

## **Bilag I**

**Liste over veterinærlægemidlets navne, lægemiddelform, styrke, måldyrearter, administrationsvej og indehaver af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne**

<b>Medlemsstat EU/EØS</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelse</b>	<b>Navn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddelform</b>	<b>Dyrearter</b>	<b>Administration svej</b>
Frankrig	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimethoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oral opløsning	Kvæg (kalve), får (lam), svin, kaniner, fjerkræ (kyllinger, kalkuner, ænder)	Oral anvendelse
Grækenland	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	Oral opløsning	Slagtekyllinger	Oral anvendelse
Luxembourg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimethoprim Sulfadiazin	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Oral opløsning	Kvæg (kalve), får (lam), svin, kaniner, fjerkræ (kyllinger, kalkuner, ænder)	Oral anvendelse
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	Oral opløsning	Slagtekyllinger	Oral anvendelse

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen**

# Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Adjusol TMP Sulfa Liquide og relaterede navne (se bilag I)

## 1. Indledning

Adjusol TMP Sulfa Liquide og relaterede navne (herefter benævnt Adjusol) er en opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk indeholdende 83,35 mg/ml sulfadiazin og 16,65 mg/ml trimethoprim som aktive stoffer. Veterinærlægemidlet er indiceret til behandling af infektioner forårsaget af bakterier, der er følsomme over for kombinationen af sulfadiazin og trimethoprim.

Den 8. juli 2019 fremsendte Europa-Kommissionen i henhold til artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF en anmodning om indledning af en indbringelsesprocedure vedrørende Adjusol TMP Sulfa Liquide og relaterede navne til CVMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur. Europa-Kommissionen indbragte sagen på grund af forskellige nationale beslutninger i EU's medlemsstater, der medførte forskelle i produktinformationen for Adjusol TMP Sulfa Liquide og relaterede navne.

De primære områder, der hersker uenighed om i den eksisterende produktinformation, vedrører måldyrearter, indikationer og dosering.

## 2. Diskussion af de foreliggende data

Til støtte for de ansøgte indikationer hos måldyrearterne (se nedenfor) fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse en kombination af *in vitro*-følsomhedsdata, farmakokinetiske data, en farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) modelleringstilgang og underbyggende data fra den videnskabelige litteratur, herunder effektdata for den ansøgte fastdosiskombination eller andre kombinationer af trimethoprim og et sulfonamid.

En litteraturgennemgang blev fremlagt til bestemmelse af den relevante bakterie, der skulle behandles af kombinationen for hver dyreart, men den blev anset for utilstrækkelig til at understøtte nogen indikation.

Der foreligger kun få kliniske data for virkningen af kombinationen i dossieret for Adjusol og i den videnskabelige litteratur. Studierne var som regel gamle, omfattede en lille population, brugte andre doser end de ansøgte og andre underkategorier af dyr, og administrationsvejen var ikke altid via drikkevand. I nogle studier blev der brugt andre sulfonamider end sulfadiazin. CVMP vurderede derfor, at den fremlagte litteratur ikke var afgørende, men kunne understøtte de ansøgte indikationer.

I mangel af robuste kliniske data fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse en PK/PD-model til underbyggelse af indikationerne og doseringsregimerne for alle måldyrearter.

Flere litteraturhenvisninger blev fremlagt og opsummeret af indehaveren af markedsføringstilladelse for at beskrive stoffernes kinetiske adfærd i alle måldyrearterne. Gennemgangen er omfattende, fuldstændig og godt indarbejdet i oplysningerne i produktresuméets pkt. 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber".

Der er tydeligt redegjort i den videnskabelige litteratur for, at sulfonamider og trimethoprim er bakteriostatisk stoffer, når hvert stof bruges individuelt, men at de virker antibakterielt, når de bruges i kombination. Stofferne virker synergistisk mod følsomme bakterier.

Det klassiske mønster for antimikrobiel aktivitet, der stemmer overens med klassifikationen af sulfonamider og trimethoprim, er en tidsafhængig aktivitet (koncentrationsafhængigt drab), hvor  $T > MIC$  (mindste hæmmende koncentration) anses som det hensigtsmæssige PK/PD-indeks (plasmakoncentrationen under behandlingsforløbet bør ikke falde til under en vis effektiv

plasmakoncentration). Indehaveren af markedsføringstilladelse har ikke foretaget en vurdering ved hjælp af denne tilgang, men valgte i stedet AUC/MIC som PK/PD-indeks. Toutain *et al.* (2019)<sup>1</sup> har ved hjælp af en semi-mekanistisk *in silico*-model påvist, at AUC/MIC er det mest hensigtsmæssige indeks, når den terminale halveringstid er relativt lang i forhold til doseringsintervallet. Selvom CVMP fandt denne tilgang acceptabel, blev det også vurderet, at det var vigtigt at validere AUC/MIC som indeks for effekt for at sikre, at man ikke øgede risikoen for fremme af antimikrobiel resistens, når  $T > MIC$  er en relevant metrik. Det er desuden velkendt, at de tre PK/PD-indeks (T > MIC, AUC/MIC og  $C_{max}/MIC$ ) udviser en vis ko-linearitet (Greko *et al.*, 2003)<sup>2</sup>. CVMP ville af disse grunde have foretrukket en PK/PD-analyse baseret på både T > MIC og AUC/MIC.

Hvad angår den tilgang, som indehaveren af markedsføringstilladelse valgte, blev breakpointværdien for PK/PD-indekset (AUC/MIC) til opnåelse af en antibakteriel effekt skønnet at være højere end 25 timer baseret på Cheng *et al.* (2009)<sup>3</sup>. Værdien blev opnået hos en specifik population af mennesker (thailandske enkeltpersoner) på basis af virksomhedens egne *time-kill*-studier (udført med isolater af *Burkholderia pseudomallei*) og blev derfor ikke anerkendt af CVMP som en universel værdi. Selvom den sandsynlige antibakterielle virkning normalt accepteres som opnået ved værdier omkring 100, accepterede CVMP dog i forbindelse med denne artikel 34-procedure PD-målværdien som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelse.

Desuden foretog indehaveren af markedsføringstilladelse en række ekstrapoleringer i PK/PD-modellen, f.eks. vedrørende lineær PK-adfærd, lav variabilitet i koncentrationerne og ensartethed af lægemiddelformerne. I forbindelse med denne artikel 34-procedure og i betragtning af, at denne antimikrobielle kombination er blevet anvendt i flere årtier, og at der er få litteraturreferencer, hvor der er anvendt drikkevand, og at en sammenligning dermed er vanskelig, kan CVMP overordnet set acceptere disse ekstrapoleringer.

I lyset af ovenstående bemærkede CVMP, at strukturen af den numeriske tilgang (med en direkte ekstrapolering af AUC, når de data, der skulle sammenlignes, blev opnået med en anden dosis) og formlen var acceptable. De numeriske beregninger blev anset som korrekte, og derfor kunne de værdier over MIC, som indehaveren af markedsføringstilladelse havde fastlagt, accepteres.

