Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Arten der
Anwendung und Inhaber der Genehmigung für das
Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitglied- staat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Frankreich	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimethoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Rinder (Kälber), Schafe (Lämmer), Schweine, Kaninchen, Geflügel (Hühner, Truthühner, Enten)	Zum Eingeben
Griechenland	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimethoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Masthühner	Zum Eingeben
Luxemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimethoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Rinder (Kälber), Schafe (Lämmer), Schweine, Kaninchen, Geflügel (Hühner, Puten, Enten)	Zum Eingeben
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	Trimethoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Masthühner	Zum Eingeben

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die
Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des
Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Adjusol tmp sulfa liquide und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Adjusol tmp sulfa liquide und zugehörige Bezeichnungen (im Folgenden „Adjusol“) ist eine Lösung zur Anwendung in Trinkwasser/Milch, die 83,35 mg/ml Sulfadiazin und 16,65 mg/ml Trimethoprim als Wirkstoffe enthält. Das Tierarzneimittel ist indiziert für Infektionen durch Bakterien, die gegen die Kombination Sulfadiazin-Trimethoprim empfindlich sind.

Am 8. Juli 2019 übermittelte die Europäische Kommission dem CVMP der Europäischen Arzneimittel-Agentur eine Mitteilung über eine Befassung gemäß Artikel 34 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG zu Adjusol tmp sulfa liquide und zugehörige Bezeichnungen. Die Europäische Kommission verwies die Angelegenheit aufgrund voneinander abweichender nationaler Entscheidungen der EU-Mitgliedstaaten und der daraus resultierenden Abweichungen in der Produktinformation für Adjusol tmp sulfa liquide und zugehörige Bezeichnungen.

Die Hauptbereiche der Abweichungen in den bestehenden Produktinformationen betreffen die Zieltierarten, die Anwendungsgebiete und die Dosierung.

2. Diskussion der verfügbaren Daten

Um die vorgeschlagenen Indikationen bei den Tierarten (siehe unten) zu unterstützen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Kombination aus In-vitro-Empfindlichkeitsdaten, Daten zur Pharmakokinetik, einen pharmakokinetisch/pharmakodynamischen (PK/PD) Modellierungsansatz sowie Begründungen aus der wissenschaftlichen Literatur vor, darunter Daten zur Wirksamkeit in der vorgeschlagenen fixen Kombination oder in anderen Kombinationen, die Trimethoprim mit einem Sulfonamid verbinden.

Eine Literaturübersicht wurde vorgelegt, um die relevanten, mit der Kombination zu behandelnden Bakterien für jede Tierart zu bestimmen, wurde aber als unzureichend zur Unterstützung einer Indikation angesehen.

Über die Wirksamkeit der Kombination sind nur wenige klinische Daten aus dem Dossier über Adjusol oder aus der wissenschaftlichen Literatur verfügbar. Die Studien sind in der Regel alt, haben einen geringen Stichprobenumfang, verwenden andere Dosierungen als vorgeschlagen sowie andere Tierunterkategorien, und die Verabreichung erfolgt nicht immer über das Trinkwasser. In manchen Studien wurden andere Sulfonamide als Sulfadiazin verwendet. Daher wurde die vorgelegte Literatur vom CVMP nicht als ausschlaggebend, aber als die vorgeschlagenen Indikationen stützend angesehen.

In Ermangelung robuster klinischer Daten legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein PK/PD-Modell vor, um die Indikationen und Dosierungsschemata für alle Zieltierarten zu begründen.

Mehrere bibliographische Quellen wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt und zusammengefasst, um das kinetische Verhalten der Präparate bei allen Tierarten zu beschreiben. Der Überblick ist ausführlich und vollständig und wird in den Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ entsprechend berücksichtigt.

In der wissenschaftlichen Literatur ist gut beschrieben, dass Sulfonamide und Trimethoprim bakteriostatische Mittel sind, wenn jeder Wirkstoff einzeln angewendet wird, während sie bakterizide Wirkung entfalten, wenn sie kombiniert werden. Diese Präparate zeigen Synergieeffekte gegen empfindliche Bakterien.

Das klassische Muster der antimikrobiellen Wirkung, nach dem Sulfonamide und Trimethoprim klassifiziert werden, ist eine zeitabhängige Wirkung (konzentrationsunabhängiges Abtöten), für die $T > \text{MHK}$ (minimale Hemmkonzentration) als angemessener PK/PD-Index angesehen wird (die Plasmakonzentration während des Behandlungszyklus sollte nicht unter eine bestimmte effektive Plasmakonzentration sinken). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unternahm keine Einschätzung hinsichtlich dieses Ansatzes, sondern wählte stattdessen AUC/MHK als PK/PD-Index. Toutain *et al.* (2019)¹ haben mithilfe eines semi-mechanistischen In-Silico-Modells gezeigt, dass AUC/MHK der am besten geeignete Index ist, wenn die terminale Halbwertszeit im Verhältnis zum Dosierungsintervall relativ lang ist. Dieser Ansatz wurde vom CVMP als akzeptabel angesehen, es wurde aber auch darauf hingewiesen, dass AUC/MHK als Index der Wirksamkeit zu validieren ist, um das Risiko der Förderung einer antimikrobiellen Resistenz zu vermeiden, wenn die relevante Messzahl $T > \text{MHK}$ ist. Darüber hinaus ist gut belegt, dass die drei PK/PD-Indizes ($T > \text{MHK}$, AUC/MIC und $C_{\text{max}}/\text{MHK}$) eine gewisse Kolinearität aufweisen (Greko *et al.*, 2003)². Aus diesen Gründen hätte der CVMP eine PK/PD-Analyse auf der Basis von sowohl $T > \text{MHK}$ als auch AUC/MHK bevorzugt.

Im Hinblick auf den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gewählten Ansatz wurde der Break-Point-Wert des PK/PD-Index (AUC/MHK), um eine bakterizide Wirkung zu erreichen, auf höher als 25 Stunden geschätzt, basierend auf der Veröffentlichung von Cheng *et al.* (2009)³. Der Wert wurde in einer spezifischen Population von Menschen (thailändische Personen) auf der Basis eigener Time-Kill-Tests (durchgeführt mit Isolaten von *Burkholderia pseudomallei*) gewonnen und daher vom CVMP nicht als universeller Wert anerkannt. Während allerdings in der Regel angenommen wird, dass die wahrscheinliche bakterizide Wirkung mit Werten von etwa 100 erreicht wird, hat der CVMP im Rahmen dieser Befassung nach Artikel 34 den PD-Zielwert wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angegeben akzeptiert.

Darüber hinaus verwendete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mehrere Extrapolationen im PK/PD-Modell, z. B. die Annahme eines linearen PK-Verhaltens, geringe Variabilität der Konzentrationen und Ähnlichkeit der Darreichungsformen. Im Kontext dieser Befassung nach Artikel 34 und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese antimikrobielle Kombination seit mehreren Jahrzehnten angewendet wird und dass es wenige bibliographische Quellen zu Trinkwasser gibt und ein Vergleich schwierig ist, konnte der CVMP die Extrapolationen im Allgemeinen akzeptieren.

Unter Berücksichtigung der oben angeführten Punkte stellte der CVMP fest, dass die Struktur des numerischen Ansatzes (mit einer direkten Extrapolation von AUC, wenn die zu vergleichenden Daten mit einer anderen Dosierung erreicht wurden) und die Formel akzeptabel seien. Die numerischen Berechnungen wurden als korrekt angesehen und daher konnten die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestimmten Werte über der MHK akzeptiert werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass ein MHK-Wert für jeden Wirkstoff festgestellt wird und zum Vergleich mit den MHK-Werten nur ein Wert (Cut-off-Wert) verwendet werden kann (der Wert für die

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.

