

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Frankrijk	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Drank	Runderen (kalveren), schapen (lammeren), varkens, konijnen, pluimvee (kippen, kalkoenen, eenden)	Oraal gebruik
Griekenland	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Drank	Vleeskuikens	Oraal gebruik
Luxemburg	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimethoprim Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Drank	Runderen (kalveren), schapen (lammeren), varkens, konijnen, pluimvee (kippen, kalkoenen, eenden)	Oraal gebruik
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 Sulfadiazine	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Drank	Vleeskuikens	Oraal gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Adjusol tmp sulfa liquide en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Adjusol tmp sulfa liquide en verwante namen (hierna Adjusol genoemd) is een oplossing voor gebruik in drinkwater/melk en bevat 83,35 mg/ml sulfadiazine en 16,65 mg/ml trimethoprim als werkzame stoffen. Het diergeneesmiddel is geïndiceerd voor infecties veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor de combinatie van sulfadiazine en trimethoprim.

Op 8 juli 2019 is door de Europese Commissie uit hoofde van artikel 34, paragraaf 1, van Richtlijn 2001/82/EG bij het CVMP/Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzingsverzoek ingediend voor Adjusol tmp sulfa liquide en verwante namen. De Europese Commissie verwees de zaak door vanwege de uiteenlopende beslissingen die de EU-lidstaten op nationaal niveau hebben genomen, hetgeen leidde tot discrepanties in de productinformatie voor Adjusol tmp sulfa liquide en verwante namen.

Er is in de bestaande productinformatie vooral sprake van disharmonie op het gebied van doeldiersoorten, indicaties en dosering.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Ter ondersteuning van de voorgestelde indicaties in de doeldiersoorten (zie hieronder) heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) een combinatie van in-vitrogevoeligheidsgegevens, farmacokinetische gegevens, een farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) modelleringsaanpak en rechtvaardigingen uit de wetenschappelijke literatuur, waaronder gegevens over de werkzaamheid met de voorgestelde vaste combinatie of met andere combinaties met trimethoprim en een sulfonamide verstrekt.

Er werd een literatuuronderzoek ingediend om de relevante bacteriën te bepalen die voor elke soort met de combinatie kunnen worden behandeld, maar deze werd onvoldoende geacht om enige indicatie te ondersteunen.

Er zijn slechts schaarse klinische gegevens over de werkzaamheid van de combinatie beschikbaar uit het dossier van Adjusol en uit wetenschappelijke literatuur. De studies waren meestal oud, met een kleine onderzoekspopulatie, andere doses dan de voorgestelde doses en andere subcategorieën van dieren, en de toedieningswijze was niet altijd via drinkwater. In sommige studies werden andere sulfonamiden dan sulfadiazine gebruikt. Daarom werd de verstrekte literatuur door het CVMP niet als essentieel maar eerder als ondersteunend voor de voorgestelde indicaties beschouwd.

Bij gebrek aan robuuste klinische gegevens presenteerde de vergunninghouder een PK/PD-model om de indicaties en doseringsschema's voor alle doeldiersoorten te rechtvaardigen.

Er werden verschillende bibliografische referenties door de vergunninghouder verstrekt en samengevat om het kinetische gedrag van de verbindingen in alle doeldiersoorten te beschrijven. De beoordeling is uitgebreid en compleet en goed doorgevoerd in de informatie in de Samenvatting van de productkenmerken (Summary of Product Characteristics, SPC) rubriek 5.2 'Farmacokinetische gegevens'.

In de wetenschappelijke literatuur wordt goed beschreven dat sulfonamiden en trimethoprim bacteriostatische agentia zijn wanneer elke stof afzonderlijk wordt gebruikt, terwijl ze een

bacteriedodend effect uitoefenen wanneer ze in combinatie worden gebruikt. Deze verbindingen hebben een synergistische werking tegen gevoelige bacteriën.

Het klassieke patroon van antimicrobiële werking waaronder sulfonamiden en trimethoprim worden geclassificeerd is een tijdsafhankelijke werking (concentratie-onafhankelijke doding), waarvoor $T > MRC$ (minimale remmende concentratie) wordt beschouwd als de geschikte PK/PD-index (de plasmaconcentratie tijdens de therapie mag niet onder een bepaalde effectieve plasmaconcentratie komen). De vergunninghouder heeft geen beoordeling uitgevoerd op basis van deze benadering en koos in plaats daarvan AUC/MRC als PK/PD-index. Door Toutain *et al.* (2019)¹ werd met behulp van een semi-mechanistisch in-silicomodel aangetoond dat AUC/MRC de meest geschikte index is wanneer de eliminatiehalfwaardetijd relatief lang is in verhouding tot het doseringsinterval. Hoewel deze aanpak door het CVMP aanvaardbaar werd geacht, werd het ook belangrijk geacht AUC/MRC te valideren als een werkzaamheidsindex om ervoor te zorgen dat het risico van het bevorderen van antimicrobiële resistentie niet verhoogd wordt wanneer $T > MIC$ een relevante maatstaf is. Bovendien is algemeen erkend dat de drie PK/PD-indices ($T > MIC$; AUC/MRC en C_{max}/MRC) enige co-lineariteit vertonen (Greko *et al.*, 2003)². Om deze redenen zou het CVMP de voorkeur gegeven hebben aan een PK/PD-analyse, gebaseerd op zowel $T > MRC$ als AUC/MRC.