Det bør bemærkes, at der opnås en MIC-værdi for hvert aktivt stof, og at der ved sammenligning med MIC-værdier kun kan anvendes én værdi (*cut-off*-værdien), dvs. værdien for kombinationen. Derfor og i betragtning af den førnævnte synergistiske effekt var den MIC-begrænsende værdi, der blev anvendt til fastlæggelse af prædiktiv virkning, værdien for sulfonamid.

### Præ-drøvtyggende kalve

Den ansøgte indikation var: "Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* eller *Mannheimia haemolytica* og akut enteritis forårsaget af *Salmonella* spp. og akut enteritis og arthritis forårsaget af *Escherichia coli* eller septikæmi, der skyldes de samme trimethoprim- og sulfadiazin-følsomme bakterier". Til støtte herfor fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse farmakokinetiske data for kombinationer af sulfadiazin og trimethoprim, en PK/PD-beskrivelse og en litteraturgennemgang for målpatogenerne.

---

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.

Der blev ikke fremlagt kliniske data til støtte for kombinationens virkning mod disse patogener i klinisk praksis. En litteraturgennemgang blev fremlagt, men på grund af forskellene i aktive stoffer, doser og/eller administrationsvej, blev det vurderet, at den havde en begrænset værdi.

Der blev henvist til Roussel *et al.* (1991)<sup>4</sup>. I den gennemgangsartikel beskriver White *et al.* (1981)<sup>5</sup> et forsøg, hvori eksperimentelt induceret salmonellose hos kalve blev behandlet med trimethoprim (4 mg/kg) og sulfadiazin (20 mg/kg) indgivet enten intramuskulært eller intravenøst. Den formulering er imidlertid forskellig fra Adjusols formulering, ligesom administrationsvejen og dosen er forskellige.

Følsomhedsdata ekstraheret fra monitoreringsprogrammerne Vetpath IV (2015 og 2016), fra Resapath (2015-2018) og faglitteraturen (fra 1997 og fra 2009-2012) stemmer overens med hinanden. For *E. coli*, *Salmonella enterica* (ikke-specierede) og *S. enterica Typhimurium* (n = 5) blev der rapporteret om en følsomhed på hhv. 70 %, 92 % og 100 %. Desuden blev der beregnet en MIC<sub>90</sub> på 0,5 og 0,25 µg/ml for hhv. *M. haemolytica* og *P. multocida*.

Ifølge den teoretiske PK/PD-analyse, som indehaveren af markedsføringstilladelse udførte (se de generelle bemærkninger ovenfor), vil de anbefalede doser for kalve på 12,5 mg sulfadiazin og 2,5 mg trimethoprim pr. kg kropsvægt givet hver 12. time i 4-7 på hinanden følgende dage gøre det muligt at behandle målbakterier med en MIC under 4,9 µg/ml for sulfadiazin. Der blev ikke fremlagt data for trimethoprim. Baseret på de tilgængelige data blev *cut-off*-værdier på 0,25, 0,5, 0,25 og 1 µg/ml beregnet for hhv. *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* og *E. coli*.

Hvad angår *Salmonella*, blev det imidlertid vurderet, at denne indikation og dosis, som ikke er videnskabeligt begrundet for en trimethoprim/sulfadiazin-formulering i drikkevand/mælk til behandling af *Salmonella*-infektioner hos kalve, kan medføre behandlingssvigt og latente bærere, som udgør en yderligere risiko for dyrs og menneskers sundhed. Behandling og metafylakse af *Salmonella* spp.-infektioner hos fødevarereproducerende dyr er betænkeligt. Anvendelse af antimikrobielle stoffer til behandling af klinisk salmonellose er diskutabelt af primært to grunde. For det første er behandling kun potentielt nyttig i de tidlige stadier af infektionen og med et antimikrobielt stof med PK/PD-karakteristika, der kan være effektive. For det andet er der ved antimikrobiel behandling risiko for inducering af bærer-status hos dyr samt fremme af resistent *Salmonella*. Der er draget lignende konklusioner for antibiotisk behandling af ikke-typhoidal *Salmonella* hos mennesker; her blev det på basis af adskillige placebokontrollerede studier konkluderet, at antibiotisk behandling betød, at passage af den samme *Salmonella*-serotype en måned efter behandling var næsten dobbelt så sandsynligt (RR 1,96; 95 %-KI: 1,29-2,98; 112 forsøgspersoner; tre studier), hvilket var statistisk signifikant<sup>6</sup>. Derudover er dyr, der er ikke-kliniske bærere af *Salmonella*, og som kommer ind i fødevarerækeden, et stort problem for menneskers sundhed. Som bemærket i CVMP/CHMP-rapporten vedrørende Kategoriseringen af antibiotika (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)<sup>7</sup> har nylig evidens desuden vist, at oral antibiotisk behandling generelt forårsager mere antimikrobiel resistens end behandling med injicerbare antibiotika (Zhang *et al.*, 2013<sup>8</sup>, og Zhou *et al.*, 2020<sup>9</sup>).

Ydermere er resistens over for trimethoprim og sulfadiazin godt beskrevet for *Salmonella* spp. (f.eks. *sul1*-, *sul2*- og *dhfr1*-generne), der kan være til stede på mobile genetiske elementer samt

---

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.

multiresistente integroner (Randall *et al.*, 2004)<sup>10</sup>. CVMP konkluderede derfor, at indikationen for *Salmonella* spp. ikke var begrundet.

Hvad angår tilbageholdelsestiden, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse ikke studier af restkoncentrationer af Adjusol hos kalve. Som begrundelse for den ansøgte tilbageholdelsestid for kød og indmad fra kalve fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse publikationer vedrørende nedbrydningen af sulfonamid- og trimethoprimrester i denne måldyreart.

De fremlagte oplysninger blev vurderet som utilstrækkelige til at fastlægge en passende tilbageholdelsestid for kalve. Det bør dog bemærkes, at kalve kun var tilladt som måldyreart i Frankrig og Luxembourg med en tilbageholdelsestid på 12 dage for kød og indmad, og at der derfor ikke er taget nogen divergerende beslutninger.

I betragtning af rammerne for artikel 34-procedurer og af, at indehaveren af markedsføringstilladelse aldrig har modtaget en indberetning af en mistanke om en overtrædelse af MRL-værdien for Adjusol, og for at sikre den løbende tilgængelighed af veterinærlægemidler blev det konkluderet, at en fastholdelse af den aktuelt godkendte tilbageholdelsestid på 12 dage for kød og indmad fra kalve behandlet med Adjusol ved en dosis på 12,5 mg sulfadiazin og 2,5 mg trimethoprim pr. kg kropsvægt hver 12. time i 4-7 på hinanden følgende dage vil være hensigtsmæssigt for forbrugersikkerheden.