Kombination). Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung des oben erwähnten Synergieeffekts wurde zur Bestimmung der prädiktiven Wirksamkeit der MHK-Grenzwert für Sulfonamid verwendet.

Saugkälber

Die vorgeschlagene Indikation war: „Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida* oder *Mannheimia haemolytica*, akute Enteritis, hervorgerufen durch *Salmonella* spp., Arthritis, hervorgerufen durch *Escherichia coli*, oder Septikämie, hervorgerufen durch dieselben Bakterienarten, die gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich sind.“ Um dies zu unterstützen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin-Trimethoprim-Kombinationen, eine PK/PD-Begründung und einen bibliographischen Überblick für die Ziel-Erreger vor.

Es wurden keine klinischen Daten eingereicht, um die Wirksamkeit der Kombination gegen diese Erreger in der klinischen Praxis zu belegen. Eine bibliographische Übersicht wurde vorgelegt, aber wegen der Unterschiede in Wirkstoff, Dosierung und/oder Verabreichungsweg wurde dieser Zusammenfassung nur ein begrenzter Wert zugestanden.

Eine Quelle stammt von Roussel *et al.* (1991)⁴. In diesem Übersichtsartikel wird eine Studie von White *et al.* (1981)⁵ beschrieben, in der experimentell herbeigeführte Salmonellose bei Kälbern mit Trimethoprim (4 mg/kg) und Sulfadiazin (20 mg/kg), intramuskulär oder intravenös verabreicht, behandelt wurde. Allerdings handelt es sich um eine andere Formulierung als bei Adjusol, einen anderen Verabreichungsweg und eine andere Dosierung.

Empfindlichkeitsdaten aus den Überwachungsprogrammen Vetpath IV (Jahre 2015 und 2016), von Resapath (2015 bis 2018) und aus der Literatur (von 1997 und von 2009 bis 2012) stimmen überein. Für *E. coli*, *Salmonella enterica* nicht bestimmter Spezies und *S. enterica* Typhimurium (n=5) wurde eine Empfindlichkeit von je 70 %, 92 % und 100 % berichtet. Zusätzlich wurde für *M. haemolytica* und *P. multocida* eine MHK₉₀ von jeweils 0,5 und 0.25 µg/ml berechnet.

Gemäß der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführten theoretischen PK/PD-Analyse (siehe allgemeiner Kommentar weiter oben) ermöglichen die empfohlenen Dosen für Kälber von 12,5 mg Sulfadiazin und 2,5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine Behandlung der Zielbakterien bei einer MHK unter 4,9 µg/ml für Sulfadiazin. Daten für Trimethoprim wurden nicht vorgelegt. Auf Grundlage der verfügbaren Daten wurden Cut-off-Werte von jeweils 0,25, 0,5, 0,25 und 1 für *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* und *E. coli* berechnet.

Dennoch wurde im Hinblick auf *Salmonella* festgestellt, dass diese Indikation und Dosierung, die für eine Trimethoprim-Sulfadiazin-Formulierung in Trinkwasser/Milch bei Salmonelleninfektionen bei Kälbern nicht wissenschaftlich begründet wurde, zu Behandlungsfehlschlägen und latenten Überträgern führen können, die ein zusätzliches Risiko für die Gesundheit von Tieren und Menschen darstellen. Behandlung und Metaphylaxe bei Infektionen mit *Salmonella* spp. in zur Lebensmittelherstellung bestimmten Tieren sind fragwürdig. Die Verwendung antimikrobieller Mittel zur Behandlung klinischer Salmonellose ist aus zwei wesentlichen Gründen umstritten. Erstens ist die Behandlung in den frühen Stadien der Infektion nur potenziell hilfreich und nur mit einem antimikrobiellen Mittel, dessen PK/PD-Eigenschaften wirksam sein können. Zweitens bringt eine antimikrobielle Therapie das Risiko mit sich, Tiere zu Überträgern zu machen sowie die Resistenz bei *Salmonella* zu fördern. Ähnliche Schlussfolgerungen wurden in Bezug auf die antibiotische Behandlung von nicht-typhoider *Salmonella* beim Menschen gezogen; aufgrund mehrerer placebokontrollierter Studien kam man zu dem Schluss,

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.

dass eine Antibiotika-Behandlung einen Übergang desselben *Salmonella*-Serovars einen Monat nach der Behandlung fast doppelt so wahrscheinlich machte (RR 1,96, 95 %, CI 1,29 bis 2,98; 112 Teilnehmer, drei Versuche), was statistisch signifikant war⁶. Zudem sind nicht-klinische *Salmonella*-Überträger, die in die Nahrungskette gelangen, äußerst besorgniserregend für die öffentliche Gesundheit. Darüber hinaus zeigen, wie in der Empfehlung von CVMP/CHMP zur Kategorisierung von Antibiotika (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷ festgestellt, neuere Ergebnisse, dass im Allgemeinen orale Antibiotika-Behandlungen mehr antimikrobielle Resistenzen hervorrufen als Behandlungen mit injizierbaren Antibiotika (Zhang *et al.*, 2013⁸ und Zhou *et al.*, 2020⁹).

Außerdem ist die Resistenz gegen Trimethoprim und Sulfadiazin für *Salmonella* spp. gut beschrieben (z. B. Gene *sul1*, *sul2*, *dhfr1*), die alle auf mobilen genetischen Elementen präsent sein können, ebenso wie multiresistente Integrons (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Daher kam der CVMP zu dem Schluss, dass die Indikation für *Salmonella* spp. nicht zu rechtfertigen sei.

Im Hinblick auf die Wartezeit legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Studien zum Abbau von Rückständen bei Kälbern mit dem Arzneimittel Adjusol vor. Um die vorgeschlagene Wartezeit für Kalbfleisch und Schlachtnebenerzeugnisse zu begründen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Veröffentlichungen zum Abbau von Sulfonamid- und Trimethoprim-Rückständen bei dieser Zieltierart vor.

Die vorgelegten Informationen wurden als unzureichend angesehen, um eine angemessene Wartezeit bei Kälbern festzulegen. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass Kälber nur in Frankreich und Luxemburg als Zieltierart genehmigt wurden, mit einer Wartezeit von 12 Tagen für Kalbfleisch und Schlachtnebenerzeugnisse; daher wurden keine abweichenden Entscheidungen getroffen.

In Anbetracht des Rahmens der Befassungsverfahren nach Artikel 34 und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen kein Bericht zu Adjusol mit Verdacht auf eine MRL-Überschreitung zugeing, und um die dauerhafte Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln aufrechtzuerhalten, wurde beschlossen, dass die derzeit genehmigte Wartezeit von 12 Tagen für Kalbfleisch und Schlachtnebenerzeugnisse bei Adjusol nach einer Dosis von 12,5 mg Sulfadiazin und 2,5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine angemessene Sicherheit für die Verbraucher bietet.

Sauglämmer

Es wurden keine Daten vorgelegt, um eine Indikation bei Lämmern zu unterstützen. Dennoch kann im Rahmen einer Befassung nach Artikel 34 eine Indikation beibehalten werden, und zwar auf der Basis einer gut eingeführten Anwendung ohne Belege für ein mögliches Risiko, etwa neue Pharmakovigilanzinformationen im Zusammenhang mit nicht eingetretener erwarteter Wirksamkeit. Lämmer sind in Frankreich seit Jahrzehnten als Zieltierart mit der gleichen Indikation wie Kälber zugelassen. Daher konnte eine Extrapolation der Indikationen für Kälber auf Lämmer akzeptiert werden.

