligt artikel 34, att en indikation kan behållas på grundval av väletablerad användning i kombination med bristande belägg för risk, såsom ny säkerhetsövervakningsinformation avseende misstänkt brist på förväntad effekt. Kaniner har varit godkända som målart i Frankrike i flera årtionden för behandling av infektioner orsakade av bakterier som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin. För att upprätthålla tillgången till Adjusol för behandling av viktiga sjukdomar hos denna mindre vanligt förekommande art drogs därför slutsatsen att indikationerna för kaniner, som begränsas till infektioner orsakade av *P. multocida* och *E. coli*, kan godtas på grundval av känslighetsuppgifterna.

Vad gäller karenstiden lämnade inte innehavaren av godkännande för försäljning in några studier om restmängdseliminering hos kaniner som behandlats med läkemedlet Adjusol. För att motivera den föreslagna karenstiden för kött och slaktbiprodukter från kaniner lade innehavaren av godkännande för försäljning fram publikationer om elimineringen av rests substanser av sulfonamid och trimetoprim hos denna målart.

Den framlagda informationen ansågs otillräcklig för att fastställa en lämplig karenstid för kaniner. Utifrån samma överväganden som för kalvar drogs dock slutsatsen att upprätthållandet av den för närvarande godkända karenstiden på 12 dagar för kött och slaktbiprodukter från kaniner för Adjusol vid administrering av dosen 25 mg sulfadiazin och 5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt var tofte timme under 4–7 dagar i följd skulle garantera en tillräcklig konsumentssäkerhet.

Kycklingar

Den föreslagna indikationen var följande: "Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida*, infektiös coryza orsakad av *Avibacterium paragallinarum*, och luftvägsinfektioner orsakade av *Escherichia coli* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin. Behandling av artrit eller septikemi till följd av *Staphylococcus aureus* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin." Till stöd för detta lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in data om farmakokinetiken för kombinationer av sulfadiazin-trimetoprim, en PK/PD-motivering och en bibliografisk granskning för målpatogenerna.

Enligt den PK/PD-analys som utfördes av innehavaren av godkännande för försäljning (se allmän kommentar ovan), medför de rekommenderade doserna för kycklingar på 25 mg sulfadiazin och 5 mg

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

trimetoprim per kg kroppsvikt under 4–7 dagar i följd, att målbakterier kan behandlas som uppvisar en MIC under eller lika med 1,8 µg/ml för sulfadiazin och 0,04 µg/ml för trimetoprim.

För *E. coli* beräknades ett gränsvärde på 1 µg/ml. *E. coli* uppvisar en tämligen god aktuell känslighetsgrad (80 procent) för kombinationen och är stabil över tid.

För *Staphylococcus aureus* undersöktes behandlingseffekten av sulfadiazin-trimetoprim i en experimentmodell av inducerad artrit hos slaktkycklingar av Mosleh *et al.* (2016)¹², som visade att den fasta kombinationen administrerad i 5 dagar vid en något lägre dos har effekt vid behandling av *S. aureus*-infektion. Dessutom är och förblir *S. aureus* mycket känslig för kombinationen enligt data hämtade från Resapath. Det var dock inte möjligt att godta det behandlingspåstående som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog för *S. aureus*, eftersom produktens sammansättning (produkten ska blandas i dricksvatten) endast medger ett påstående för både behandling och metafylax i fallet livsmedelsproducerande djur, enligt CVMP:s riktlinje om påvisande av effekt för veterinärmedicinska läkemedel innehållande antimikrobiella substanser (EMA/CVMP/627/2001-Rev.11)¹¹.

Till stöd för indikationen för *A. paragallinarum* tillhandahölls endast en bibliografisk referens, från Förenta staterna (Crispo *et al.*, 2019)¹³, och inga andra data lämnades in, inte heller några Resapath-känslighetsdata. Denna information ansågs otillräcklig för att indikationen skulle kunna godkännas.