Met betrekking tot de door de vergunninghouder gekozen aanpak werd de breekpuntwaarde van de PK/PD-index (AUC/MRC) om een bacteriedodend effect te bereiken geschat op meer dan 25 uur, gebaseerd op de publicatie door Cheng *et al.*, (2009)³. De waarde werd verkregen in een specifieke populatie van mensen (Thaise personen), op basis van eigen "time-kill studies" (uitgevoerd met isolaten van *Burkholderia pseudomallei*) en werd daarom door het CVMP niet als universele waarde erkend. Hoewel gewoonlijk wordt aanvaard dat het waarschijnlijke bacteriedodend effect bereikt wordt met waarden rond de 100, heeft het CVMP in het kader van deze verwijzing op grond van Artikel 34 de PD-streefwaarde aanvaard zoals voorgesteld door de vergunninghouder.

Daarnaast heeft de vergunninghouder een aantal extrapolaties in het PK/PD-model gemaakt, bijv. op basis van een lineair PK-gedrag, een lage variabiliteit in de concentraties en gelijkenis in de farmaceutische vormen. In de context van deze verwijzing op grond van artikel 34, en rekening houdend met het feit dat deze antimicrobiële combinatie al tientallen jaren wordt gebruikt, en dat er weinig bibliografische verwijzingen zijn waarbij drinkwater werd gebruikt en vergelijking moeilijk is, zou het CVMP deze extrapolaties in het algemeen kunnen aanvaarden.

Rekening houdend met bovenstaande punten merkte het CVMP op dat de structuur van de numerieke benadering (met een directe extrapolatie van AUC wanneer de te vergelijken gegevens met een andere dosis werden verkregen) en de formule aanvaardbaar waren. De numerieke berekeningen werden als correct beschouwd en daarom konden de waarden boven MRC die door de vergunninghouder werden bepaald, worden aanvaard.

Er moet rekening mee worden gehouden dat voor elke werkzame stof een MRC-waarde wordt verkregen en dat voor vergelijking met de MRC-waarden slechts één waarde (afkapwaarde) kan worden gebruikt (de waarde voor de combinatie). Om deze reden, en gezien het hierboven genoemde synergetische effect, was de MRC-grenswaarde die werd gebruikt voor het vaststellen van de voorspellende werkzaamheid de waarde voor de sulfonamide.

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.

Nog niet herkauwende kalveren

De voorgestelde indicatie was: 'Behandeling en metafylaxe van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of *Mannheimia hemolytica*, en acute enteritis veroorzaakt door *Salmonella* spp., en acute enteritis en artritis veroorzaakt door *Escherichia coli* of septikemie als gevolg van dezelfde bacteriënsoorten die gevoelig zijn voor trimethoprim en sulfadiazine.' Ter ondersteuning daarvan verschaft de vergunninghouder gegevens over de farmacokinetiek van combinaties van sulfadiazine en trimethoprim, een PK/PD-rechtvaardiging en een literatuuroverzicht voor de doelpathogenen.

Er werden geen klinische gegevens ingediend ter ondersteuning van de werkzaamheid van de combinatie tegen deze pathogenen in de klinische praktijk. Er werd een literatuuroverzicht verstrekt, maar vanwege de verschillen in werkzame stoffen, doses en/of toedieningswijze werd ervan uitgegaan dat dit overzicht een beperkte waarde had.

Er werd een referentie verstrekt door Roussel *et al.* (1991)⁴. In dat overzichtsartikel wordt een studie beschreven door White *et al.* (1981)⁵, waarbij experimenteel veroorzaakte salmonellose bij kalveren werd behandeld met trimethoprim (4 mg/kg) en sulfadiazine (20 mg/kg) die hetzij intramusculair hetzij intraveneus werden toegediend. Dit is echter een andere formulering dan Adjusol, een andere toedieningswijze en een andere dosis.

Gevoelighedsgegevens uit de Vetpath IV-monitoringsprogramma's (van 2015 en 2016), uit Resapath (van 2015 tot 2018) en uit literatuur (van 1997 en van 2009 tot 2012) zijn consistent. Voor *E. coli*, *Salmonella enterica* waarvan de species niet is bepaald en *S. enterica Typhimurium* (n=5) werd een gevoeligheid van respectievelijk 70 %, 92 % en 100 % gerapporteerd. Bovendien werd voor *M. hemolytica* en *P. multocida* een MRC₉₀ van respectievelijk 0,5 en 0,25 µg/ml berekend.

Volgens de theoretische PK/PD-analyse uitgevoerd door de vergunninghouder (zie algemene opmerking hierboven) kunnen met de aanbevolen doses voor kalveren van 12,5 mg sulfadiazine en 2,5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht, om de 12 uur gedurende vier tot zeven opeenvolgende dagen, doelbacteriën behandeld worden met een MRC van minder dan 4,9 µg/ml voor sulfadiazine. Er werden geen gegevens verstrekt voor trimethoprim. Op basis van de beschikbare gegevens werden afkapwaarden van 0,25, 0,5, 0,25 en 1 µg/ml berekend voor respectievelijk *P. multocida*, *M. hemolytica*, *Salmonella* en *E. coli*.