### **Præ-drøvtyggende lam**

Der blev ikke fremlagt data til støtte for nogen indikation hos lam. Det er dog alligevel muligt i forbindelse med en artikel 34-procedure at fastholde en indikation på grundlag af velkendt anvendelse og manglende evidens for en risiko, f.eks. nye lægemiddelovervågningsdata vedrørende formodet manglende effekt. Lam har været godkendt som måldyreart i Frankrig i årtier med samme indikationer som kalve. Ekstrapolering af indikationerne fra kalve kan derfor accepteres for lam.

Hvad angår tilbageholdelsestiden, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse ikke studier af restkoncentrationer af Adjusol hos lam. Som begrundelse for den ansøgte tilbageholdelsestid for kød og indmad fra lam fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse publikationer vedrørende nedbrydningen af sulfonamid- og trimethoprimrester hos denne måldyreart.

De fremlagte oplysninger blev vurderet som utilstrækkelige til at fastlægge en passende tilbageholdelsestid for lam. På grundlag af de samme overvejelser som for kalve blev det imidlertid konkluderet, at en fastholdelse af den aktuelt godkendte tilbageholdelsestid på 12 dage for kød og indmad fra lam behandlet med Adjusol ved en dosis på 12,5 mg sulfadiazin og 2,5 mg trimethoprim pr. kg kropsvægt hver 12. time i 4-7 på hinanden følgende dage vil være hensigtsmæssigt for forbrugersikkerheden.

### **Svin**

Den ansøgte indikation var: "Behandling og metafylakse af polyarthritis forårsaget af *Streptococcus suis*, luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae* og akut enteritis forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin". Til støtte herfor fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse farmakokinetiske data for kombinationer af sulfadiazin og trimethoprim, en PK/PD-beskrivelse og en litteraturgennemgang for målpatogenerne.

Der blev ikke fremlagt kliniske data til støtte for kombinationens virkning mod disse patogener i klinisk praksis. Der blev fremlagt en litteraturgennemgang, men selvom det anerkendtes, at kombinationen er vidt udbredt til behandling i de ansøgte indikationer, blev det som følge af forskellene i aktive stoffer,

---

<sup>10</sup> 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.

dosering og/eller administrationsvej vurderet, at denne gennemgang havde begrænset værdi og kun kunne anses som understøttende.

Ifølge den PK/PD-analyse, som indehaveren af markedsføringstilladelse udførte (se den generelle bemærkning ovenfor), vil de anbefalede doser for svin på 25 mg sulfadiazin og 5 mg trimethoprim pr. kg kropsvægt givet hver 12. time i 4-7 på hinanden følgende dage gøre det muligt at behandle målbakterier med en MIC under 4,6 µg/ml for sulfadiazin og 0,18 µg/ml for trimethoprim. Baseret på de tilgængelige data blev *cut-off*-værdier på 4, 1 og 1 µg/ml beregnet for hhv. *S. suis*, *P. multocida* og *E. coli*. For *A. pleuropneumoniae* blev en MIC<sub>90</sub> på 0,25 µg/ml rapporteret.

Desuden indikerer data fra Vetpath IV, fra Resapath og faglitteraturen en meget lav følsomhed hos *E. coli*, mens følsomheden hos *P. multocida* og *S. suis* fortsat er høj. På den anden side er trimethoprim/sulfadiazin klassificeret som kategori D-antimikrobielle stoffer og bør derfor om muligt anvendes som førstelinjebehandling. Andre behandlinger af colibacillose hos svin omfatter til gengæld aminoglykosider (kategori C), quinoloner (kategori B) og colistin (kategori A). Derfor fandt CVMP det begrundet at acceptere den ansøgte indikation (især da den specifikt vedrører følsomme *E. coli*, og da det i produktresuméets pkt. 4.5 "Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen" er angivet, at bakteriologisk prøvetagning og følsomhedstestning er særlig vigtigt ved *E. coli* på grund af resistens) og dermed fastholde muligheden for at bruge trimethoprim/sulfadiazin som førstelinjebehandling af colibacillose i områder/på bedrifter, hvor *E. colis* følsomhedsprofil tillader dette.

Hvad angår tilbageholdelsestiden, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse ikke studier af restkoncentrationer af Adjusol hos svin. Som begrundelse for den ansøgte tilbageholdelsestid for kød og indmad fra svin fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse publikationer vedrørende nedbrydningen af sulfonamid- og trimethoprimrester hos denne måldyreart.

De fremlagte oplysninger blev vurderet som utilstrækkelige til at fastlægge en passende tilbageholdelsestid for svin. På grundlag af de samme overvejelser som for kalve blev det imidlertid konkluderet, at en fastholdelse af den aktuelt godkendte tilbageholdelsestid på 12 dage for kød og indmad fra svin behandlet med Adjusol ved en dosis på 25 mg sulfadiazin og 5 mg trimethoprim pr. kg kropsvægt hver 12. time i 4-7 på hinanden følgende dage vil være hensigtsmæssigt for forbrugersikkerheden.

## Kaniner

Den ansøgte indikation var: "Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og akut enteritis forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin. Behandling af mastitis eller hudsygdom forårsaget af *Staphylococcus aureus*, der er følsom over for trimethoprim og sulfadiazin". Til støtte herfor fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse farmakokinetiske data for kombinationer af sulfadiazin og trimethoprim, en PK/PD-beskrivelse og en litteraturgennemgang for målpatogetherne.

Der blev ikke fremlagt kliniske data eller litteraturreferencer til understøttelse af kombinationens virkning over for disse patogener i klinisk praksis.

I den PK/PD-analyse, som indehaveren af markedsføringstilladelse gennemførte (se den generelle bemærkning ovenfor), blev det fastslået, at *cut-off*-værdien antoges at være højere end 1,8; der blev dog ikke fremlagt nogen *cut-off*-referenceværdier for de forskellige patogener, og derfor kunne der ikke drages nogen konklusioner.

Data fra Resapath-studiet (2015-2018) har vist, at *P. multocida* har en meget stabil og høj følsomhed over for kombinationen (over 91 %).

Der blev i 2018 rapporteret en meget lav følsomhed for *E. coli* på 34 %. Trimethoprim/sulfadiazin er imidlertid klassificeret som kategori D-antimikrobielle stoffer og bør derfor om muligt anvendes som



førstelinjebehandling. Andre behandlinger af colibacillose hos kaniner omfatter til gengæld aminoglykosider (kategori C), quinoloner (kategori B) og colistin (kategori A). På dette grundlag fandt CVMP det begrundet at acceptere den ansøgte indikation (især da den specifikt vedrører følsomme *E. coli*, og da det i produktresuméets pkt. 4.5 "Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen" er angivet, at bakteriologisk prøvetagning og følsomhedstestning er specielt vigtigt ved *E. coli* på grund af resistens) og dermed fastholde muligheden for at bruge trimethoprim/sulfadiazin som førstelinjebehandling af colibacillose i områder/på bedrifter, hvor *E. colis* følsomhedsprofil tillader dette.