Vad gäller *Pasteurella multocida* tillhandahölls en klinisk fältstudie av White *et al.* (1983)¹⁴ som hade ingått i de ursprungliga handlingarna till godkännandet för försäljning, men denna studie ansågs ha begränsat värde. Användningen av sulfadiazin-trimetoprim-kombinationen vid den föreslagna dosen hos kycklingar understöddes inte av någon av de bibliografiska referenser som tillhandahölls. Inga känslighetsdata rapporterades av innehavaren av godkännande för försäljning. Därför ansågs dessa data vara otillräckliga för att stödja indikationen.

Vad gäller karenstiden lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in en farmaceutisk studie om eliminering av restmängder hos slaktkycklingar, som hade utförts innan de definitiva MRL-värdena fastställdes för trimetoprim, i enlighet med OECD-GLP-riktlinjerna. Slaktkycklingar behandlades med Adjusol tmp sulfa liquide via dricksvatten (fri utfodring) under 5 dagar vid en faktisk genomsnittlig dos på $43,9 \pm 12,0$ mg/kg/dag av sulfadiazin och $8,6 \pm 2,3$ mg/kg/dag av trimetoprim.

Antalet använda djur i studien (35) och provinsamlingstiden ansågs adekvata för att möjliggöra utvärderingen av data. Det ansågs att den mottagna dosen var representativ för en normal administrering av produkten och i linje med doseringsföreskriften i Grekland och Portugal.

Vad gäller sulfadiazin kan den statistiska metoden användas vid hud, vilket medför en karenstid på 9 dagar, även om inte linjäritetskriteriet uppfylls. Vad gäller övriga vävnader kan den statistiska metoden inte användas eftersom det vid de flesta slakttider sågs koncentrationer under den lägre kvantifieringsgränsen (LOQ) i de olika vävnaderna till de olika djuren i studien. Därför måste den alternativa metoden användas för beräkning av karenstiden. Vid dag 10 ligger i detta fall alla restmängder i alla vävnader under MRL för sulfadiazin, och efter tillägg av ett säkerhetsspann på 20 procent kan 12 dagars karenstid för sulfadiazin anses vara tillräcklig.

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.

Vad gäller trimetoprim är det inte möjligt att veta hur restmängderna av trimetoprim beter sig, eftersom LOQ för trimetoprim är densamma som MRL (50 µg/kg). En karenstid kunde därför inte fastställas.

En större begränsning har fastställts vad gäller informationen om de aktiva beståndsdelarnas stabilitet vid nedfrysning. Trimetoprims stabilitet i frusna vävnader tillhandahålls inte. Sulfadiazin förefaller inte stabilt i frusna njurvävnader (restmängdskoncentrationerna ligger under LOQ redan strax efter avslutad behandling). Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll ingen förklaring avseende denna observation. Elimineringen av sulfadiazin i njurarna betraktas därför som okänd från denna studie. Det tillhandahölls heller inte någon information om den tillämpade förvaringstiden av restmängdsproven av vävnader vid -20 °C. På grund av dessa begränsningar kunde inga slutsatser dras från den framlagda studien om restmängdseliminering.

Vidare tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning understödjande dokumentation om restmängdseliminering av sulfonamid och trimetoprim hos denna målart. Denna dokumentation bestod av olika citat om restmängder i den sammanfattande rapporten om trimetoprim¹⁵ samt bibliografiska referenser om restmängder av sulfonamid och trimetoprim.

Denna framlagda information i sig ansågs otillräcklig för att fastställa en lämplig karenstid för kycklingar. När de sammanlagda tillhandahållna uppgifterna bedömdes i sin helhet och hänsyn togs till ramen för en hänskjutning enligt artikel 34 drogs dock slutsatsen att upprätthållandet av den för närvarande godkända karenstiden på 12 dagar för kött och slaktbiprodukter från kycklingar för Adjusol vid administrering av dosen 25 mg sulfadiazin och 5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt under 4–7 dagar i följd skulle garantera en tillräcklig konsumentssäkerhet.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Denna utvärdering av nytta-riskförhållandet utförs inom ramen för artikel 34 i direktiv 2001/82/EG och tjänar till att inom EU harmonisera villkoren för godkännande av det veterinärmedicinska läkemedlet Adjusol tmp sulfa liquide och associerade namn. Hänskjutningen medför en fullständig harmonisering av produktinformationen. Denna utvärdering fokuserar på frågor avseende harmoniseringen som kan förändra nytta-riskförhållandet.