Wat *Salmonella* betreft, werd echter geoordeeld dat deze indicatie en dosis die niet wetenschappelijk gerechtvaardigd werden voor een trimethoprim-sulfadiazineformulering in drinkwater/melk voor *Salmonella*-infecties bij kalveren, kunnen leiden tot falen van de behandeling en latente dragers die een verder risico vormen voor de gezondheid van mens en dier. Behandeling en metafylaxe zijn betwistbaar voor *Salmonella* spp.-infecties bij prooidieren. Het gebruik van antimicrobiële middelen voor de behandeling van klinische salmonellose is om twee belangrijke redenen omstreden. De eerste is dat behandeling alleen potentieel nuttig is in de vroege stadia van infectie, en met een antimicrobieel middel met PK/PD-kenmerken die effectief kunnen zijn. Ten tweede leidt een antimicrobiële behandeling tot het (de) risico('s) dat dieren een "drager-status" krijgen en dat resistente *Salmonella*'s in de hand worden gewerkt. Er werden soortgelijke conclusies getrokken over de antibiotische behandeling van niet-tyfoïede *Salmonella*'s bij de mens, waar op basis van verschillende placebo-gecontroleerde studies werd geconcludeerd dat bij een behandeling met antibiotica het voorkomen van dezelfde *Salmonella*-serovar een maand na de behandeling bijna twee keer zo waarschijnlijk (RR 1,96, 95 % BI 1,29-2,98; 112 deelnemers, drie proeven) was, wat

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.

statistisch significant⁶ was. Ook niet-klinische dragers van *Salmonella* die in de voedselketen binnenkomen, vormen een grote zorg voor de volksgezondheid. Bovendien blijkt uit recent bewijsmateriaal, zoals opgemerkt in het CVMP/CHMP-advies over de categorisatie van antibiotica (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, dat een orale antibioticabehandeling in het algemeen meer antimicrobiële resistentie veroorzaakt dan behandeling met injecteerbare antibiotica (Zhang *et al.*, 2013⁸ en Zhou *et al.*, 2020⁹).

Verder is resistentie tegen trimethoprim en sulfadiazine goed beschreven bij *Salmonella* spp. (Bv. *sul1-*, *sul2-*, *dhfr1*-genen) die aanwezig kunnen zijn op mobiele genetische elementen, evenals bij multiresistente integrons (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Het CVMP concludeerde daarom dat de indicatie voor *Salmonella* spp. niet gerechtvaardigd kan worden.

Wat de wachttijd betreft, heeft de vergunninghouder geen onderzoek naar de depletie van residuen bij kalveren met het product Adjusol ingediend. Om de voorgestelde wachttijd voor kalfsvlees en slachtafval te rechtvaardigen, heeft de vergunninghouder publicaties over de depletie van sulfonamide- en trimethoprimresiduen in deze doeldiersoort ingediend.

De verstrekte informatie werd ontoereikend geacht om een adequate wachttijd voor kalveren vast te stellen. Er zij echter op gewezen dat kalveren alleen in Frankrijk en Luxemburg als doeldiersoort zijn toegestaan, met een wachttijd van twaalf dagen voor kalfsvlees en slachtafval, en dat er derhalve geen afwijkende beslissingen zijn genomen.

Gelet op het kader van de verwijzingsprocedures op grond van artikel 34, en rekening houdend met het feit dat er nooit een melding bij de vergunninghouder over Adjusol is gemaakt met het vermoeden van een MRL-overtreding, en om de permanente beschikbaarheid van diergeneesmiddelen te handhaven, werd geconcludeerd dat het handhaven van de momenteel toegestane wachttijd van twaalf dagen voor kalfsvlees en slachtafval voor Adjusol bij toediening van een dosis van 12,5 mg sulfadiazine en 2,5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht om de twaalf uur gedurende vier tot zeven opeenvolgende dagen een adequate consumentenveiligheid garandeert.

Nog niet herkauwende lammeren

Er werden geen gegevens verstrekt ter ondersteuning van enige indicatie in lammeren. Niettemin kan in het kader van een verwijzing op grond van Artikel 34 een indicatie worden gehandhaafd op basis van een bewezen gebruik in combinatie met een gebrek aan bewijs van risico's, zoals nieuwe informatie over geneesmiddelenbewaking in verband met een vermoedelijk gebrek aan verwachte werkzaamheid. Lammeren zijn in Frankrijk al tientallen jaren toegestaan als doeldiersoort, met dezelfde indicaties als kalveren. Daarom kan een extrapolatie van de indicaties van kalveren voor lammeren worden aanvaard.

Wat de wachttijd betreft, heeft de vergunninghouder geen onderzoek naar de depletie van residuen bij lammeren ingediend met het product Adjusol. Om de voorgestelde wachttijd voor lamsvlees en slachtafval te rechtvaardigen, heeft de vergunninghouder publicaties over de depletie van sulfonamide- en trimethoprimresiduen in deze doeldiersoort ingediend.

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.

De verstrekte informatie werd ontoereikend geacht om een adequate wachttijd voor lammeren vast te stellen. Op grond van dezelfde overwegingen als voor kalveren werd geconcludeerd dat het handhaven van de momenteel toegestane wachttijd van twaalf dagen voor lamsvlees en slachtafval voor Adjusol bij toediening van een dosis van 12,5 mg sulfadiazine en 2,5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht om de twaalf uur gedurende vier tot zeven opeenvolgende dagen een adequate consumentenveiligheid garandeert.