*S. aureus* har udvist en øget følsomhed fra 50 % i 2010 til 72 % i 2018. Den behandlingsindikation, som indehaveren af markedsføringstilladelse havde ansøgt om for *S. aureus*, blev imidlertid ikke fundet acceptabel, da formuleringen af produktet (produktet skal blandes i drikkevand) kun muliggør en indikation for både behandling og metafylakse for landbrugsdyr i henhold til CVMP-retningslinjerne for påvisning af effekt for veterinærlægemidler, der indeholder antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)<sup>11</sup>.

På trods af manglen på data, der understøtter produktets virkning i de ansøgte indikationer, var CVMP af den opfattelse, at det i forbindelse med en artikel 34-procedure er muligt at fastholde en indikation på grundlag af velkendt anvendelse og manglende evidens for en risiko, f.eks. nye lægemiddelovervågningsdata vedrørende formodet manglende effekt. Kaniner har været godkendt som måldyreart i Frankrig i årtier ved behandling af infektioner forårsaget af trimethoprim- og sulfadiazinfølsomme bakterier, og for at fastholde tilgængeligheden af Adjusol til behandling af væsentlige sygdomme hos denne mindre måldyreart blev det besluttet, at indikationerne for kaniner med en begrænsning til infektioner forårsaget af *P. multocida* og *E. coli* kunne accepteres på grundlag af følsomhedsdataene.

Hvad angår tilbageholdelsestiden, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse ikke studier af restkoncentrationer af Adjusol hos kaniner. Som begrundelse for den ansøgte tilbageholdelsestid for kød og indmad fra kaniner fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse publikationer vedrørende nedbrydningen af sulfonamid- og trimethoprimrester hos denne måldyreart.

De fremlagte oplysninger blev vurderet som utilstrækkelige til at fastlægge en passende tilbageholdelsestid for kaniner. På grundlag af de samme overvejelser som for kalve blev det imidlertid konkluderet, at en fastholdelse af den aktuelt godkendte tilbageholdelsestid på 12 dage for kød og indmad fra kaniner behandlet med Adjusol ved en dosis på 25 mg sulfadiazin og 5 mg trimethoprim pr. kg kropsvægt hver 12. time i 4-7 på hinanden følgende dage vil være hensigtsmæssigt for forbrugersikkerheden.

## Kyllinger

Den ansøgte indikation var: "Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida*, smitsom snue forårsaget af *Avibacterium paragallinarum* og luftvejsinfektioner forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin. Behandling af arthritis eller septikæmi forårsaget af *Staphylococcus aureus*, der er følsom over for trimethoprim og sulfadiazin". Til støtte herfor fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse farmakokinetiske data for kombinationer af sulfadiazin og trimethoprim, en PK/PD-beskrivelse og en litteraturgennemgang for målpatogetherne.

Ifølge den PK/PD-analyse, som indehaveren af markedsføringstilladelse udførte (se den generelle bemærkning ovenfor), vil de anbefalede doser for kyllinger på 25 mg sulfadiazin og 5 mg trimethoprim

---

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

pr. kg kropsvægt givet i 4-7 på hinanden følgende dage gøre det muligt at behandle mål bakterier med en MIC under 1,8 µg/ml for sulfadiazin og 0,04 µg/ml for trimethoprim.

For *E. coli* blev der beregnet en *cut-off*-værdi på 1 µg/ml. *E. coli* har udvist en forholdsvis god følsomhedsrate (80 %) over for kombinationen, som er stabil over tid.

For *Staphylococcus aureus* blev den terapeutiske virkning af sulfadiazin/trimethoprim undersøgt i en eksperimentel model med induceret arthritis hos slagtekyllinger udført af Mosleh *et al.* (2016)<sup>12</sup>, og undersøgelsen viste, at den faste kombination givet i 5 dage ved en lidt lavere dosis er effektiv til behandling af *S. aureus*-infektion. Derudover er *S. aureus* stadig meget følsom over for kombinationen i henhold til data fra Resapath. Den behandlingsindikation, som indehaveren af markedsføringstilladelse havde ansøgt om for *S. aureus*, blev imidlertid ikke fundet acceptabel, da formuleringen af produktet (produktet skal blandes i drikkevand) kun muliggør en indikation for både behandling og metafylakse for landbrugsdyr i henhold til CVMP-retningslinjerne for påvisning af effekt for veterinærlægemidler, der indeholder antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)<sup>11</sup>.

Til støtte for indikationen for *A. paragallinarum* blev der kun fremlagt én litteraturreference fra USA (Crispo *et al.*, 2019)<sup>13</sup>; der blev ikke fremlagt andre data, herunder ingen følsomhedsdata fra Resapath. Denne information blev ikke fundet tilstrækkelig til at acceptere indikationen.

Hvad angår *Pasteurella multocida*, blev et klinisk feltstudie af White *et al.* (1983)<sup>14</sup>, som indgik i den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse, fremlagt, men dette studie blev anset for at være af begrænset værdi. Ingen af de fremlagte litteraturreferencer understøttede brugen af sulfadiazin/trimethoprim-kombinationen ved den ansøgte dosis hos kyllinger. Indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagde ingen følsomhedsdata. Disse data blev derfor ikke fundet tilstrækkelige til at understøtte indikationen.

Hvad angår tilbageholdelsestiden, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse et eget restkoncentrationsstudie hos slagtekyllinger, der var gennemført før fastlæggelsen af de definitive MRL-værdier for trimethoprim, i henhold til OECD's GLP-retningslinjer. Slagtekyllingerne blev behandlet med Adjusol TMP Sulfa Liquide via drikkevand *ad libitum* i 5 dage ved en gennemsnitlig faktisk dosis af sulfadiazin på 43,9 ± 12,0 mg/kg/dag og af trimethoprim på 8,6 ± 2,3 mg/kg/dag.

Antallet af dyr i studiet (35) og indsamlingstidspunktet for prøverne ansås som passende i forhold til at muliggøre evaluering af dataene. Det blev vurderet, at den administrerede dosis var repræsentativ for normal administration af produktet og i overensstemmelse med doseringsregimet i Grækenland og Portugal.

For sulfadiazin kan den statistiske metode anvendes, hvad der angår, hvilket fører til en tilbageholdelsestid på 9 dage; kravet om linearitet er dog ikke opfyldt. Hvad angår resten af vævene, kan den statistiske metode ikke anvendes, da de fleste koncentrationer på slagtetidspunkterne var under den nedre kvantificeringsgrænse i de forskellige væv for de forskellige undersøgte dyr. Derfor er det nødvendigt at anvende den alternative metode til beregning af tilbageholdelsestiden. I dette tilfælde var alle restkoncentrationer i alle væv under MRL-værdien for sulfadiazin på dag 10, og efter tilføjelse af en sikkerhedsmargen på 20 % kan en tilbageholdelsestid for sulfadiazin på 12 dage anses som hensigtsmæssig.

---

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.

Da den nedre kvantificeringsgrænse for trimethoprim er den samme som MRL (50 µg/kg), kendes trimethoprim-restkoncentrationers adfærd ikke, og derfor kan en tilbageholdelsestid ikke fastlægges.