Im Hinblick auf die Wartezeit legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Studien zum Abbau von Rückständen bei Lämmern mit dem Arzneimittel Adjusol vor. Um die vorgeschlagene Wartezeit für Lammfleisch und Schlachtnebenerzeugnisse zu begründen, legte der

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.

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.

Zulassungsinhaber Veröffentlichungen zum Abbau von Sulfonamid- und Trimethoprim-Rückständen bei dieser Zieltierart vor.

Die vorgelegten Informationen wurden als unzureichend angesehen, um eine angemessene Wartezeit bei Lämmern festzulegen. Allerdings wurde auf der Basis derselben Überlegungen wie für Kälber beschlossen, dass die derzeit genehmigte Wartezeit von 12 Tagen für Lammfleisch und Schlachtnebenerzeugnisse bei Adjusol nach einer Dosis von 12,5 mg Sulfadiazin und 2,5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine angemessene Sicherheit für die Verbraucher bietet.

Schweine

Die vorgeschlagene Indikation war: „Behandlung und Metaphylaxe von Polyarthrits, hervorgerufen durch *Streptococcus suis*, Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida* oder *Actinobacillus pleuropneumoniae*, und akute Enteritis, hervorgerufen durch *Escherichia coli*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich ist.“ Um dies zu unterstützen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin-Trimethoprim-Kombinationen, eine PK/PD-Begründung und einen bibliographischen Überblick für die Ziel-Erreger vor.

Es wurden keine klinischen Daten eingereicht, um die Wirksamkeit der Kombination gegen diese Erreger in der klinischen Praxis zu belegen. Ein bibliographischer Überblick wurde vorgelegt; zwar wurde akzeptiert, dass die Kombination häufig zur Behandlung der vorgeschlagenen Indikationen angewendet wird, jedoch wurde aufgrund der Unterschiede in Wirkstoffen, Dosierung und/oder Verabreichungsweg dieser Zusammenfassung nur ein begrenzter Wert zuerkannt; sie konnte als unterstützendes Material betrachtet werden.

Gemäß der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführten PK/PD-Analyse (siehe allgemeiner Kommentar weiter oben) ermöglichen die empfohlenen Dosen für Schweine von 25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine Behandlung der Zielbakterien bei einer MHK unter 4,6 µg/ml für Sulfadiazin und 0,18 µg/ml für Trimethoprim. Auf Grundlage der verfügbaren Daten wurden Cut-off-Werte von jeweils 4, 1 und 1 µg/ml für *S. suis*, *P. multocida* und *E. coli* berechnet. Für *A. pleuropneumoniae* wurde eine MHK₉₀ von 0,25 µg/ml berichtet.

Zudem weisen aus Vetpath IV, Resapath und der Literatur extrahierte Daten auf eine sehr geringe Empfindlichkeit von *E. coli* hin, während für *P. multocida* und *S. suis* die Empfindlichkeit hoch bleibt. Andererseits sind Trimethoprim/Sulfadiazin als antimikrobielle Wirkstoffe der Kategorie D klassifiziert und sollten daher als erste Behandlungsoption angewendet werden, wann immer das möglich ist. Im Gegensatz dazu umfassen die alternativen Möglichkeiten zur Behandlung von Colibacillose bei Schweinen Aminoglykoside (Kategorie C), Chinolone (Kategorie B) und Colistin (Kategorie A). Daher sah es der CVMP als gerechtfertigt an, die vorgeschlagene Indikation zu akzeptieren (insbesondere, da sie speziell empfindliche *E. coli* betrifft und der SPC-Abschnitt 4.5 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ darauf hinweist, dass eine bakteriologische Beprobung und Prüfung der Empfindlichkeit aufgrund von Resistenz bei *E. coli* besonders wichtig sind) und damit die Möglichkeit zu erhalten, Trimethoprim/Sulfadiazin in Regionen/auf Höfen als erste Behandlungsoption für Colibacillose zu nutzen, wo das Empfindlichkeitsprofil von *E. coli* dies zulässt.

Im Hinblick auf die Wartezeit legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Studien zum Abbau von Rückständen bei Schweinen mit dem Arzneimittel Adjusol vor. Um die vorgeschlagene Wartezeit für Schweinefleisch und Schlachtnebenerzeugnisse zu begründen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Veröffentlichungen zum Abbau von Sulfonamid- und Trimethoprim-Rückständen bei dieser Zieltierart vor.

Die vorgelegten Informationen wurden als unzureichend angesehen, um eine angemessene Wartezeit bei Schweinen festzulegen. Allerdings wurde auf der Basis derselben Überlegungen wie für Kälber beschlossen, dass die derzeit genehmigte Wartezeit von 12 Tagen für Schweinefleisch und Schlachtnebenerzeugnisse bei Adjusol nach einer Dosis von 25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine angemessene Sicherheit für die Verbraucher bietet.

Kaninchen

Die vorgeschlagene Indikation war: „Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida*, und akute Enteritis, hervorgerufen durch *Escherichia coli*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich ist. Behandlung von Mastitis oder Hautkrankheiten, hervorgerufen durch *Staphylococcus aureus*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich ist.“ Um dies zu unterstützen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin-Trimethoprim-Kombinationen, eine PK/PD-Begründung und einen bibliographischen Überblick für die Zielpathogene vor.

Es wurden keine klinischen oder bibliographischen Daten eingereicht, um die Wirksamkeit der Kombination gegen diese Erreger in der klinischen Praxis zu belegen.

Gemäß der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführten PK/PD-Analyse (siehe allgemeiner Kommentar weiter oben) wurde festgestellt, dass der Cut-off-Wert über 1,8 liegen sollte, allerdings wurden keine Cut-off-Werte als Referenz für die verschiedenen Pathogene angegeben und es konnten daher keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Aus Resapath (2015 bis 2018) extrahierte Daten zeigen eine sehr stabile und hohe Empfindlichkeit gegen die Kombination bei *P. multocida* (über 91 %).

Bei *E. coli* wurde 2018 eine sehr geringe Empfindlichkeit von 34 % festgestellt. Dennoch sind Trimethoprim/Sulfadiazin als antimikrobielle Wirkstoffe der Kategorie D klassifiziert und sollten daher als erste Behandlungsoption angewendet werden, wann immer das möglich ist. Im Gegensatz dazu umfassen die alternativen Möglichkeiten zur Behandlung von Colibacillose bei Kaninchen Aminoglykoside (Kategorie C), Chinolone (Kategorie B) und Colistin (Kategorie A). Auf dieser Grundlage sah es der CVMP als gerechtfertigt an, die vorgeschlagene Indikation zu akzeptieren (insbesondere, da sie speziell empfindliche *E. coli* erwähnt und da der SPC-Abschnitt 4.5 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ darauf hinweist, dass eine bakteriologische Beprobung und Prüfung der Empfindlichkeit aufgrund von Resistenz bei *E. coli* besonders wichtig sind) und damit die Möglichkeit zu erhalten, Trimethoprim/Sulfadiazine in Regionen/auf Höfen als erste Behandlungsoption für Colibacillose zu nutzen, wo das Empfindlichkeitsprofil von *E. coli* dies zulässt.

S. aureus zeigte eine Verbesserung der Empfindlichkeit von 50 % im Jahr 2010 auf 72 % im Jahr 2018. Dagegen wurde die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Indikation zur Behandlung bei *S. aureus* nicht als akzeptabel angesehen, da die Formulierung des Arzneimittels (Produkt zum Einrühren in Trinkwasser) gemäß der CVMP-Leitlinie für den Nachweis der Wirksamkeit von Tierarzneimitteln, die antimikrobielle Substanzen enthalten (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹, nur eine Indikation für sowohl Behandlung als auch Metaphylaxe im Fall von Nutztieren zulässt.