Varkens

De voorgestelde indicatie was: 'Behandeling en metafylaxe van polyartritis veroorzaakt door *Streptococcus suis*, luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, en acute enteritis veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Escherichia coli*.' Ter ondersteuning daarvan verschaftte de vergunninghouder gegevens over de farmacokinetiek van combinaties van sulfadiazine en trimethoprim, een PK/PD-rechtvaardiging en een literatuuroverzicht voor de doelpathogenen.

Er werden geen klinische gegevens ingediend ter ondersteuning van de werkzaamheid van de combinatie tegen deze pathogenen in de klinische praktijk. Er werd een literatuuroverzicht verstrekt, maar hoewel werd aanvaard dat de combinatie op grote schaal wordt gebruikt bij de behandeling van de voorgestelde indicaties, werd, als gevolg van de verschillen in werkzame stoffen, doses en/of toedieningswijze, geoordeeld dat dit overzicht een beperkte waarde had en alleen kon worden beschouwd als ondersteunend.

Volgens de PK/PD-analyse uitgevoerd door de vergunninghouder (zie algemene opmerking hierboven) kunnen met de aanbevolen doses voor varkens van 25 mg sulfadiazine en 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht, om de twaalf uur gedurende vier tot zeven opeenvolgende dagen, doelbacteriën behandeld worden met een MRC van minder dan 4,6 µg/ml voor sulfadiazine en 0,18 µg/ml voor trimethoprim. Op basis van de beschikbare gegevens werden afkapwaarden van 4, 1 en 1 µg/ml berekend voor respectievelijk *S. suis*, *P. multocida* en *E. coli*. Voor *A. pleuropneumoniae* werd een MRC₉₀ van 0,25 µg/ml gerapporteerd.

Bovendien blijkt uit gegevens uit Vetpath IV, uit Resapath en uit de literatuur een zeer lage gevoeligheid voor *E. coli*, terwijl voor *P. multocida* en voor *S. suis* de gevoeligheid hoog blijft. Aan de andere kant wordt trimethoprim/sulfadiazine geclassificeerd als antimicrobiële stof van categorie D en moet deze daarom zo mogelijk als eerste behandeling worden gebruikt. Alternatieve opties voor de behandeling van colibacillose bij varkens zijn daarentegen aminoglycosiden (categorie C), quinolones (categorie B) en colistine (categorie A). Daarom achtte het CVMP het gerechtvaardigd de voorgestelde indicatie te aanvaarden (vooral omdat ze specifiek betrekking heeft op gevoelige *E. coli* en omdat rubriek 4.5 'Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik' van de SPC stelt dat bacteriologische bemonstering en gevoeligheidstests vanwege resistentie bijzonder belangrijk zijn voor *E. coli*) en daardoor de mogelijkheid te behouden om trimethoprim/sulfadiazine te gebruiken als eerste behandeling van colibacillose in regio's/boerderijen waar het gevoeligheidsprofiel van *E. coli* dit toelaat.

Wat de wachttijd betreft, heeft de vergunninghouder geen onderzoek naar de depletie van residuen bij varkens ingediend met het product Adjusol. Om de voorgestelde wachttijd voor varkensvlees en slachtafval te rechtvaardigen, heeft de vergunninghouder publicaties over de depletie van sulfonamide- en trimethoprimresiduen in deze doeldiersoort ingediend.

De verstrekte informatie werd ontoereikend geacht om een adequate wachttijd voor varkens vast te stellen. Op grond van dezelfde overwegingen als voor kalveren werd geconcludeerd dat het handhaven van de momenteel toegestane wachttijd van twaalf dagen voor varkensvlees en slachtafval voor Adjusol bij toediening van een dosis van 25 mg sulfadiazine en 5 mg trimethoprim per kg

lichaamsgewicht om de twaalf uur gedurende vier tot zeven opeenvolgende dagen een adequate consumentenveiligheid garandeert.

Konijnen

De voorgestelde indicatie was: 'Behandeling en metafylaxe van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, en acute enteritis veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Escherichia coli*'. Behandeling van mastitis of huidziekten veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Staphylococcus aureus*.' Ter ondersteuning daarvan verschaft de vergunninghouder gegevens over de farmacokinetiek van combinaties van sulfadiazine en trimethoprim, een PK/PD-rechtvaardiging en een literatuuroverzicht voor de doelpathogenen.

Er werden geen klinische gegevens of bibliografische verwijzing ingediend ter ondersteuning van de werkzaamheid van de combinatie tegen deze pathogenen in de klinische praktijk.

Volgens de PK/PD-analyse uitgevoerd door de vergunninghouder (zie algemene opmerking hierboven) werd vastgesteld dat de afkapwaarde hoger zou moeten zijn dan 1,8, maar er werden geen referentieafkapwaarden voor de verschillende pathogenen gegeven en daarom konden er geen conclusies worden getrokken.

Gegevens uit Resapath (van 2015 tot 2018) tonen een zeer stabiele en hoge gevoeligheid van *P. multocida* voor de combinatie (meer dan 91 %).