Der er dog identificeret en væsentlig begrænsning vedrørende oplysningerne om stabiliteten af aktive stoffer ved nedfrysning. Oplysninger om stabiliteten af trimethoprim i frosne væv er ikke fremlagt. Sulfadiazin synes ikke at være stabilt i frossent nyrevæv (restkoncentrationerne ligger under den nedre kvantificeringsgrænse selv umiddelbart efter afslutningen af behandlingen). Indehaveren af markedsføringstilladelse gav ikke nogen forklaring på denne observation. Nedbrydningen af sulfadiazin i nyrene i dette studie anses derfor som ukendt. Der blev heller ikke fremlagt oplysninger om den anvendte opbevaringsperiode for restkoncentrationsvævsprøverne ved -20 °C. Som følge af disse begrænsninger kunne der ikke drages nogen konklusioner på grundlag af det fremlagte restkoncentrationsstudie.

Derudover fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse understøttende dokumentation for restkoncentrationer af sulfonamid og trimethoprim hos denne måldyreart. Dokumentationen bestod af forskellige citater vedrørende restkoncentrationer fra opsummeringsrapporten for trimethoprim<sup>15</sup> og litteraturhenvisninger vedrørende restkoncentrationer af sulfonamid og trimethoprim.

De fremlagte data blev hver for sig vurderet som utilstrækkelige til at fastlægge en passende tilbageholdelsestid for kyllinger. Når man imidlertid ser på de samlede data og tager i betragtning, at der er tale om en artikel 34-procedure, blev det konkluderet, at en fastholdelse af den aktuelt godkendte tilbageholdelsestid på 12 dage for kød og indmad fra kyllinger behandlet med Adjusol ved en dosis på 25 mg sulfadiazin og 5 mg trimethoprim pr. kg kropsvægt i 4-7 på hinanden følgende dage vil være hensigtsmæssigt for forbrugersikkerheden.

### 3. Vurdering af fordele og risici

#### Indledning

Denne benefit/risk-vurdering er gennemført i henhold til artikel 34 i direktiv 2001/82/EF og har til formål at harmonisere markedsføringsbetingelserne i EU for veterinærlægemidlet Adjusol TMP Sulfa Liquide og relaterede navne. Indbringelsesproceduren fører til fuldstændig harmonisering af produktinformationen. Vurderingen fokuserer på de punkter vedrørende harmoniseringen, som kan ændre benefit/risk-forholdet.

Adjusol er en opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk, der indeholder 83,35 mg/ml sulfadiazin og 16,65 mg/ml trimethoprim som aktive stoffer. Veterinærlægemidlet er indiceret til behandling af infektioner forårsaget af bakterier, der er følsomme over for kombinationen af sulfadiazin og trimethoprim.

#### Vurdering af fordele

Følgende indikationer for Adjusol kan støttes på baggrund af de fremlagte data:

Præ-drøvtyggende kalve og lam:

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* eller *Mannheimia haemolytica* og infektioner forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

---

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

Svin:

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae* og infektioner forårsaget af *Streptococcus suis* eller *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

Kaniner:

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og colibacillose forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

Kyllinger:

Behandling og metafylakse af colibacillose forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsom over for trimethoprim og sulfadiazin.

Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

Til støtte for disse indikationer fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse en kombination af *in vitro*-følsomhedsdata, farmakokinetiske data, en PK/PD-model og underbyggende data fra den videnskabelige litteratur, herunder effektdata for den ansøgte fastdosiskombination og andre kombinationer af trimethoprim og et sulfonamid.

Det godkendte doseringsregime blev begrundet for hver enkelt måldyreart gennem en kombination af en PK/PD-tilgang, opdaterede MIC'er (hvor de var tilgængelige) og rapporterede effektdata fra litteraturen, som understøttede det ansøgte doseringsregime.

### **Vurdering af risici**

Da de anbefalede doseringsregimer ikke er øget, og indikationerne ikke er blevet udvidet i forhold til de allerede godkendte, er der i vurderingen af sikkerheden for måldyrearterne, risikoen for miljøet og forbrugersikkerheden ikke fundet nye problemer.

De harmoniserede advarsler og forsigtighedsregler, der anføres i produktinformationen, anses som tilstrækkelige til at garantere sikkerheden ved lægemidlet for måldyrearterne og brugerne. Oplysningen om, at trimethoprim er persistent i jord, er tilføjet produktinformationen.

Der blev fremlagt ét restkoncentrationsstudie hos kyllinger, og resultaterne heraf var ikke fyldestgørende med hensyn til pålidelighed af dataene og validering. Indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagde også en række litteraturhenvisninger til støtte for de ansøgte tilbageholdelsestider for alle måldyrearter. På baggrund af en samlet vurdering af de foreliggende oplysninger anses fastholdelsen af de aktuelt fastlagte tilbageholdelsestider for alle måldyrearter som sikker for forbrugerne.

Oplysninger om den aktuelle situation vedrørende resistens mod trimethoprim/sulfonamid-kombinationer er fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelse. Forsigtighedsreglerne i produktinformationen vedrørende brug hos dyr er blevet opdateret med de aktuelle anbefalinger vedrørende ansvarlig og fornuftig brug af antimikrobielle stoffer. Oplysningerne om farmakodynamiske egenskaber er blevet opdateret med den observerede følsomhedsrate for *E. coli* hos hver enkelt måldyreart.

## Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Den harmoniserede produktinformation for Adjusol indeholder de nødvendige oplysninger til at sikre risikofri og effektiv anvendelse af lægemidlet hos måldyrearterne.

Produktinformationen for Adjusol indeholder opfordringer til ansvarlig brug af antimikrobielle stoffer i henhold til CVMP-retningslinjerne vedrørende produktresuméer for antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>16</sup>.

Brugerne rådes til at tage passende forholdsregler ved håndtering af produktet for at undgå eksponering.

Tilbageholdelsestiderne er blevet gennemgået efter vurdering af de foreliggende restkoncentrationsdata af hensyn til forbrugersikkerheden.

## Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Adjusol er blevet accepteret i de ovenfor nævnte indikationer hos præ-drøvtyggende kalve og lam, svin, kaniner og kyllinger. Resistensforholdene for målpatogenerne vurderes at være favorable.

Der foreligger ingen signifikant evidens for alvorlige bivirkninger, bortset fra ved brug hos dyr, der har svær lever- eller nyresygdom, oliguri eller anuri.

Brugerrisikoen vurderes at være lav, og der er anført relevante oplysninger i produktinformationen, så brugeren sikres risikofri anvendelse.

Der er fastsat tilfredsstillende tilbageholdelsestider til sikring af forbrugersikkerheden.

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsen og de data, som indehaveren af markedsføringstilladelse har fremlagt, vurderer CVMP, at benefit/risk-forholdet stadig er positivt, under forudsætning af at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen.

## Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CVMP henviser til, at formålet med indbringelse af sagen var at opnå harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
- CVMP har gennemgået produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen som forelagt af markedsføringstilladelsesindehaverne under hensyn til alle de indsendte data.

CHMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelse for Adjusol TMP Sulfa Liquide og relaterede navne, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

---

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

## **Bilag III**

### **Produktresumé, etikettering og indlægsseddel**

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

(Det veterinære lægemiddels særnavn) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml, opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

### Aktive stoffer:

Sulfadiazin	83,35 mg
Trimethoprim	16,65 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk.

Lysegul, let viskøs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Præ-ruminante kalve, præ-ruminante lam, svin, kaniner og høns.

### 4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

#### Præ-ruminante kalve og lam

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* eller *Mannheimia haemolytica* og infektioner forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Før anvendelse af produktet skal sygdommen være diagnosticeret i dyregruppen

#### Svin

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae*, og infektioner forårsaget af *Streptococcus suis* eller *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Før anvendelse af produktet skal sygdommen være diagnosticeret i dyregruppen.

#### Kaniner

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og colibacillose forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Før anvendelse af produktet skal sygdommen være diagnosticeret i dyregruppen.

#### Kyllinger

Behandling og metafylakse af colibacillose forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.



Før anvendelse af produktet skal sygdommen være diagnosticeret i dyregruppen.

### 4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til dyr med svær lever- eller nyresygdom, oligouri eller anuri.

### 4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Dyr med svær sygdom kan have nedsat appetit og nedsat drikkelyst. Om nødvendigt skal koncentrationen af lægemidlet i drikkevandet justeres for at sikre, at den anbefalede dosis bliver indtaget.

Svin, præ-ruminante kalve, præ-ruminante lam og kaniner: Dyrenes indtag af medicin kan ændres som konsekvens af sygdom. I tilfælde af utilstrækkelig drikkelyst bør dyrene i stedet behandles parenteralt med et egnet præparat til injektion, som ordineret af dyrlægen.

### 4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

På grund af den sandsynlige variation (tid, geografisk) i bakteriers følsomhed over for potenserede sulfonamider kan forekomst af resistente bakterier variere fra land til land og endda fra besætning til besætning, og derfor anbefales det, at der tages bakteriologiske prøver og laves resistensbestemmelse. Det er af særlig vigtighed ved infektioner med *E. coli*, hvor der ses en høj grad af resistens (se pkt. 5.1).

Brug af præparatet bør baseres på følsomhedsbestemmelse af de bakterier, der er isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt bør behandlingen baseres på lokal (regional, besætningsniveau) epidemiologisk viden om den aktuelle bakteries følsomhed.

Brug af præparatet, der afviger fra vejledningen i produktresuméet (SPC) kan øge forekomsten af bakterier, der er resistente over for sulfadiazin og trimethoprim og kan også nedsætte virkningen af kombinationer af trimethoprim og andre sulfonamider, på grund af potentialet for krydsresistens.

Officielle nationale og regionale anbefalinger for brug af antibiotika ska tages i betragtning, når præparatet anvendes.

For at undgå nedsat nyrefunktion på grund af krystaluri under behandling, bør det sikres at dyret får den nødvendige mængde drikkevand.

#### Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Præparatet indeholder sulfadiazin, trimethoprim og macrogol, som kan udløse allergiske reaktioner hos nogle personer. Overfølsomhed over for sulfonamider kan føre til krydsreaktion med andre antibiotika. Allergiske reaktioner over for disse stoffer kan i nogen tilfælde være alvorlige.

Personer med kendt overfølsomhed (allergi) over for sulfonamider, trimethoprim eller macrogol bør undgå at komme i kontakt med veterinærlægemidlet.

Dette veterinærlægemiddel kan forårsage irritation af hud og øjne. Under forberedelse og administration af medicineret drikkevand skal kontakt med hud og øjne undgås. Personligt beskyttelsesudstyr i form af vandtætte handsker og sikkerhedsbriller bør anvendes ved håndtering af veterinærlægemidlet. I tilfælde af kontakt med huden eller øjne ved hændeligt uheld skylles det berørte område med rigelige mængder vand, og hvis der opstår hududslæt, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Vask hænder efter brug.

Dette veterinærlægemiddel kan være skadeligt ved indtagelse. I tilfælde af indtagelse ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

#### **4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)**

Nedsat drikkelyst er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos kyllinger.

Overfølsomhedsreaktioner er beskrevet i litteraturen.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

#### **4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning**

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har afsløret teratogene og føtotoksiske virkninger.

Må ikke anvendes under drægtighed, laktation eller æglægning.

#### **4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Må ikke administreres samtidigt med coccidiostatika eller veterinærlægemidler indeholdende sulfonamider.

Må ikke blandes med PABA (para-aminobenzoesyre).

Sulfonamider forstærker virkningen af antikoagulantia.

#### **4.9 Dosering og indgivelsesvej**

##### Indgivelsesvej:

Oral anvendelse i drikkevand/mælkeerstatninger.

##### Dosering:

##### Præ-ruminante kalve og lam

12,5 mg sulfadiazin og 2,5 mg trimethoprim pr. kg legemsvægt (svt. 1,5 ml opløsning pr. 10 kg kropsvægt), hver 12. time i 4 til 7 på hinanden følgende dage, ved opblanding i mælkeerstatning (når vand tilsættes).

##### Svin og kaniner

25 mg sulfadiazin og 5 mg of trimethoprim pr. kg levende vægt pr. dag (svt. 3 ml opløsning pr. 10 kg levende vægt pr. dag) i 4 til 7 på hinanden følgende dage, fortyndet i drikkevand.

##### Kyllinger

25 mg sulfadiazin og 5 mg of trimethoprim pr. kg levende vægt pr. dag (svt. 0,3 ml opløsning pr. kg levende vægt pr. dag) i 4 til 7 på hinanden følgende dage, fortyndet i drikkevand.

##### Vejledning i fremstilling af brugsopløsning:

For at sikre den korrekte dosering og undgå underdosering bør legemsvægten fastsættes så nøjagtigt som muligt. Indtaget af medicineret vand afhænger af dyrets fysiologiske og kliniske status. For at opnå den korrekte dosering bør koncentrationen af sulfadiazin og trimethoprim tilpasses denne.

Den dosis af lægemidlet som skal iblandes bør beregnes ved brug af følgende formel:

$$\frac{\text{Dosis (mg præparat pr. kg legemsvægt pr. dag)} \times \text{Gennemsnitlig kropsvægt (kg) af dyr der skal behandles}}{\text{Gennemsnitlige vandindtagelse (liter) pr. dyr pr. dag}} = \text{___ mg præparat pr. liter drikkevand/mælk}$$

Det medicinerede drikkevand bør være den eneste drikkevandskilde under behandlingsperioden. Alt medicineret drikkevand som ikke er drukket i løbet af 24 timer bør kasseres.

#### 4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Overdosering med sulfonamider fører til nyretoksicitet. I dette tilfælde skal administrationen af præparatet stoppes.

#### 4.11 Tilbageholdelsestid

Kalve:

Slagtning: 12 døgn

Lam:

Slagtning: 12 døgn

Svin:

Slagtning: 12 døgn

Kaniner:

Slagtning: 12 døgn

Kyllinger:

Slagtning: 12 døgn

Æg: Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika til systemisk anvendelse.