Trotz des Mangels an Daten, die eine Wirksamkeit des Produkts für die vorgeschlagenen Indikationen belegen, akzeptierte der CVMP, dass im Rahmen einer Befassung nach Artikel 34 eine Indikation auf der Basis gut eingeführter Anwendung in Kombination mit fehlenden Belegen für ein vorhandenes

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

Risiko, etwa neuen Pharmakovigilanzdaten im Zusammenhang mit einem vermuteten Ausbleiben der erwarteten Wirkung, erhalten bleiben kann. Kaninchen sind in Frankreich seit Jahrzehnten als Zieltierart zur Behandlung von Infektionen, die von gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlichen Bakterien hervorgerufen werden, genehmigt, und um die Verfügbarkeit von Adjusol für die Behandlung wichtiger Krankheiten dieser weniger bedeutenden Tierart zu erhalten, wurde beschlossen, dass die Indikationen für Kaninchen, begrenzt auf Infektionen durch *P. multocida* und *E. coli*, aufgrund der Empfindlichkeitsdaten akzeptiert werden können.

Im Hinblick auf die Wartezeit legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Studien zum Abbau von Rückständen bei Kaninchen mit dem Arzneimittel Adjusol vor. Um die vorgeschlagene Wartezeit für Kaninchenfleisch und Schlachtnebenerzeugnisse zu begründen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Veröffentlichungen zum Abbau von Sulfonamid- und Trimethoprim-Rückständen bei dieser Zieltierart vor.

Die vorgelegten Informationen wurden als unzureichend angesehen, um eine angemessene Wartezeit bei Kaninchen festzulegen. Allerdings wurde auf der Basis derselben Überlegungen wie für Kälber beschlossen, dass die derzeitige genehmigte Wartezeit von 12 Tagen für Kaninchenfleisch und Schlachtnebenerzeugnisse bei Adjusol nach einer Dosis von 25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine angemessene Sicherheit für die Verbraucher bietet.

Hühner

Die vorgeschlagene Indikation war: „Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida*, infektiöse Coryza, hervorgerufen durch *Avibacterium paragallinarum*, und Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Escherichia coli*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich ist. Behandlung von Arthritis oder Sepsis, hervorgerufen durch *Staphylococcus aureus*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich ist.“ Um dies zu unterstützen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin-Trimethoprim-Kombinationen, eine PK/PD-Begründung und einen bibliographischen Überblick für die Ziel-Erreger vor.

Gemäß der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführten PK/PD-Analyse (siehe allgemeiner Kommentar weiter oben) ermöglichen die empfohlenen Dosen für Hühner von 25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine Behandlung der Zielbakterien bei einer MHK kleiner oder gleich 1,8 µg/ml für Sulfadiazin und 0,04 µg/ml für Trimethoprim.

Für *E. coli* wurde ein Cut-off-Wert von 1 µg/ml berechnet. *E. coli* zeigt neuerdings eine recht gute Empfindlichkeitsrate (80 %) für die Kombination und ist stabil im Zeitverlauf.

Für *Staphylococcus aureus* wurde die therapeutische Wirksamkeit an einem experimentellen Modell mit induzierter Arthritis bei Masthühnern von Mosleh *et al.* (2016)¹² untersucht und zeigte, dass die fixe Kombination, gegeben über 5 Tage in einer etwas geringeren Dosierung, zur Behandlung einer Infektion mit *S. aureus* wirksam ist. Darüber hinaus ist *S. aureus* laut Resapath-Daten nach wie vor sehr empfindlich gegen die Kombination. Jedoch wurde die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Indikation zur Behandlung bei *S. aureus* nicht als akzeptabel angesehen, da die Formulierung des Arzneimittels (Produkt zum Einrühren in Trinkwasser) gemäß der CVMP-Leitlinie für den Nachweis der Wirksamkeit von Tierarzneimitteln, die antimikrobielle Substanzen

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.

enthalten (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹, nur eine Indikation für sowohl Behandlung als auch Metaphylaxe im Fall von Nutztieren zulässt.

Zur Unterstützung der Indikation bei *A. paragallinarum* wurde nur eine bibliographische Quelle aus den Vereinigten Staaten angeführt (Crispo *et al.*, 2019)¹³ und es wurden keine weiteren Daten vorgelegt, auch keine Resapath-Empfindlichkeitsdaten. Diese Informationen wurden als unzureichend angesehen, um die Indikation zu akzeptieren.

Im Hinblick auf *Pasteurella multocida* wurde eine klinische Feldstudie von White *et al.* (1983)¹⁴ vorgelegt, die im ursprünglichen Dossier für die Genehmigung für das Inverkehrbringen enthalten war, dieser Studie wurde aber nur ein begrenzter Wert zuerkannt. Keine der bibliographischen Quellen unterstützte die Anwendung der Sulfadiazin-Trimethoprim-Kombination in der vorgeschlagenen Dosis bei Hühnern. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte keine Empfindlichkeitsdaten vor. Daher wurden diese Daten zur Unterstützung der Indikation als unzureichend angesehen.

Im Hinblick auf die Wartezeit legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine eigene Studie über den Abbau von Rückständen bei Masthühnern vor, die vor der Festlegung der endgültigen MRL-Werte für Trimethoprim gemäß den GLP-Leitlinien der OECD durchgeführt wurde. Die Masthühner wurden über 5 Tage mit Adjustol tmp sulfa liquide im Trinkwasser *ad libitum* mit einer mittleren tatsächlichen Dosis von $43,9 \pm 12,0$ mg/kg/Tag Sulfadiazin und $8,6 \pm 2,3$ mg/kg/Tag Trimethoprim behandelt.

Die Anzahl der für die Studie verwendeten Tiere (35) und die Zeit der Probenentnahme wurden als ausreichend angesehen, um eine Auswertung der Daten zu ermöglichen. Die aufgenommene Dosis wurde als repräsentativ für eine normale Verabreichung des Produkts und in Übereinstimmung mit dem Dosierschema in Griechenland und Portugal angesehen.

Für Sulfadiazin kann die statistische Methode für Haut angewendet werden, was zu einer Wartezeit von 9 Tagen führt, wobei das Linearitätskriterium allerdings nicht erfüllt ist. Für das übrige Gewebe kann die statistische Methode nicht angewendet werden, da bei den meisten Schlachtzeiten in den verschiedenen Geweben der verschiedenen untersuchten Tiere Konzentrationen unter der Bestimmungsgrenze (LOQ) gefunden wurden. Daher muss für die Berechnung der Wartezeit die alternative Methode angewendet werden. In diesem Fall sind an Tag 10 alle Rückstände in allen Geweben unter dem MRL-Wert für Sulfadiazin und nach Addition einer Sicherheitsspanne von 20 % wurde eine Wartezeit für Sulfadiazin von 12 Tagen als angemessen angesehen.

Bei Trimethoprim entspricht die LOQ dem MRL-Wert (50 µg/kg), daher kann das Verhalten von Trimethoprim-Rückständen nicht untersucht und folglich keine Wartezeit festgelegt werden.