Adjusol är en lösning för användning i dricksvatten/mjölk som innehåller 83,35 mg/ml sulfadiazin och 16,65 mg/ml trimetoprim som aktiva substanser. Detta veterinärmedicinska läkemedel är avsett för infektioner orsakade av bakterier som är känsliga för kombinationen sulfadiazin-trimetoprim.

Nyttobedömning

Följande indikationer för Adjusol kan stödjas utifrån de angivna uppgifterna:

Kalvar, ej idisslande, och lamm:

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida* eller *Mannheimia haemolytica*, och infektioner till följd av *Escherichia coli* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Förekomst av sjukdomen i gruppen måste fastställas innan läkemedlet används.

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

Svin:

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae*, och infektioner till följd av *Streptococcus suis* eller *Escherichia coli* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Förekomst av sjukdomen i gruppen måste fastställas innan läkemedlet används.

Kanin:

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida* och kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Förekomst av sjukdomen i gruppen måste fastställas innan läkemedlet används.

Kycklingar:

Behandling och metafylax av kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* som är känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Förekomst av sjukdomen i flocken måste fastställas innan läkemedlet används.

Till stöd för dessa indikationer lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in en kombination av *in vitro*-känslighetsdata, farmakokinetiska data, en PK/PD-modellstrategi och motiveringar från den vetenskapliga litteraturen, inbegripet effektdata med den föreslagna fasta kombinationen eller med andra kombinationer bestående av trimetoprim och en sulfonamid.

Det godkända doseringsschemat motiverades för varje bakteriell målart genom en kombination av en PK/PD-strategi, aktuella MIC-värden när dessa fanns att tillgå och rapporterade effektdata från litteraturen som gav stöd åt det föreslagna doseringsschemat.

Riskbedömning

Eftersom de doseringsscheman som rekommenderades inte har ökats och indikationerna inte utökats vad gäller de som redan godkänts, innebär inte bedömningen av säkerheten för måldjuret eller risken för miljön och användaren några nya farhågor.

De harmoniserade varningarna och föreslagna försiktighetsåtgärderna i produktinformationen anses tillräckliga för att säkerställa läkemedlets säkerhet för måldjur och användare. Information om att trimetoprim är långlivat i jord har lagts till i produktinformationen.

En studie om restmängdseliminering hos kycklingar tillgängliggjordes, men inga slutsatser kunde dras utifrån denna eftersom den hade brister vad gäller uppgifternas tillförlitlighet, valideringen och därmed även utfallet. Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram ett antal bibliografiska referenser för att motivera de föreslagna karenstiderna för samtliga målarter. Baserat på utvärderingen av all tillgänglig information ansågs upprätthållandet av de för närvarande fastställda karenstiderna för samtliga målarter vara säkert för konsumenten.

Innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat in information om den aktuella situationen vad gäller resistens mot kombinationen av trimetoprim/sulfonamider. Särskilda försiktighetsmått hos djur har införts i produktinformationen för att beakta de aktuella rekommendationerna om återhållsam och rationell användning av antimikrobiella medel. Informationen om farmakodynamiska egenskaper har uppdaterats med observerade känslighetsprocentsatser för *E. coli* hos varje måldjurart.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Den harmoniserade produktinformationen för Adjusol innehåller den information som behövs för att garantera en säker och effektiv användning av läkemedlet hos måldjurarterna.

Till Adjusol bifogas en varning om återhållsam användning av antimikrobiella substanser enligt CVMP:s riktlinje om produktresuméer för antimikrobiella substanser ("The SPC for antimicrobial products") (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Användare tillråds att vidta lämpliga försiktighetsåtgärder för att undvika exponering när de hanterar läkemedlet.

För att säkerställa konsumentssäkerheten har karenstiderna granskats efter utvärdering av tillgängliga uppgifter om restmängdseliminering.

Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet

Adjusol har godtagits vid indikationerna för kalvar, ej idisslande, och lamm, svin, kaniner och kycklingar enligt ovanstående lista. Resistenssituationen för målpatogenerna anses vara gynnsam.

Det finns få belägg för allvarliga biverkningar, förutom då det används till djur som lider av allvarlig lever- eller njursjukdom, oliguri eller anuri.

Risken för användare ansågs vara liten och lämplig information har lagts till i produktinformationen för att säkerställa användarens säkerhet.

Tillräckliga karenstider har fastställts för att säkerställa konsumentssäkerheten.

Efter att ha beaktat skälen till hänskjutning och uppgifterna från innehavaren av godkännandet för försäljning fann CVMP att produktens nytta-riskförhållande fortfarande är positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna läggs till i produktinformationen.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- CVMP fann att hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- CVMP har granskat produktresumén, märkningen och bipacksedeln från innehavarna av godkännande för försäljning och beaktat samtliga inlämnade data.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Adjusol tmp sulfa liquide och associerade namn i enlighet med bilaga I, för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

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

Bilaga III

Sammanfattning av produktresumé, märkning och bipacksedel

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

(Det veterinärmedicinska läkemedlets fantasinamn) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml lösning för användning i dricksvatten eller mjölk

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Aktiv(a) substans(er):

Sulfadiazin 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för användning i dricksvatten eller mjölk.

Ljusgul lösning, svagt viskös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Ikke-idisslande kalvar, ikke-idisslande lamm, grisar, kaniner och kycklingar.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Ikke-idisslande kalvar och lamm

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida* eller *Mannheimia haemolytica* och infektioner orsakade av *Escherichia coli* känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Sjukdomen måste ha konstaterats i gruppen innan produkten används.

Grisar

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae* och infektioner orsakade av *Streptococcus suis* eller *Escherichia coli* känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Sjukdomen måste ha konstaterats i gruppen innan produkten används.

Kaniner

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida*, och kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Sjukdomen måste ha konstaterats i gruppen innan produkten används.

Hönor

Behandling och metafylax av kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* känslig för trimetoprim och sulfadiazin.

Sjukdomen måste ha konstaterats i gruppen innan produkten används.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen.

Använd inte vid allvarlig lever- eller njursjukdom, oliguri eller anuri.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Allvarligt sjuka djur kan äta och dricka mindre än normalt. Vid behov ska halten av läkemedlet i dricksvattnet regleras för att säkerställa att djuret får den rekommenderade dosen.

Grisar, icke-idisslande kalvar, icke-idisslande lamm och kaniner: Hur läkemedlet upptas i djuren kan ändra till följd av sjukdom. Om vattenintaget inte är tillräckligt ska djuren i stället behandlas parenteralt med en lämplig injicerbar produkt som ordineras av veterinären.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Eftersom bakteriernas känslighet för potentierte sulfoamider sannolikt varierar (tidsmässigt, geografiskt) kan bakterieresistensen variera från ett land till ett annat och till och med från en gård till en annan. Därför rekommenderas bakteriologisk provtagning och resistensbestämning. Detta är särskilt viktigt vid *E. coli*-infektioner då hög resistens har observerats (se avsnitt 5.1).

Användningen av produkten ska baseras på resistenstest av bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt ska behandlingen grunda sig på lokal (regional, gårdsspecifik) epidemiologisk information om målbakteriernas känslighet.

Användning av produkten i strid med instruktionerna i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot sulfadiazin och trimetoprim och även minska effekten av kombinationer av trimetoprim och andra sulfonamider på grund av risken för korsresistens.

När produkten används ska officiella, nationella och regionala föreskrifter om antimikrobiella medel beaktas.

För att undvika njurskador på grund av kristalluri under behandlingen bör det säkerställas att djuret dricker tillräckligt med vatten.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Denna produkt innehåller sulfadiazin, trimetoprim och makrogol som kan orsaka allergiska reaktioner hos en del människor. Överkänslighet mot sulfonamider kan leda till korsreaktioner med andra antibiotika. Allergiska reaktioner som orsakas av dessa ämnen kan ibland vara allvarliga.