ATCvet-kode: QJ01EW10.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Trimethoprim og sulfadiazin har et bredt virkningsspektrum over for gram-positive og gram-negative bakterier, herunder *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* og *E. coli in vitro*. Sulfonamider blokerer omdannelsen af para-aminobenzoesyre til dihydrofolsyre. Deres virkning er bakteriostatisk.

Trimethoprim hæmmer dihydrofolsyrereduktase, som omdanner dihydrofolsyre til tetrahydrofolsyre.

Virningen af trimethoprim i kombination med sulfonamider er bactericid. Sulfonamider og trimethoprim forårsager således en successiv blokering af to enzymer, som spiller en vigtig rolle i bakteriers metabolisme. Deres virkning er synergistisk og tidsafhængig.

Bakteriel resistens over for trimethoprim og sulfonamider kan medieres af 5 hovedmekanismer: (1) ændringer i permeabilitetsbarrieren og/eller efflux-pumper, (2) naturligt forekommende ufølsomme målenzymer, (3) ændringer i målenzymer, (4) ændringer i målenzymer udløst af mutation eller rekombination, og (5) overført resistens via lægemiddel-resistente målenzymer.

Et resumé over tilgængelige følsomhedsdata for *E. coli* fra Vetpath IV (årgang 2015 og 2016) samt fra Resapath programmets rapport fra 2019 er vist neden for.

De viste følsomhedsdata viste høje niveauer af resistens blandt *E. coli* isolerede fra svin (39% klassificerede som følsomme i VetPath IV data - n=333 - og 51% i Resapath data - n= 1834).

For kalve viste VetPath IV data (n=230) en følsomhed på 70%, mens følsomheden i Resapath programmet var 60% og 61% for henholdsvis non-ruminante kalve (n=4148) og lam (n=334). Denne observation er allerede forklaret ved tilstedeværelse af en resistent population, fremhævet ved en bimodal fordeling.

I følge data fra Resapath programmet er følsomheden for *E. coli* fra kaniner kun 34% (n=227).

I følge data fra VetPath IV programmet viste data) fra kyllinger og kalkuner (n=65) en følsomhed for *E. coli* på 83%.

## 5.2 Farmakokinetiske oplysninger

De farmakokinetiske egenskaber for sulfadiazin og trimethoprim er artsbestemte. Ved vedvarende administration i drikkevand vil steady-state koncentrationer være nået efter ca. 2 døgn.

Generelt har sulfadiazin næsten fuldstændig og hurtig oral absorption med meget vedvarende plasmakoncentrationer og en oral biotilgængelighed på mellem 80 og 90%, bortset fra hos kaniner (29%). Plasmaproteinbindingen varierer mellem 28 og 80%, afhængig af arten (svin 28%, kalve 49%, kyllinger 80%). Det distribueres vidt til de fleste væv og organer i alle arter. Sulfadiazin metaboliseres i leveren og udskilles primært med urinen.

Trimethoprim absorberes hurtigt og godt efter oral administration og med en oral biotilgængelighed fra 80 til 90%. Ca. 30% til 60% af trimethoprim bindes til plasmaproteiner, med procentsatser, der varierer med arten (svin 49%, kalve 57%, kyllinger 77%) og det viser en vid distribution til de fleste væv og organer i alle arter. Vævkoncentrationer, særligt i lunger, lever og nyrer, er ofte højere end de tilsvarende plasmakoncentrationer. Trimethoprim metaboliseres sandsynligvis i leveren og udskilles primært med urinen. Trimethoprim elimineres generelt hurtigere end sulfadiazin hos alle arter.

### Miljøoplysninger

Trimethoprim persisterer i jord.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Macrogol 200  
Natriumhydroxid (til pH justering)  
Vand, rensat

### 6.2 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### 6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.  
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: anvendes straks.  
Opbevaringstid efter fortynding i drikkevand ifølge anvisning: 24 timer.

Opbevaringstid efter fortynding i mælk ifølge anvisning: 2 timer.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares tørt.  
Beskyttes mod lys.

#### **6.5 Den indre emballages art og indhold**

Flasker eller beholdere af polyethylen lukket med et skruelåg af plast.

Pakningsstørrelser:

Karton med en flaske med 100 ml, 250 ml, 500 ml eller 1 l.  
Beholder med 2 l, 5 l, 10 l.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne**

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

*Færdiggøres nationalt.*

### **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

*Færdiggøres nationalt.*

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

*Færdiggøres nationalt.*

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Karton og flasker med 100 ml, 250 ml, 500 ml eller 1 l.

Beholder med 2 l, 5 l, 10 l

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

<Særnavn> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml, opløsning til brug i drikkevand/mælk

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER**

Hver ml indeholder:  
83,35 mg sulfadiazin  
16,65 mg trimethoprim

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Opløsning til brug i drikkevand/mælk

**4. PAKNINGSSTØRRELSE**

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

**5. DYREARTER**

Ikke-drøvtyggende kalve, ikke-drøvtyggende lam, svin, kaniner og høns.

**6. INDIKATION(ER)**

**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

**8. TILBAGEHOLDELSESTID(er)**

Kalve  
Slagtning: 12 døgn



Lam

Slagtning: 12 døgn

Svin

Slagtning: 12 døgn

Kaniner

Slagtning: 12 døgn

Kyllinger

Slagtning: 12 døgn

Æg: Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

**9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT**

**10. UDLØBSDATO**

EXP {måneder/år}

Efter åbning: anvendes straks.

**11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares tørt.

Beskyttes mod lys.

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortskaffelse: Læs indlægssedlen.

**13. TEKSTEN "KUN TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr. Kræver recept.

**14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankrig

**16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

*Færdiggøres nationalt.*

**17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch {nummer}

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL:

<Særnavn> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml, opløsning til brug i drikkevand/mælk

### 1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankrig

### 2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Særnavn> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml, oral opløsning til brug i drikkevand/mælk

Sulfadiazin

Trimethoprim

### 3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver ml indeholder:

#### Aktive stoffer:

Sulfadiazin 83,35 mg

Trimethoprim 16,65 mg

Let gul, let viskøs opløsning.

### 4. INDIKATIONER

#### Ikke-drøvtyggende kalve og lam

Terapeutisk og metafylaktisk behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* eller *Mannheimia haemolytica* og infektioner forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Før anvendelse til en gruppe af dyr skal sygdommen være diagnosticeret.

#### Svin

Terapeutisk og metafylaktisk behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae*, og infektioner forårsaget af *Streptococcus suis* eller *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Før anvendelse til en gruppe af dyr skal sygdommen være diagnosticeret.

#### Kaniner

Terapeutisk og metafylaktisk behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og colibacillose forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Før anvendelse til en gruppe af dyr skal sygdommen være diagnosticeret.