Voor *E. coli* werd in 2018 een zeer lage gevoeligheid van 34 % gerapporteerd. Niettemin worden trimethoprim/sulfadiazine geclassificeerd als antimicrobiële stoffen van categorie D en moeten ze daarom zo mogelijk als eerste behandeling worden gebruikt. Alternatieve opties voor de behandeling van colibacillose bij konijnen zijn daarentegen aminoglycosiden (categorie C), quinolones (categorie B) en colistine (categorie A). Op basis hiervan achtte het CVMP het gerechtvaardigd de voorgestelde indicatie te aanvaarden (vooral omdat ze specifiek betrekking heeft op gevoelige *E. coli* en omdat rubriek 4.5 'Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik' van de SPC stelt dat bacteriologische bemonstering en gevoeligheidstests vanwege resistentie bijzonder belangrijk zijn voor *E. coli*) en daardoor de mogelijkheid te behouden om trimethoprim/sulfadiazine te gebruiken als eerste behandeling van colibacillose in regio's/boerderijen waar het gevoeligheidsprofiel van *E. coli* dit toelaat.

S. aureus liet een verhoogde gevoeligheid zien, van 50 % in 2010 naar 72 % in 2018. De door de vergunninghouder voorgestelde behandeling voor *S. aureus* werd echter niet aanvaardbaar geacht, omdat de formulering van het product (product dat in drinkwater moet worden gemengd) alleen een claim voor zowel behandeling als metafylaxe in het geval van landbouwdieren toestaat, volgens de CVMP-richtlijn voor het aantonen van de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die antimicrobiële stoffen bevatten (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Ondanks het gebrek aan gegevens om de werkzaamheid van het product in de voorgestelde indicaties te rechtvaardigen, oordeelde het CVMP dat in het kader van een verwijzing op grond van Artikel 34 een indicatie kan worden gehandhaafd op basis van bewezen gebruik samen met een gebrek aan bewijs voor risico's, zoals nieuwe informatie over geneesmiddelenbewaking in verband met een vermoedelijk gebrek aan verwachte werkzaamheid. Konijnen zijn in Frankrijk al tientallen jaren toegestaan als doeldiersoort voor de behandeling van infecties veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor trimethoprim en sulfadiazine, en om de beschikbaarheid van Adjusol voor de behandeling van belangrijke ziekten bij deze minder gangbare diersoorten te handhaven, werd geconcludeerd dat de indicaties voor konijnen, beperkt tot infecties veroorzaakt door *P. multocida* en *E. coli*, aanvaard kunnen worden op basis van de gevoeligheidsgegevens.

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

Wat de wachttijd betreft, heeft de vergunninghouder geen onderzoek naar de depletie van residuen bij konijnen ingediend met het product Adjusol. Om de voorgestelde wachttijd voor konijnenvlees en slachtafval te rechtvaardigen, heeft de vergunninghouder publicaties over de depletie van sulfonamide- en trimethoprimresiduen in deze doeldiersoort ingediend.

De verstrekte informatie werd ontoereikend geacht om een adequate wachttijd voor konijnen vast te stellen. Op grond van dezelfde overwegingen als voor kalveren werd echter geconcludeerd dat het handhaven van de momenteel toegestane wachttijd van twaalf dagen voor konijnenvlees en slachtafval voor Adjusol bij toediening van een dosis van 25 mg sulfadiazine en 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht om de twaalf uur gedurende vier tot zeven opeenvolgende dagen een adequate consumentenveiligheid garandeert.

Kippen

De voorgestelde indicatie was: 'Behandeling en metafylaxe van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, infectieuze coryza veroorzaakt door *Avibacterium paragallinarum*, en luchtweginfecties veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Escherichia coli*. Behandeling van artritis of septikemie veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Staphylococcus aureus*.' Ter ondersteuning daarvan verschaft de vergunninghouder gegevens over de farmacokinetiek van combinaties van sulfadiazine en trimethoprim, een PK/PD-rechtvaardiging en een literatuuroverzicht voor de doelpathogenen.

Volgens de PK/PD-analyse uitgevoerd door de vergunninghouder (zie algemene opmerking hierboven) kunnen met de aanbevolen doses voor kippen van 25 mg sulfadiazine en 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht, gedurende vier tot zeven opeenvolgende dagen, doelbacteriën behandeld worden met een MRC van minder dan of gelijk aan 1,8 µg/ml voor sulfadiazine en 0,04 µg/ml voor trimethoprim.

Voor *E. coli* werd een afkapwaarde van 1 µg/ml berekend. *E. coli* toont een vrij goede recente gevoeligheid (80 %) voor de combinatie die stabiel is in de loop van de tijd.

Voor *Staphylococcus aureus* werd door Mosleh *et al.* (2016) de therapeutische werkzaamheid van sulfadiazine-trimethoprim onderzocht in een experimenteel model van geïnduceerde artritis bij vleeskuikens¹²; uit dit onderzoek blijkt dat de vaste combinatie die gedurende vijf dagen bij een iets lagere dosis wordt gegeven, effectief is voor de behandeling van *S. aureus*-infectie. Bovendien is en blijft *S. aureus* volgens gegevens uit Resapath zeer gevoelig voor de combinatie. De door de vergunninghouder voorgestelde behandeling voor *S. aureus* werd echter niet aanvaardbaar geacht, omdat de formulering van het product (product dat in drinkwater moet worden gemengd) alleen in het geval van landbouwdieren een claim toestaat voor zowel behandeling als metafylaxe, volgens de CVMP-richtlijn voor het aantonen van de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die antimicrobiële stoffen bevatten (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Ter ondersteuning van de indicatie voor *A. paragallinarum* werd slechts één bibliografische referentie uit de VS (Crispo *et al.*, 2019)¹³ verstrekt en werden geen andere gegevens ingediend, onder meer geen gevoeligheidsgegevens uit Resapath. Deze informatie werd onvoldoende geacht om de indicatie te aanvaarden.