Personer som är överkänsliga för (allergiska mot) sulfonamider, trimetoprim eller makrogol ska undvika kontakt med läkemedlet.

Detta veterinärmedicinska läkemedel kan orsaka hud- eller ögonirritation. Under beredning och administrering av det medicinerade dricksvattnet är det viktigt att undvika att läkemedlet kommer i kontakt med hud och ögon. Personlig skyddsutrustning, dvs. vattentäta handskar och skyddsglasögon, ska användas när det veterinärmedicinska läkemedlet hanteras. Vid oavsiktlig kontakt med ögon eller hud ska du tvätta det exponerade området med en riklig mängd vatten. Om det uppstår hudeksem ska du genast uppsöka läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Tvätta händerna efter användning.

Detta veterinärmedicinska läkemedel kan vara skadligt om det intas. Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Hos kycklingar har minskad vattenkonsumtion rapporterats i mycket sällsynta fall.

Överkänslighetsreaktioner har skildrats i litteraturen.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratoriestudier på råttor och kaniner har visat teratogena och fetotoxiska effekter.

Använd inte under dräktighet, laktation eller äggläggning.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Administrera inte samtidigt med koccidiostatika eller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller sulfonamider.

Företräda inte med PABA (4-aminobensoesyra).

Sulfonamider stärker effekten av antikoagulanter.

4.9 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt:

Via munnen blandat i dricksvatten/mjölkersättning.

Dosering:

Kalvar och lamm (icke-idisslande)

12,5 mg sulfadiazin och 2,5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt (motsvarande 1,5 ml av lösningen per 10 kg kroppsvikt) blandas med mjölkersättningen var 12:e timme 4–7 dagar i följd (i samband med att vatten tillsätts).

Grisar och kaniner

25 mg sulfadiazin och 5 mg trimetoprim per kg levande vikt per dag (motsvarande 3 ml av lösningen per 10 kg levande vikt per dag fortgående) blandas i dricksvattnet 4–7 dagar i följd.

Kycklingar

25 mg sulfadiazin och 5 mg trimetoprim per kg levande vikt per dag (motsvarande 0,3 ml av lösningen per kg levande vikt per dag fortgående) blandas i dricksvattnet 4–7 dagar i följd.

Anvisningar för beredning av lösningar:

För att säkerställa rätt dos och undvika underdosering ska kroppsvikten bestämmas så noggrant som möjligt. Konsumtionen av det medicinerade vattnet beror på djurets fysiologiska och kliniska tillstånd. För att få rätt dos ska halten av sulfadiazin och trimetoprim justeras efter behov.

Dosen av produkten som ska blandas med vatten eller mjölkersättning bör fastställas enligt följande formel:

$$\frac{\text{Dos (mg av produkten per kg kroppsvikt per dag)} \times \text{Genomsnittlig kroppsvikt (kg) hos djuren som behandlas}}{\text{Genomsnittlig daglig vattenkonsumtion (liter) per djur per dag}} = \text{___ mg av produkten per liter dricksvatten/mjölk}$$

Dricksvattnet som innehåller läkemedlet bör vara djurets enda dricksvatten under behandlingsperioden. Allt medicinerat vatten som djuret inte har druckit inom 24 timmar ska förstöras.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

En överdos av sulfonamider leder till nefrotoxicitet. I detta fall ska administreringen av produkten avbrytas.

4.11 Karenstid(er)

Kalvar:

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Lamm:

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Grisar:

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Kaniner:

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Kycklingar: Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Ägg: Använd inte till fjäderfä som producerar eller är avsedda för produktion av ägg för humankonsumtion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antiinfektiva medel för systemiskt bruk.

ATCvet-kod: QJ01EW10.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Trimetoprim och sulfadiazin har bredspektrig verkan på grampositiva och gramnegativa bakterier såsom *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* och *E. coli in vitro*. Sulfonamiderna förhindrar paraaminobensoesyran att omvandlas till dihydrofolsyra. De har en bakteriostatisk verkan.

Trimetoprim hämmar reduktas av dihydrofolsyra, vilket omvandlar dihydrofolsyra till tetrahydrofolsyra.