Eine bedeutende Einschränkung wird allerdings im Hinblick auf die Daten über die Stabilität der Wirkstoffe in gefrorenem Zustand festgestellt. Eine Stabilität von Trimethoprim in gefrorenem Gewebe ist nicht gegeben. Sulfadiazin erscheint instabil in gefrorenem Nierengewebe (die Rückstandskonzentrationen liegen auch direkt nach Ende der Behandlung unter der LOQ). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab keine Erklärung für diese Beobachtung ab. Der Abbau von Sulfadiazin in der Niere wird daher als Ergebnis dieser Studie als unbekannt angesehen. Informationen über die angewendete Aufbewahrungsdauer der Geweberückstandeproben bei -20 °C wurden ebenfalls nicht vorgelegt. Aufgrund dieser Einschränkungen konnten keine Schlussfolgerungen aus der vorgelegten Studie zum Abbau von Rückständen gezogen werden.

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.

Darüber hinaus legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützende Dokumente zum Abbau von Sulfonamid- und Trimethoprim-Rückständen bei dieser Zieltierart vor. Dabei handelte es sich um verschiedene Zitate zu Rückständen im zusammenfassenden Bericht über Trimethoprim¹⁵ und bibliographische Quellen über Sulfonamid- und Trimethoprim-Rückstände.

Einzel betrachtet wurden die vorgelegten Daten als unzureichend angesehen, um eine angemessene Wartezeit bei Hühnern festzulegen. Allerdings wurde bei Betrachtung aller vorgelegten Daten in ihrer Gesamtheit und unter Berücksichtigung des Rahmens einer Befassung nach Artikel 34 beschlossen, dass die derzeit genehmigte Wartezeit von 12 Tagen für Hühnerfleisch und Schlachtnebenerzeugnisse bei Adjusol nach einer Dosis von 25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine angemessene Sicherheit für die Verbraucher bietet.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Diese Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgt im Zusammenhang mit Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG und dient der Harmonisierung der Genehmigungsbedingungen für das Tierarzneimittel Adjusol tmp sulfa liquide und zugehörige Bezeichnungen innerhalb der EU. Die Befassung führt zu einer vollständigen Harmonisierung der Produktinformationen. Diese Bewertung konzentriert sich auf Aspekte im Zusammenhang mit der Harmonisierung, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen könnten.

Adjusol ist eine Lösung zur Anwendung in Trinkwasser/Milch, die 83,35 mg/ml Sulfadiazin und 16,65 mg/ml Trimethoprim als Wirkstoffe enthält. Das Tierarzneimittel ist indiziert für Infektionen durch Bakterien, die empfindlich gegen die Kombination Sulfadiazin-Trimethoprim sind.

Bewertung des Nutzens

Die folgenden Anwendungsgebiete für Adjusol können auf Grundlage der vorgelegten Daten gestützt werden:

Saugkälber und -lämmer:

Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida* oder *Mannheimia haemolytica*, und Infektionen durch *Escherichia coli*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich ist.

Das Vorliegen der Erkrankung in der Gruppe muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

Schweine:

Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida* oder *Actinobacillus pleuropneumoniae*, und Infektionen durch *Streptococcus suis* oder *Escherichia coli*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich ist.

Das Vorliegen der Erkrankung in der Gruppe muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

Kaninchen:

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

Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegsinfektionen, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida*, und Colibacillose, hervorgerufen durch *Escherichia coli*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich sind.

Das Vorliegen der Erkrankung in der Gruppe muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

Hühner:

Behandlung und Metaphylaxe von Colibacillose, hervorgerufen durch *Escherichia coli*, das gegen Trimethoprim und Sulfadiazin empfindlich ist.

Das Vorliegen der Erkrankung in der Schar muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

Zur Unterstützung dieser Indikationen legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Kombination aus *In-vitro*-Empfindlichkeitsdaten, pharmakokinetischen Daten, eine PK/PD-Modellierung sowie Begründungen aus der wissenschaftlichen Literatur unter Einschluss von Wirksamkeitsdaten für die vorgeschlagene fixe Kombination oder für andere Kombinationen aus Trimethoprim und einem Sulfonamid vor.

Das genehmigte Dosierungsschema wurde für jede der Ziel-Bakterienarten durch eine Kombination aus PK/PD-Modellierung, aktuellen MHK-Werten, sofern verfügbar, und berichteten Wirksamkeitsdaten aus der Literatur zur Unterstützung des vorgeschlagenen Dosierungsschemas begründet.

Risikobeurteilung

Da die vom CVMP empfohlenen Dosierungsschemata nicht erhöht und die Indikationen im Hinblick auf die bereits genehmigten nicht erweitert wurden, ergeben sich durch die Bewertung der Sicherheit bei den Zieltierarten, der Umweltrisiken und der Anwendersicherheit keine neuen Aspekte.

Die in der Produktinformation vorgeschlagenen harmonisierten Warnungen und Sicherheitsmaßnahmen werden als angemessen angesehen, um die Sicherheit des Produkts für Zieltierarten und Anwender zu gewährleisten. Die Information, dass Trimethoprim im Boden schwer abbaubar ist, wurde in die Produktinformation aufgenommen.

Eine Studie zum Abbau von Rückständen bei Hühnern wurde vorgelegt, die im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Daten und die Validierung und folglich auf das Ergebnis als nicht beweiskräftig angesehen wurde. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte außerdem mehrere bibliographische Quellen vor, um die vorgeschlagenen Wartezeiten bei allen Zieltierarten zu begründen. Auf Basis der Auswertung der insgesamt verfügbaren Informationen wurde die Beibehaltung der derzeit festgelegten Wartezeiten bei allen Zieltierarten als sicher für die Verbraucher angesehen.

Informationen zur aktuellen Situation hinsichtlich der Resistenz gegen die Trimethoprim/Sulfonamid-Kombination wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt. Die Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung bei Tieren wurden in der Produktinformation ergänzt, um die aktuellen Empfehlungen zur vorsichtigen und vernünftigen Anwendung von antimikrobiellen Mitteln zu berücksichtigen. Die Informationen über pharmakodynamische Eigenschaften wurden mit den beobachteten Empfindlichkeitsraten für *E. coli* in jeder Zieltierart aktualisiert.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Die harmonisierte Produktinformation von Adjusol enthält die erforderlichen Informationen, um die sichere und wirksame Anwendung des Produkts bei der Zieltierart zu gewährleisten.

Adjusol enthält Warnhinweise zur vorsichtigen Anwendung von antimikrobiellen Mitteln gemäß der der CVMP-Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale antimikrobieller Mittel (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Anwender werden darauf hingewiesen, dass beim Umgang mit dem Tierarzneimittel angemessene Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden müssen, um eine Exposition zu vermeiden.

Die Wartezeiten wurden nach einer Auswertung der verfügbaren Daten über den Abbau von Rückständen aktualisiert, um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Adjusol wurde für die oben aufgeführten Indikationen bei Saugkälbern und -lämmern, Schweinen, Kaninchen und Hühnern akzeptiert. Die Resistenzsituation für die Zielpathogene wurde als positiv erachtet.

Es gibt kaum Belege für schwerwiegende Nebenwirkungen, abgesehen von der Anwendung bei Tieren, die unter schweren Leber- oder Nierenerkrankungen, Oligurie oder Anurie leiden.

Die Risiken für Anwender wurden als gering erachtet und es wurden angemessene Informationen in die Produktinformation aufgenommen, um die Sicherheit der Anwender sicherzustellen.

Es wurden zufriedenstellende Wartezeiten festgelegt, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Nach Abwägung der Gründe für diese Befassung und der Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Geltungsbereich des Verfahrens war nach Auffassung des CVMP die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Der CVMP berücksichtigte die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage und prüfte sämtliche eingereichten Daten.

empfohl der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Adjusol tmp sulfa liquid und zugehörigen Bezeichnungen, auf die in Anhang I Bezug genommen wird und für die die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind.