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.

Met betrekking tot *Pasteurella multocida* werd een klinische veldstudie van *White et al.* (1983)¹⁴ verstrekt, die werd opgenomen in het oorspronkelijke vergunningsdossier, maar deze studie werd van beperkte waarde geacht. Geen van de verstrekte bibliografische referenties ondersteunde het gebruik van de combinatie van sulfadiazine en trimethoprim bij de voorgestelde dosis bij kippen. Er werden geen gevoeligheidsgegevens gerapporteerd door de vergunninghouder. Daarom werden deze gegevens onvoldoende geacht om de indicatie te ondersteunen.

Met betrekking tot de wachttijd heeft de vergunninghouder een eigen residuonderzoek bij vleeskuikens ingediend, dat werd uitgevoerd vóór de vaststelling van de definitieve MRL's voor trimethoprim, volgens de OESO-GLP-richtlijnen. Vleeskeukens werden gedurende vijf dagen behandeld met Adjusol tmp sulfa liquide via drinkwater *ad libitum* bij een gemiddelde werkelijke dosis van $43,9 \pm 12,0$ mg/kg/dag sulfadiazine en $8,6 \pm 2,3$ mg/kg/dag trimethoprim.

Het aantal dieren dat in het onderzoek werd gebruikt (35) en de verzameltijd van de monsters werden toereikend geacht om de gegevens te kunnen evalueren. Er werd geoordeeld dat de ontvangen dosis representatief was voor een normale toediening van het product en in overeenstemming was met het doseringsschema in Griekenland en Portugal.

Voor sulfadiazine kan de statistische methode worden gebruikt bij huid, wat leidt tot een wachttijd van negen dagen, hoewel niet aan het lineariteitscriterium wordt voldaan. Voor de rest van de weefsels kan de statistische methode niet worden gebruikt, omdat in de meeste slachttijden concentraties werden gevonden onder de bepalingsgrens in de verschillende weefsels van de verschillende onderzochte dieren. De alternatieve methode moet bijgevolg worden gebruikt voor de berekening van de wachttijd. In dit geval liggen op dag 10 alle residuen in alle weefsels onder de MRL voor sulfadiazine en na toevoeging van een veiligheidsmarge van 20 % kon een wachttijd voor sulfadiazine van twaalf dagen als toereikend worden beschouwd.

Aangezien de bepalingsgrens voor trimethoprim dezelfde is als de MRL (50 µg/kg), kan het gedrag van trimethoprim-residuen niet bepaald worden en kon daarom geen wachttijd worden vastgesteld.

Er wordt echter een grote beperking vastgesteld met betrekking tot de informatie over de stabiliteit van actieve ingrediënten door bevroering. De stabiliteit van trimethoprim in bevroren weefsels wordt niet gewaarborgd. Sulfadiazine lijkt niet stabiel in bevroren nierweefsels (de residuconcentraties liggen zelfs vlak na het einde van de behandeling onder de bepalingsgrens). De vergunninghouder heeft geen verklaring gegeven voor deze waarneming. De depletie van sulfadiazine in nier wordt op basis van deze studie dus als onbekend beschouwd. Er werd ook geen informatie verstrekt over de toegepaste opslagperiode van de weefselresidu-monsters bij -20 °C. Vanwege deze beperkingen konden geen conclusies worden getrokken uit het ingediende onderzoek naar residuepletie.

Bovendien heeft de vergunninghouder ondersteunende documentatie verstrekt over de depletie van sulfonamide- en trimethoprim-residuen in deze doeldiersoort. Deze documentatie omvatte verschillende aanhalingen betreffende residuen in het Samenvattend verslag over trimethoprim¹⁵ en bibliografische referenties over sulfonamide- en trimethoprim-residuen.

Individueel genomen werden de verstrekte gegevens ontoereikend geacht om een adequate wachttijd voor kippen vast te stellen. Gezien de verstrekte algemene gegevens en het kader van een verwijzing op grond van artikel 34 werd echter geconcludeerd dat het handhaven van de momenteel toegestane wachttijd van twaalf dagen voor kippenvlees en slachtafval voor Adjusol bij toediening van een dosis van 25 mg sulfadiazine en 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht gedurende vier tot zeven opeenvolgende dagen een adequate consumenteneiligheid garandeert.

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.

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

3. Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Deze baten-risicobeoordeling wordt uitgevoerd in het kader van artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG, die tot doel heeft de vergunningsvoorwaarden voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Adjusol tmp sulfa liquide en verwante namen binnen de EU te harmoniseren. De verwijzing leidt tot volledige harmonisatie van de productinformatie. Deze evaluatie is gericht op kwesties met betrekking tot de harmonisatie waardoor de baten-risicoverhouding kan veranderen.

Adjusol is een oplossing voor gebruik in drinkwater/melk en bevat 83,35 mg/ml sulfadiazine en 16,65 mg/ml trimethoprim als werkzame stoffen. Het diergeneesmiddel is geïndiceerd voor infecties veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor de combinatie van sulfadiazine en trimethoprim.