Trimetoprim har en bakteriedödande verkan i kombination med sulfonamider. Sulfonamiderna och trimetoprim orsakar således en successiv blockering av två enzymer som spelar en viktig roll i bakteriernas metabolism. De har en synergistisk och tidsberoende verkan.

Bakteriernas resistens mot trimetoprim och sulfonamider kan uppkomma via fem huvudmekanismer: (1) förändringar i permeabilitetsbarriären och/eller effluxpumparna, (2) naturliga okänsliga målenzymer, (3) förändringar i målenzymerna, (4) mutations- eller rekombinationsförändringar i målenzymerna och (5) förvärvad resistens genom läkemedelsresistenta målenzymer.

Ett sammandrag av tillgängliga resistensdata om *E. coli* från programmet VetPath IV (2015 och 2016) och från rapporten om Resapath-programmet 2019 presenteras nedan.

De presenterade resistensdata uppvisade hög resistens för *E. coli* som isolerats från svin (39 procent klassades som känsliga i data från VetPath IV [n=333] och 51 procent i data från Resapath [n=1834]).

För kalvar uppvisade data från programmet VetPath IV (n=230) en känslighet på 70 procent, medan känsligheten för icke-idisslande kalvar (n=4148) och lamm (n=334) i Resapath-programmet var 60 respektive 61 procent. Denna observation har förklarats med förekomsten av en resistent population som framhävs av bimodal fördelning.

För *E. coli* som isolerats från kaniner var känslighetsprocenten enligt data från Resapath-programmet endast 34 procent (n=227).

För kycklingar och kalkoner var känslighetsprocenten för *E. coli* 83 procent enligt data från VetPath IV-programmet (n=65).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för sulfadiazin och trimetoprim är artberoende. Genom kontinuerlig administrering i dricksvattnet kan halter som leder till stabilt tillstånd uppnås på ungefär 2 dagar.

Vid administrering via munnen upptas sulfadiazin allmänt taget snabbt och nästan fullständigt med mycket bestående mängder i plasma och en oral biotillgänglighet mellan 80 och 90 procent, förutom hos kaniner (29 procent). Mellan 28 och 80 procent av sulfadiazin binds till plasmaproteiner, beroende på art (svin 28 procent, kalvar 49 procent, kycklingar 80 procent). Sulfadiazin fördelas brett i de flesta vävnader och organ hos alla arter. Sulfadiazin metaboliseras i levern och utsöndras huvudsakligen i urinen.

Trimetoprim upptas snabbt och bra efter oral administrering med en oral biotillgänglighet mellan 80 och 90 procent. Ungefär 30–60 procent av trimetoprim binds till plasmaproteiner, beroende på art (svin 49 procent, kalvar 57 procent, kycklingar 77 procent). Trimetoprim fördelas brett i de flesta vävnader och organ hos alla arter. I vävnader, särskilt i lungorna, levern och njurarna, är halterna ofta högre än motsvarande halter i plasma. Trimetoprim metaboliseras sannolikt i levern och utsöndras huvudsakligen i urinen. Trimetoprim elimineras vanligen snabbare än sulfadiazin oberoende av art.

Miljöegenskaper

Trimetoprim är svårnedbrytbart i jordmånen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 200

Natriumhydroxid (för reglering av pH-värdet)

Renat vatten

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 2 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: använd omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med dricksvatten enligt anvisning: 24 timmar.

Hållbarhet efter spädning med mjölk enligt anvisning: 2 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras torrt.

Skyddas mot ljus.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Polyetylenflaskor eller behållare förseglade med ett skruvlock av plast.

Förpackningsstorlekar:

Kartongförpackning som innehåller en 100 ml, 250 ml, 500 ml eller 1 l flaska.

2 l, 5 l, 10 l behållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras nationellt.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Kompletteras nationellt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Kartongförpackning med 100 ml, 250 ml, 500 ml eller 1 l flaska
2 l, 5 l, 10 l behållare

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

<Fantasinamn> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml lösning för användning i dricksvatten eller mjölk.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller:
83,35 mg sulfadiazin
16,65 mg trimetoprim

3. LÄKEMEDELSFORM

Lösning för användning i dricksvatten eller mjölk.