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

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

(Phantasiebezeichnung des Tierarzneimittels) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder mL enthält:

Wirkstoffe:

Sulfadiazin	83,35 mg
Trimethoprim	16,65 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch.

Hellgelbe Lösung, leicht viskös.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen, Schweine, Kaninchen und Hühner.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen

Behandlung und Metaphylaxe von Infektionen der Atemwege verursacht durch *Pasteurella multocida* oder *Mannheimia haemolytica* und Infektionen verursacht durch *Escherichia coli*, die sensibel gegenüber Trimethoprim und Sulfadiazin sind.

Die Erkrankung muss in der zu behandelnden Gruppe nachgewiesen sein, bevor das Tierarzneimittel verwendet wird.

Schweine

Behandlung und Metaphylaxe von Infektionen der Atemwege verursacht durch *Pasteurella multocida* oder *Actinobacillus pleuropneumoniae* und Infektionen verursacht durch *Streptococcus suis* oder *Escherichia coli*, die sensibel gegenüber Trimethoprim und Sulfadiazin sind.

Die Erkrankung muss in der zu behandelnden Gruppe nachgewiesen sein, bevor das Tierarzneimittel verwendet wird.

Kaninchen

Behandlung und Metaphylaxe von Infektionen der Atemwege verursacht durch *Pasteurella multocida* und Colibacillose verursacht durch *Escherichia coli*, die sensibel gegenüber Trimethoprim und Sulfadiazin sind.

Die Erkrankung muss in der zu behandelnden Gruppe nachgewiesen sein, bevor das Tierarzneimittel verwendet wird.

Hühner

Behandlung und Metaphylaxe von Colibacillose verursacht durch *Escherichia coli*, die sensibel gegenüber Trimethoprim und Sulfadiazin sind.

Die Erkrankung muss in der zu behandelnden Gruppe nachgewiesen sein, bevor das Tierarzneimittel verwendet wird.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen, den Hilfsstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht bei Tieren anwenden, die an einer schweren Erkrankung der Leber oder der Nieren, an Oligurie oder Anurie leiden.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Schwer erkrankte Tiere können einen verminderten Appetit und eine verminderte Wasseraufnahme haben. Falls notwendig, sollte die Konzentration des Tierarzneimittels im Trinkwasser angepasst werden, um sicherzugehen, dass die empfohlene Dosis aufgenommen wird.

Schweine, Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen und Kaninchen: Die Aufnahme der Medikation durch die Tiere kann aufgrund von Erkrankungen verändert sein. Im Falle einer unzureichenden Wasseraufnahme sollten die Tiere mit einem geeigneten injizierbaren Tierarzneimittel gemäß tierärztlicher Verordnung parenteral behandelt werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Aufgrund der anzunehmenden Variabilität (zeitlich, geografisch) der bakteriellen Empfindlichkeit gegenüber potenzierten Sulfonamiden kann sich die Resistenzlage in verschiedenen Regionen und sogar von Betrieb zu Betrieb unterscheiden. Daher wird empfohlen, bei der Anwendung bakteriologische Untersuchungen und Resistenztests durchzuführen. Dies gilt insbesondere für Infektionen mit *E. coli*, bei denen hohe Resistenzraten beobachtet werden. (Siehe Abschnitt 5.1).

Die Verwendung des Tierarzneimittels sollte auf den Ergebnissen einer Resistenztestung von Bakterien basieren, die von dem betroffenen Tier isoliert wurden. Falls das nicht möglich ist, sollte die Therapie auf der Grundlage von lokalen (regional, Betrieb) epidemiologischen Informationen zur Empfindlichkeit der Zielbakterien erfolgen.

Eine Verwendung des Tierarzneimittels, die von den Anweisungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC) abweicht, kann die Prävalenz von Bakterien erhöhen, die resistent gegenüber Sulfadiazin und Trimethoprim sind, und durch Kreuzresistenz ebenfalls die Effektivität von Kombinationen aus Trimethoprim und anderen Sulfonamiden verringern.

Offizielle, nationale und regionale antimikrobielle Richtlinien sollten bei der Verwendung des Tierarzneimittels berücksichtigt werden.

Um eine Schädigung der Nieren durch Kristallurie während der Behandlung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass das Tier eine ausreichende Menge Trinkwasser erhält.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Dieses Tierarzneimittel enthält Sulfadiazin, Trimethoprim und Macrogol, welche bei manchen Menschen zu allergischen Reaktionen führen können. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamiden kann zu Kreuzreaktionen mit anderen Antibiotika führen. Allergische Reaktionen auf diese Substanzen können gelegentlich ernsthafter Natur sein.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Sulfonamiden, Trimethoprim oder Macrogol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Dieses Tierarzneimittel kann Irritationen der Haut oder der Augen verursachen. Während der Vorbereitung und Verabreichung von medikiertem Trinkwasser sollte der Kontakt mit der Haut und den Augen vermieden werden. Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung, bestehend aus wasserdichten Handschuhen und einer Schutzbrille, tragen. Im Falle eines versehentlichen Kontakts mit den Augen oder der Haut sollte die betroffene Körperregion mit reichlich Wasser gewaschen werden. Falls sich ein Hautausschlag entwickelt, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Nach der Verwendung Hände waschen.

Dieses Tierarzneimittel könnte bei Verschlucken schädlich sein. Im Falle eines versehentlichen Verschluckens ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen wurde bei Hühnern von verminderter Wasseraufnahme berichtet. In der Literatur wurden Hypersensitivitätsreaktionen beschrieben.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben Hinweise auf teratogene und fetotoxische Effekte.

Die Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode wird nicht empfohlen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht gemeinsam mit Kokzidiostatika oder Tierarzneimitteln, die Sulfonamide enthalten, verabreichen.

Nicht gemeinsam mit PABA (Para-Aminobenzoesäure) verabreichen.

Sulfonamide verstärken die Wirkung von Antikoagulantien.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung:

Zur oralen Eingabe über Trinkwasser/ Milchaustauscher.

Dosierung:

Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen

12,5 mg Sulfadiazin und 2,5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht (entsprechend 1,5 ml der Lösung pro 10 kg Körpergewicht), alle 12 Stunden an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen, gemischt mit Milchaustauscher (wenn das Wasser hinzugefügt wird).

Schweine und Kaninchen

25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Lebendgewicht pro Tag (entsprechend 3 ml der Lösung pro 10 kg Lebendgewicht pro Tag), an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen, kontinuierlich angeboten, mit Trinkwasser verdünnt.

Hühner

25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Lebendgewicht pro Tag (entsprechend 0,3 ml der Lösung pro kg Lebendgewicht pro Tag), an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen, kontinuierlich angeboten, mit Trinkwasser verdünnt.

Anleitung für die Zubereitung des behandelten Trinkwassers/ Milchaustauschers

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Unterdosierungen zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden. Die Aufnahme des mit dem Tierarzneimittel behandelten Trinkwassers/ Milchaustauschers ist abhängig vom physiologischen und klinischen Zustand der Tiere. Um die korrekte Dosierung aufrecht zu erhalten, sollte die Konzentration von Sulfadiazin und Trimethoprim an die aufgenommene Menge Trinkwasser/ Milchaustauscher angepasst werden.