Beoordeling van de baten

De volgende indicaties voor Adjusol kunnen op basis van de ingediende gegevens worden ondersteund:

Nog niet herkauwende kalveren en lammeren:

Behandeling en metafylaxe van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of *Mannheimia haemolytica*, en infecties veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Escherichia coli*.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

Varkens:

Behandeling en metafylaxe van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, en infecties veroorzaakt door *Streptococcus suis* of voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Escherichia coli*.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

Konijnen:

Behandeling en metafylaxe van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida*, en collibacillose veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Escherichia coli*.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

Kippen:

Behandeling en metafylaxe van collibacillose veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfadiazine gevoelige *Escherichia coli*.

De aanwezigheid van de ziekte in het koppel moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

Ter ondersteuning van deze indicaties heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een combinatie van in-vitrogevoeligheidsgegevens, farmacokinetische gegevens, een PK/PD-modelleringsaanpak en motiveringen uit de wetenschappelijke literatuur, waaronder gegevens over de werkzaamheid, met betrekking tot de voorgestelde vaste combinatie of andere combinaties met trimethoprim en een sulfonamide verstrekt.

Het toegestane doseringsschema werd voor elk van de doelbacteriën gerechtvaardigd door een combinatie van een PK/PD-benadering, actuele MRC's indien beschikbaar en gerapporteerde gegevens over de werkzaamheid uit de literatuur die de voorgestelde doseringsschema's ondersteunen.

Risicobeoordeling

Aangezien de aanbevolen doseringsschema's niet verhoogd werden en de indicaties niet werden uitgebreid ten opzichte van de reeds goedgekeurde indicaties, leverde de beoordeling van de doeldiergeveiligheid, risico voor het milieu en de veiligheid voor de gebruiker geen nieuwe kwesties op.

De geharmoniseerde waarschuwingen en voorzorgen die in de productinformatie werden voorgesteld, werden toereikend geacht om de veiligheid van het product voor doeldieren en gebruikers te garanderen. De informatie dat trimethoprim persistent is in de bodem werd toegevoegd aan de productinformatie.

Er werd één onderzoek naar residu-depletie bij kippen beschikbaar gesteld, die niet overtuigend was wat betreft betrouwbaarheid van de gegevens en validatie, en dus wat betreft uitkomst. De vergunninghouder heeft ook een aantal bibliografische referenties verstrekt om de voorgestelde wachttijd voor alle doeldiersoorten te rechtvaardigen. Op basis van de evaluatie van de algemene beschikbare informatie werd de handhaving van de momenteel vastgestelde wachperiodes voor alle doeldiersoorten als veilig beschouwd voor de consument.

Door de vergunninghouder werd informatie verstrekt over de huidige situatie met betrekking tot de resistentie tegen de combinatie van trimethoprim en sulfonamiden. De voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren werden in de productinformatie opgenomen om rekening te houden met de huidige aanbevelingen over verstandig en rationeel gebruik van antimicrobiële middelen. De informatie over farmacodynamische eigenschappen werd bijgewerkt met waargenomen gevoeligheidspercentages voor *E. coli* bij elke doeldiersoort.

Risicobeheer of beperkende maatregelen

De geharmoniseerde productinformatie van Adjusol bevat de noodzakelijke informatie om een veilig en doeltreffend gebruik van het product in de doeldiersoort te waarborgen.

Adjusol bevat waarschuwingen over het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen volgens het CVMP-richtsnoer over de SPC voor antimicrobiële stoffen (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Gebruikers wordt geadviseerd de nodige voorzorgsmaatregelen te nemen als met het product wordt gewerkt om blootstelling te voorkomen.

De wachttijden werden beoordeeld na evaluatie van de beschikbare gegevens over residu-depletie om de consumentveiligheid te garanderen.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Adjusol werd aanvaard in de hierboven genoemde indicaties bij nog niet herkauwende kalveren en lammeren, varkens, konijnen en kippen. Voor deze doelpathogenen wordt de situatie wat betreft resistentie gunstig geacht.

Er zijn weinig aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen, behalve bij gebruik bij dieren die lijden aan ernstige lever- of nierziekte, oligurie of anurie.

De risico's voor gebruikers worden laag geacht en in de productinformatie is passende informatie opgenomen om de veiligheid voor de gebruiker te waarborgen.

Er zijn toereikende wachttijden ingesteld om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

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

Na de redenen voor deze verwijzing en de door de vergunninghouder ingediende gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat de baten-risicoverhouding van het product positief blijft met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende dat

- het CVMP van oordeel was dat de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- het CVMP de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de handelsvergunningen werden voorgesteld, heeft beoordeeld en de algehele ingediende gegevens heeft bestudeerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Adjusol tmp sulfa liquide en verwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

(Fantasie naam van het diergeneesmiddel) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater of melk

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Sulfadiazine	83,35 mg
Trimethoprim	16,65 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor gebruik in drinkwater/melk

Lichtgele oplossing, licht viskeus

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Rund (niet-herkauwende kalveren), schaap (niet-herkauwende lammeren), varken, konijn, kip.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Niet-herkauwende kalveren en lammeren

Behandeling en metafylaxe van respiratoire infecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of *Mannheimia haemolytica* en infecties veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor trimethoprim en sulfadiazine.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Varkens

Behandeling en metafylaxe van respiratoire infecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of *Actinobacillus pleuropneumoniae* en infecties veroorzaakt door *Streptococcus suis* of *Escherichia coli* gevoelig voor trimethoprim en sulfadiazine.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Konijnen

Behandeling en metafylaxe van respiratoire infecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en colibacillose veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor trimethoprim en sulfadiazine.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Kippen

Behandeling en metafylaxe van colibacillose veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor trimethoprim en sulfadiazine.