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. DJURSLAG

Ikke-idisslande kalvar, ikke-idisslande lamm, grisar, kaniner och kycklingar.

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Kalvar
Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Lamm

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Grisar

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Kaniner

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Kycklingar

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Ägg: Använd inte till fjäderfä som producerar eller är avsedda för produktion av ägg för humankonsumtion.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

10. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. {månad/år}

Öppnad förpackning ska användas omedelbart.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras torrt.

Skyddas mot ljus.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Destruktion: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankrike

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

Kompletteras nationellt.

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch {nummer}

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL:

<Fantasinamn> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml lösning för användning i dricksvatten eller mjölk.

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsats:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankrike

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Fantasinamn> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml lösning för användning i dricksvatten eller mjölk.

Sulfadiazin

Trimetoprim

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

1 ml innehåller:

Aktiva substanser:

Sulfadiazin 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Ljusbul lösning, svagt viskös.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Kalvar och lamm (icke idisslande)

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida* eller *Mannheimia haemolytica* och infektioner orsakade av *Escherichia coli* känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Sjukdomen måste ha konstaterats i gruppen innan produkten används.

Grisar

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae* och infektioner orsakade av *Streptococcus suis* eller *Escherichia coli* känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Sjukdomen måste ha konstaterats i gruppen innan produkten används.

Kaniner

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner orsakade av *Pasteurella multocida*, och kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* känsliga för trimetoprim och sulfadiazin.

Sjukdomen måste ha konstaterats i gruppen innan produkten används.

Kycklingar

Behandling och metafylax av kolibacillos orsakad av *Escherichia coli* känslig för trimetoprim och sulfadiazin.

Sjukdomen måste ha konstaterats i gruppen innan produkten används.

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen.

Använd inte vid allvarlig lever- eller njursjukdom, oliguri eller anuri.

6. BIVERKNINGAR

Minskat vattenintag har rapporterats i mycket sällsynta fall hos kycklingar.

Överkänslighetsreaktioner har skildrats i litteraturen.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Ikke-idisslande kalvar, icke-idisslande lamm, grisar, kaniner och kycklingar.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Administreringssätt:

För oral användning i dricksvatten eller mjölkersättning.

Mängder som ska administreras:

Kalvar och lamm (icke idisslande)

12,5 mg sulfadiazin och 2,5 mg trimetoprim per kg kroppsvikt (motsvarande 1,5 ml av lösningen per 10 kg kroppsvikt) blandas i mjölkersättningen var 12:e timme 4–7 dagar i följd (när vatten tillsätts).

Grisar, kaniner

25 mg sulfadiazin och 5 mg trimetoprim per kg levande vikt per dag (motsvarande 3 ml av lösningen per 10 kg levande vikt per dag fortgående) blandas i dricksvattnet 4–7 dagar i följd.

Kycklingar

25 mg sulfadiazin och 5 mg trimetoprim per kg levande vikt per dag (motsvarande 0,3 ml av lösningen per kg levande vikt per dag fortgående) blandas i dricksvattnet 4–7 dagar i följd.

Anvisningar för beredning av lösningar:

För att säkerställa rätt dos och undvika underdosering ska kroppsvikten bestämmas så noggrant som möjligt. Konsumtionen av det medicinerade vattnet beror på djurets fysiologiska och kliniska tillstånd. För att få rätt dos ska halten av sulfadiazin och trimetoprim justeras efter behov.

Dosen av produkten som ska blandas med vatten eller mjölkersättning bör fastställas enligt följande formel:

$$\frac{\text{Dos (mg av produkten per kg kroppsvikt per dag)} \times \text{Genomsnittlig kroppsvikt (kg) hos djuren som behandlas}}{\text{Genomsnittlig daglig vattenkonsumtion (liter) per djur per dag}} = \text{___ mg av produkten per liter dricksvatten/mjölk}$$

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Dricksvattnet som innehåller läkemedlet bör vara djurets enda dricksvatten under behandlingsperioden.