### Kyllinger

Terapeutisk og metafylaktisk behandling af colibacillose forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme over for trimethoprim og sulfadiazin.

Før anvendelse til en gruppe af dyr skal sygdommen være diagnosticeret.

## **5. KONTRAINDIKATIONER**

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til dyr med svær sygdom i lever eller nyrer, nedsat eller ophørt urinproduktion.

## **6. BIVIRKNINGER**

Nedsat drikkelyst er rapporteret meget sjældent hos kyllinger.

Overfølsomhedsreaktioner er beskrevet i litteraturen.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

## **7. DYREARTER**

Ikke-drøvtyggende kalve, ikke-drøvtyggende lam, svin, kaniner og høns.

## **8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

### Indgivelsesvej:

Oral anvendelse i drikkevand/mælkeerstatninger.

### Dosering:

#### Ikke drøvtyggende kalve og lam

12,5 mg sulfadiazin og 2,5 mg trimethoprim pr. kg legemsvægt (svt. 1,5 ml opløsningen pr. 10 kg legemsvægt), hver 12. time i 4 til 7 på hinanden følgende dage ved opblanding i mælkeerstatning (når vand tilsættes).

#### Svin og kaniner

25 mg sulfadiazin og 5 mg of trimethoprim pr. kg levende vægt pr. dag (svt. 3 ml opløsning pr. 10 kg levende vægt pr. dag) i 4 til 7 på hinanden følgende dage fortyndet i drikkevand.

#### Kyllinger

25 mg sulfadiazin og 5 mg of trimethoprim pr. kg levende vægt pr. dag (svt. 0,3 ml opløsning pr. kg levende vægt pr. dag) i 4 til 7 på hinanden følgende dage fortyndet i drikkevand.

### Vejledning i fremstilling af brugsopløsning:

For at sikre den korrekte dosering og undgå underdosering bør legemsvægten fastsættes så nøjagtigt som muligt. Indtaget af medicineret vand afhænger af dyrets fysiologiske og kliniske status. For at opnå den korrekte dosering bør koncentrationen af sulfadiazin og trimethoprim tilpasses denne.

Den mængde af lægemidlet som skal iblandes bør beregnes ved brug af følgende formel:

$$\frac{\text{Dosis (mg præparat pr. kg legemsvægt pr. dag)} \times \text{Gennemsnitlig legemsvægt (kg) af dyr der skal behandles}}{\text{Gennemsnitlige optag af vand (liter) pr. dyr pr. dag}} = \text{___ mg præparat pr. liter drikkevand/mælk}$$

## **9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE**

Det medicinerede drikkevand bør være den eneste drikkevandskilde under behandlingsperioden.

Alt medicineret drikkevand som ikke er drukket i løbet af 24 timer bør kasseres.

## **10. TILBAGEHOLDELSESTID**

### Kalve

Slagtning: 12 døgn

### Lam

Slagtning: 12 døgn

### Svin

Slagtning: 12 døgn

### Kaniner

Slagtning: 12 døgn

### Kyllinger

Slagtning: 12 døgn

Æg: Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

## **11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares tørt.

Beskyttes mod lys

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: anvendes straks.

Opbevaringstid efter fortynding i drikkevand ifølge anvisning: 24 timer.

Opbevaringstid efter fortynding i mælk ifølge anvisning: 2 timer.

## **12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER**

#### Særlige advarsler for hver dyreart:

Dyr med svær sygdom kan have nedsat appetit og nedsat drikkelyst. Om nødvendigt skal koncentrationen af lægemidlet i drikkevandet justeres for at sikre, at den anbefalede dosis bliver indtaget.

Svin, ikke-drøvtyggende kalve, ikke-drøvtyggende lam og kaniner: Dyrenes indtag af medicin kan ændres som konsekvens af sygdom. I tilfælde af utilstrækkelig drikkelyst bør dyrene i stedet behandles parenteralt med et egnet præparat til injektion, som ordineret af dyrlægen.

#### Særlige forsigtighedsregler for dyret:

På grund af den sandsynlige variation (tid, geografisk) i bakteriers følsomhed over for potenserede sulfonamider kan forekomst af resistente bakterier være forskellig fra land til land og endda fra besætning til besætning, og derfor anbefales det, at der tages bakteriologiske prøver og laves resistensbestemmelse. Det er af særlig vigtighed ved infektioner med *E. coli*, hvor der ses en høj grad af resistens (se afsnit 5.1).

Brug af præparatet bør baseres på resistensbestemmelse af de bakterier, der er isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt bør behandlingen baseres på lokal (regional, besætningsniveau) epidemiologisk viden om den aktuelle bakteries følsomhed.

Brug af præparatet, der afviger fra vejledningen i produktresuméet (SPC) kan øge forekomsten af bakterier, der er resistente over for sulfadiazin og trimethoprim og kan også nedsætte virkningen af andre kombinationer af trimethoprim og sulfonamider, på grund af potentialet for krydsresistens.

Officielle nationale og regionale anbefalinger for brug af antibiotika bør overvejes når præparatet anvendes.

For at undgå nedsat nyrefunktion på grund af krystaluri under behandling, bør det sikres at dyret for den nødvendige mængde drikkevand.

#### Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Præparatet indeholder sulfadiazin, trimethoprim og macrogol, som kan udløse allergiske reaktioner hos nogle personer. Overfølsomhed over for sulfonamider kan føre til krydsreaktion med andre antibiotika. Allergiske reaktioner to disse stoffer kan i nogen tilfælde være alvorlige.

Personer med kendt overfølsomhed (allergi) over for sulfonamider, trimethoprim eller macrogol bør undgå at komme i kontakt med præparatet.

Præparatet kan forårsage irritation af hud og øjne. Under forberedelse og administration af medicineret vand bør kontakt med hud og øjne undgås. Personligt beskyttelsesudstyr i form af vandtætte handsker og sikkerhedsbriller bør anvendes ved håndtering af lægemidlet. I tilfælde af kontakt med huden eller øjne ved hændeligt uheld skylles det berørte område med rigelige mængder vand, og hvis hudreaktion opstår skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Vask hænder efter brug.

Præparatet kan være skadeligt ved indtagelse. I tilfælde af indtagelse ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

#### Drægtighed, laktation og æglægning:

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har afsløret teratogene virkninger og føtal toksicitet. Må ikke anvendes under drægtighed, laktation eller æglægning.

#### Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Må ikke anvendes samtidig med coccidiostatika eller lægemidler indeholdende sulfonamider.

Må ikke blandes med PABA (para-aminobenzoesyre).

Sulfonamider forstærker virkningen af antikoagulanter.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

Overdosering med sulfonamider fører til nyretoksicitet. I dette tilfælde skal administrationen stoppes.

Uforligeligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

Kontakt din dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

**14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN**

<DD/MM/YYYY>

*Færdiggøres nationalt.*

**15. ANDRE OPLYSNINGER**

**Pakningsstørrelser:**

Karton med en flaske med 100 ml, 250 ml, 500 ml eller 1 l.

Beholder med 2 l, 5 l, 10 l.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.