Die Einwaage des Tierarzneimittels im Trinkwasser/ Milchaustauscher sollte anhand der folgenden Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Dosis (mg Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht pro Tag)} \times \text{Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Durchschnittliche Wasseraufnahme (Liter) pro Tier pro Tag}} = \text{mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser/ Milch}$$

Das mit dem Tierarzneimittel behandelte Trinkwasser sollte während der Behandlung die einzige Trinkwasserquelle sein. Jegliches behandelte Trinkwasser, das nicht innerhalb von 24 Stunden aufgenommen wurde, muss entsorgt werden.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Eine Überdosis von Sulfonamiden wirkt nephrotoxisch. In entsprechenden Fällen sollte die Verabreichung beendet werden.

4.11 Wartezeit(en)

Kälber:

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Lämmer:

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Schweine:

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Kaninchen:

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Hühner:

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Eier: Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung.
ATCvet-Code: QJ01EW10.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Trimethoprim und Sulfadiazin haben ein breites Wirkspektrum gegen gram-positive und gram-negative Bakterien, einschließlich *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* und *E. coli in vitro*. Sulfonamide blockieren die Umwandlung von Para-Aminobenzoensäure zu Dihydrofolsäure. Ihr Effekt ist bakteriostatisch.

Trimethoprim hemmt das Enzym Dihydrofolsäure-Reduktase, welches Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure umwandelt.

Der Effekt von Trimethoprim in Kombination mit Sulfonamiden ist bakterizid. Sulfonamide und Trimethoprim blockieren sukzessiv zwei Enzyme, die eine wichtige Bedeutung für den Metabolismus der Bakterien haben. Ihr Effekt ist synergistisch und zeitabhängig.

Bakterielle Resistenzen gegen Trimethoprim und Sulfonamide können auf fünf Hauptmechanismen beruhen: (1) Änderungen der Permeabilitätsbarriere und/oder der Efflux-Pumpen, (2) von Natur aus unempfindliche Zielenzyme, (3) Änderungen an den Zielenzymen, (4) Änderungen der Zielenzyme durch Mutationen oder Rekombinationen, (5) erworbene Resistenz durch arzneimittelresistente Zielenzyme.

Die verfügbaren Daten von Vetpath IV (Jahre 2015 und 2016) zur Empfindlichkeit von *E. coli* und aus dem Report des 2019 Resapath Programm sind im Folgenden zusammengefasst:

Die dargestellten Daten zeigten ein hohes Maß an Resistenzen bei *E. coli*, die von Schweinen isoliert wurden (39% wurden in den Daten von VetPath IV als sensibel klassifiziert, n=333, und 51% in den Daten von Resapath, n=1834).

Bei Isolaten von Kälbern wurde nach Daten von VetPath IV eine Sensibilität von 70% festgestellt (n=230), während die Daten des Resapath Programms eine Sensibilität von 60% bzw. 61% bei Isolaten von nicht-wiederkäuenden Kälbern (n=4148) bzw. Lämmern (n=334) ergaben. Diese Beobachtungen wurden mit der Existenz einer resistenten Population erklärt, worauf die bimodale Verteilung der MHK-Daten schließen lässt.

Für *E. coli* bei Kaninchen lag der prozentuale Anteil für Sensibilität, laut Datenlage des Resapath Programmes, bei lediglich 34% (n=227).

Bei *E. coli* von Hühnern und Puten ergaben die Daten des VetPath IV Programmes (n=65) eine Sensibilität von 83%.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sulfadiazin und Trimethoprim sind abhängig von der Spezies. Bei kontinuierlicher Gabe über das Trinkwasser werden Konzentrationen im Gleichgewichtszustand nach etwa 2 Tagen erreicht.

Allgemein weist Sulfadiazin eine fast vollständige und schnelle orale Absorption auf mit sehr stabilen Plasmaraten und einer oralen Verfügbarkeit zwischen 80 und 90%, abgesehen von Kaninchen, bei welchen diese bei 29% liegt. Die Bindung an Plasmaproteine variiert, in Abhängigkeit von der Spezies, zwischen 28 und 80% (28% bei Schweinen, 49% bei Kälbern, 80% bei Hühnern). Sulfadiazin verteilt sich bei allen Spezies in die meisten Gewebe und Organe gut. Sulfadiazin wird in der Leber metabolisiert und hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

Trimethoprim wird, nach oraler Gabe schnell und umfangreich absorbiert mit einer oralen Verfügbarkeit zwischen 80 und 90%. Abhängig von der Spezies werden ungefähr 30 bis 60% des Trimethoprim an Plasmaproteine gebunden (49% bei Schweinen, 57% bei Kälbern, 77% bei Hühnern). Bei allen Spezies wird es in die meisten Gewebe und Organe gut verteilt. Die Konzentrationen in den Geweben, insbesondere in Lunge, Leber und Nieren, sind häufig höher als die korrespondierenden Plasmakonzentrationen. Die Eliminationsrate von Trimethoprim ist bei allen Spezies generell schneller als die von Sulfadiazin.

Umweltverträglichkeit

Trimethoprim persistiert in Böden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Macrogol 200
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: Sofort verbrauchen.
Haltbarkeit nach Verdünnen in Trinkwasser gemäß den Anweisungen: 24 Stunden.
Haltbarkeit nach Verdünnen in Milch gemäß den Anweisungen: 2 Stunden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Trocken lagern.
Vor Licht schützen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen oder Behälter mit einem Plastik-Schraubverschluss.

Packungsgrößen:
Pappschachtel mit einer Flasche von 100 mL, 250 mL, 500 mL oder 1 L Inhalt.
Behälter mit 2 L, 5 L, 10 L Inhalt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

National auszufüllen

10. STAND DER INFORMATION

National auszufüllen

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG und
ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Pappschachtel und Flasche mit 100 mL, 250 mL, 500 mL oder 1 L
Behälter mit 2 L, 5 L, 10 L

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält:
83,35 mg Sulfadiazin
16,65 mg Trimethoprim

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch.

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

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

5. ZIELTIERART(EN)

Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen, Schweine, Kaninchen und Hühner

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT(EN)

Kälber
Essbare Gewebe: 12 Tage.

Lämmer

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Schweine

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Kaninchen

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Hühner

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Eier: Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

Nach erstmaligem Öffnen sofort verbrauchen.

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Trocken lagern.

Vor Licht schützen.

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK "FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS "ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

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

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION:

<Phantasiebezeichnung> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber und Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankreich

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch

Sulfadiazin

Trimethoprim

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Jeder ml enthält:

Wirkstoffe:

Sulfadiazin 83,35 mg

Trimethoprim 16.65 mg

Hellgelbe Lösung, leicht viskös.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen

Behandlung und Metaphylaxe von Infektionen der Atemwege verursacht durch *Pasteurella multocida* oder *Mannheimia haemolytica* und Infektionen verursacht durch *Escherichia coli*, die sensibel gegenüber Trimethoprim und Sulfadiazin sind.

Die Erkrankung muss in der zu behandelnden Gruppe nachgewiesen sein, bevor das Tierarzneimittel verwendet wird.

Schweine

Behandlung und Metaphylaxe von Infektionen der Atemwege verursacht durch *Pasteurella multocida* oder *Actinobacillus pleuropneumoniae* und Infektionen verursacht durch *Streptococcus suis* oder *Escherichia coli*, die sensibel gegenüber Trimethoprim und Sulfadiazin sind.

Die Erkrankung muss in der zu behandelnden Gruppe nachgewiesen sein, bevor das Tierarzneimittel verwendet wird.

Kaninchen

Behandlung und Metaphylaxe von Infektionen der Atemwege verursacht durch *Pasteurella multocida* und Colibacillose verursacht durch *Escherichia coli*, die sensibel gegenüber Trimethoprim und Sulfadiazin ist.