Allt medicinerat vatten som djuret inte har druckit inom 24 timmar ska förstöras.

10. KARENSTID(ER)

Kalvar

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Lamm

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Svin

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Kaniner

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Kycklingar

Kött och slaktbiprodukter: 12 dygn.

Ägg: Använd inte till fjäderfä som producerar eller är avsedda för produktion av ägg för humankonsumtion.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras torrt.

Skyddas mot ljus.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter "Utg.dat.". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Hållbarhet i öppnad förpackning: använd omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med dricksvatten enligt anvisning: 24 timmar.

Hållbarhet efter spädning med mjölk enligt anvisning: 2 timmar.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Allvarligt sjuka djur kan äta och dricka mindre än normalt. Vid behov ska halten av läkemedlet i dricksvattnet regleras för att säkerställa att djuret får den rekommenderade dosen.

Grisar, icke-idisslande kalvar, icke-idisslande lamm, kaniner: Hur läkemedlet upptas i djuren kan ändra till följd av sjukdom. Om vattenintaget inte är tillräckligt ska djuren i stället behandlas parenteralt med en lämplig injicerbar produkt som ordineras av veterinären.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Eftersom bakteriernas känslighet för potentierade sulfoamider sannolikt varierar (tidsmässigt, geografiskt) kan bakterieresistensen variera från ett land till ett annat och till och med från en gård till en annan. Därför rekommenderas bakteriologisk provtagning och resistensbestämning. Detta är särskilt viktigt vid *E. coli*-infektioner då hög resistens har observerats.

Användningen av produkten ska baseras på resistenstest av bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt ska behandlingen grunda sig på lokal (regional, gårdsspecifik) epidemiologisk information om målbakteriernas känslighet.

Användning av produkten i strid med instruktionerna i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier som är resistent mot sulfadiazin och trimetoprim och även minska effekten av kombinationer av trimetoprim och andra sulfonamider på grund av risken för korsresistens.

När produkten används ska officiella, nationella och regionala föreskrifter om antimikrobiella medel beaktas.

För att undvika njurskador på grund av kristalluri under behandlingen bör det säkerställas att djuret dricker tillräckligt med vatten.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Denna produkt innehåller sulfadiazin, trimetoprim och makrogol som kan orsaka allergiska reaktioner hos en del människor. Överkänslighet mot sulfonamider kan leda till korsreaktioner med andra antibiotika. Allergiska reaktioner som orsakas av dessa ämnen kan ibland vara allvarliga.

Personer som är överkänsliga för (allergiska mot) sulfonamider, trimetoprim eller makrogol ska undvika kontakt med läkemedlet.

Detta veterinärmedicinska läkemedel kan orsaka hud- eller ögonirritation. Under beredning och administrering av det medicinerade dricksvattnet är det viktigt att undvika att läkemedlet kommer i kontakt med hud och ögon. Använd personlig skyddsutrustning, dvs. vattentäta handskar och skyddsglasögon, när du hanterar det veterinärmedicinska läkemedlet. Vid oavsiktlig kontakt med ögon eller hud ska du tvätta det exponerade området med en riklig mängd vatten. Om det uppstår hudeksem ska du genast uppsöka läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

Tvätta händerna efter användning.

Detta veterinärmedicinska läkemedel kan vara skadligt om det intas. Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Dräktighet, digivning eller äggläggning:

Laboratiestudier på råttor och kaniner har visat teratogena och fetotoxiska effekter.

Använd inte under dräktighet, laktation eller äggläggning.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

Administrera inte samtidigt med koccidiostatika eller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller sulfonamider.

Förener inte med PABA (4-aminobensoesyra).

Sulfonamider stärker effekten av antikoagulanter.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift):

En överdos av sulfonamider leder till nefrotoxicitet. I detta fall ska administreringen av produkten avbrytas.

Inkompatibiliteter:

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Fråga veterinären hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

<DD/MM/ÅÅÅÅ>

Kompletteras nationellt.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Förpackningsstorlekar:

Kartongförpackning som innehåller en 100 ml, 250 ml, 500 ml eller 1 l flaska.
2 l, 5 l, 10 l behållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.