Die Erkrankung muss in der zu behandelnden Gruppe nachgewiesen sein, bevor das Tierarzneimittel verwendet wird.

Hühner

Behandlung und Metaphylaxe von Colibacillose verursacht durch *Escherichia coli*, die sensibel gegenüber Trimethoprim und Sulfadiazin ist.

Die Erkrankung muss in der zu behandelnden Gruppe nachgewiesen sein, bevor das Tierarzneimittel verwendet wird.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen, den Hilfsstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht bei Tieren anwenden, die an einer schweren Erkrankung der Leber oder der Nieren, an Oligurie oder Anurie leiden.

6. NEBENWIRKUNGEN

In sehr seltenen Fällen wurde bei Hühnern von verminderter Wasseraufnahme berichtet. In der Literatur wurden Hypersensitivitätsreaktionen beschrieben.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERART(EN)

Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen, Schweine, Kaninchen und Hühner.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Art der Anwendung:

Zur oralen Eingabe über Trinkwasser/ Milchaustauscher.

Dosierung:

Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen

12,5 mg Sulfadiazin und 2,5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht (entsprechend 1,5 ml der Lösung pro 10 kg Körpergewicht), alle 12 Stunden an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen, gemischt mit Milchaustauscher (wenn das Wasser hinzugefügt wird).

Schweine und Kaninchen

25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Lebendgewicht pro Tag (entsprechend 3 ml der Lösung pro 10 kg Lebendgewicht pro Tag), an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen, kontinuierlich angeboten, mit Trinkwasser verdünnt.

Hühner

25 mg Sulfadiazin und 5 mg Trimethoprim pro kg Lebendgewicht pro Tag (entsprechend 0,3 ml der Lösung pro kg Lebendgewicht pro Tag), an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen, kontinuierlich angeboten, mit Trinkwasser verdünnt.

Anleitung für die Zubereitung des behandelten Trinkwassers/ Milchaustauschers:

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Unterdosierungen zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden. Die Aufnahme des mit dem Tierarzneimittel behandelten Trinkwassers/ Milchaustauschers ist abhängig vom physiologischen und klinischen Zustand der Tiere. Um die korrekte Dosierung aufrecht zu erhalten, sollte die Konzentration von Sulfadiazin und Trimethoprim an die aufgenommene Menge Trinkwasser/ Milchaustauscher angepasst werden.

Die Einwaage des Tierarzneimittels im Trinkwasser/ Milchaustauscher sollte anhand der folgenden Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Dosis (mg Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht pro Tag)} \times \text{Durchschnittliches Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Durchschnittliche Wasseraufnahme (Liter) pro Tier pro Tag}} = \text{___ mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser/ Milch}$$

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Das mit dem Tierarzneimittel behandelte Trinkwasser sollte während der Behandlung die einzige Trinkwasserquelle sein. Jegliches behandelte Trinkwasser, das nicht innerhalb von 24 Stunden aufgenommen wurde, muss entsorgt werden.

10. WARTEZEIT(EN)

Kälber

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Lämmer

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Schweine

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Kaninchen

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Hühner

Essbare Gewebe: 12 Tage.

Eier: Zu keinem Zeitpunkt bei Tieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.
Trocken lagern.
Vor Licht schützen.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: Sofort verbrauchen.
Haltbarkeit nach Verdünnen in Trinkwasser gemäß den Anweisungen: 24 Stunden.
Haltbarkeit nach Verdünnen in Milch gemäß den Anweisungen: 2 Stunden.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Schwer erkrankte Tiere können einen verminderten Appetit und eine verminderte Wasseraufnahme haben. Falls notwendig, sollte die Konzentration des Tierarzneimittels im Trinkwasser angepasst werden, um sicherzugehen, dass die empfohlene Dosis aufgenommen wird.

Schweine, Kälber und Lämmer vor dem Wiederkäuen und Kaninchen: Die Aufnahme der Medikation durch die Tiere kann aufgrund von Erkrankungen verändert sein. Im Falle einer unzureichenden Wasseraufnahme sollten die Tiere mit einem geeigneten injizierbaren Tierarzneimittel gemäß tierärztlicher Verordnung parenteral behandelt werden .

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Aufgrund der anzunehmenden Variabilität (zeitlich, geografisch) der bakteriellen Empfindlichkeit gegenüber potenzierten Sulfonamiden kann sich die Resistenzlage in verschiedenen Regionen und sogar von Betrieb zu Betrieb unterscheiden. Daher wird empfohlen, bei der Anwendung bakteriologische Untersuchungen und Resistenztests durchzuführen. Dies gilt insbesondere für Infektionen mit *E. coli*, bei denen hohe Resistenzraten beobachtet werden.

Die Verwendung des Tierarzneimittels sollte auf den Ergebnissen einer Resistenztestung von Bakterien basieren, die von dem betroffenen Tier isoliert wurden. Falls das nicht möglich ist, sollte die Therapie auf der Grundlage von lokalen (regional, Betrieb) epidemiologischen Informationen zur Empfindlichkeit der Zielbakterien erfolgen.

Eine Verwendung des Tierarzneimittels, die von den Anweisungen der Gebrauchsinformation des Tierarzneimittels abweicht, kann die Prävalenz von Bakterien erhöhen, die resistent gegenüber Sulfadiazin und Trimethoprim sind, und durch Kreuzresistenz ebenfalls die Effektivität von Kombinationen aus Trimethoprim und anderen Sulfonamiden verringern.

Offizielle, nationale und regionale antimikrobielle Richtlinien sollten bei der Verwendung des Tierarzneimittels berücksichtigt werden.

Um eine Schädigung der Nieren durch Kristallurie während der Behandlung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass das Tier eine ausreichende Menge Trinkwasser erhält.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Dieses Tierarzneimittel enthält Sulfadiazin, Trimethoprim und Macrogol, welche bei manchen Menschen zu allergischen Reaktionen führen können. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamiden kann zu Kreuzreaktionen mit anderen Antibiotika führen. Allergische Reaktionen auf diese Substanzen können gelegentlich ernsthafter Natur sein.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Sulfonamiden, Trimethoprim oder Macrogol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Dieses Tierarzneimittel kann Irritationen der Haut oder der Augen verursachen. Während der Vorbereitung und Verabreichung von medikiertem Trinkwasser sollte Kontakt mit der Haut und den Augen vermieden werden. Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung, bestehend aus wasserdichten Handschuhen und einer Schutzbrille, tragen. Im Falle eines versehentlichen Kontakts mit den Augen oder der Haut sollte die betroffene Körperregion mit reichlich Wasser gewaschen werden. Falls sich ein Hautausschlag entwickelt, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Nach der Verwendung Hände waschen.

Dieses Tierarzneimittel könnte bei Verschlucken schädlich sein. Im Falle eines versehentlichen Verschluckens ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode:

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben Hinweise auf teratogene und fetotoxische Effekte.

Die Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode wird nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Nicht gemeinsam mit Kokzidiostatika oder Tierarzneimitteln, die Sulfonamide enthalten, verabreichen.

Nicht gemeinsam mit PABA (Para-Aminobenzoesäure) verabreichen.

Sulfonamide verstärken die Wirkung von Antikoagulantien.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

Eine Überdosis von Sulfonamiden wirkt nephrotoxisch. In entsprechenden Fällen sollte die Verabreichung beendet werden.

Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Fragen Sie Ihren Tierarzt, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

<DD/MM/YYYY>

National auszufüllen

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen:

Pappschachtel mit einer Flasche von 100 mL, 250 mL, 500 mL oder 1 L Inhalt.

Behälter mit 2 L, 5 L, 10 L Inhalt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.