De aanwezigheid van de ziekte in de koppelgroep moet worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of (één van) de hulpstoffen.
Niet gebruiken bij dieren met ernstige lever of nierproblemen, oligurie of anurie.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Ernstig zieke dieren kunnen verminderde voer en water opname hebben. Indien noodzakelijk kan de concentratie van het diergeneesmiddel in het drinkwater worden aangepast om te zorgen dat de dieren een juiste dosering opnemen.

Varken, niet-herkauwende kalveren en lammeren en konijn: De opname van de medicatie bij dieren kan veranderen als gevolg van een ziekte. In het geval van onvoldoende wateropname dienen de dieren parenteraal te worden behandeld door een dierenarts met een geschikt diergeneesmiddel.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën voor trimethoprim en sulfadiazine, worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen.

Het voorkomen van resistentie kan verschillen per land en zelfs per boerderij, daarom wordt het aanbevolen om de gevoeligheid van de bacteriële samples te testen. Speciaal bij *E. coli* infecties waar in hoge mate resistentie wordt waargenomen. (zie rubriek **Farmacodynamische eigenschappen**)

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen sulfadiazine en trimethoprim verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere klasse van antimicrobiële middelen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Om nierproblemen te vermijden door urinekristallen gedurende de behandeling, dient er voor gezorgd te worden dat door het dier voldoende drinkwater kan worden opgenomen

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Dit product bevat sulfadiazine, trimethoprim and macrogol, deze kunnen allergische reacties veroorzaken bij sommige mensen. Overgevoeligheid voor sulfonamiden kan leiden tot kruisreacties met andere antibiotica. De allergische reacties kunnen soms ernstig zijn.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden, trimethoprim of macrogol moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Dit diergeneesmiddel kan huid- en oogirritatie veroorzaken.

Gedurende de bereiding en toediening van gemedicineerd drinkwater, dient contact met ogen en huid vermeden te worden.

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit waterbestendige handschoen en veiligheidsbril moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel.

In geval van accidentele ongewilde aanraking met de huid of ogen, was het gebied met ruim voldoende water. Indien huidreactie ontstaat dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond

Was de handen na gebruik.

Dit diergeneesmiddel kan schadelijk zijn bij inname. In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Verminderde wateropname is gemeld in zeer zeldzame gevallen bij kippen.

Overgevoeligheidsreacties zijn beschreven in de literatuur.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene en foetotoxische effecten.

Niet gebruiken tijdens dracht, lactatie of leg.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gelijktijdig toedienen met coccidostatica of diergeneesmiddelen die sulfonamiden bevatten.

Niet mengen met PABA (para-aminobenzoëzuur)

Sulfonamiden potentieren de anticoagulanten.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Toedieningsweg:

Voor oraal gebruik door drinkwater/melkvervanger

Dosering:

Niet-herkauwende kalveren en lammeren

12,5 mg sulfadiazine and 2,5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1,5 ml oplossing per 10 kg lichaamsgewicht), elke 12 uur gedurende 4 tot 7 opeenvolgende dagen gemengd met de melkvervanger (wanneer water wordt toegevoegd).

Varkens en konijn

25 mg sulfadiazine and 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 3 ml oplossing per 10 kg lichaamsgewicht), gedurende 4 tot 7 opeenvolgende dagen gemengd door het drinkwater (continu dosering).

Kippen

25 mg sulfadiazine and 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 0,3 ml oplossing/kg lichaamsgewicht per dag), gedurende 4 tot 7 opeenvolgende dagen gemengd door het drinkwater (continu dosering).

De dosis van het diergeneesmiddel dient te worden berekend volgens de volgende formule:

$$\frac{\text{Dosis (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)} \times \text{Gemiddelde lichaamsgewicht van de te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde waterconsumptie (in liters) per dier per dag.}} = \frac{\text{mg diergeneesmiddel}}{\text{per liter drinkwater/melk}}$$

Het gemedicineerde drinkwater dient de enige bron van drinkwater te zijn gedurende de duur van de behandeling.

Het gemedicineerde drinkwater dient elke 24uur verversd te worden en niet geconsumeerd drinkwater dient verwijderd te worden.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Sulfonamiden overdosering veroorzaakt nier intoxicatie. In die gevallen dient de toediening van het diergeneesmiddel te worden gestopt.

4.11 Wachtijd(en)

Kalveren:

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Lammeren:

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Varkens:

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Konijnen:

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Kippen:

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antimicrobieel, combinaties van sulfonamides en trimethoprim.
ATCvet code: QJ01EW10

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Trimethoprim en sulfadiazine hebben een breed spectrum werkzaamheid tegen gram-positieve en gram-negatieve bacteriën inclusief *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* en *E. coli* *in vitro*.

Sulfonamiden blokkeren de conversie van paba naar dihydrofoliumzuur. Dit effect werkt bacteriostatisch.

Trimethoprim inhibeert dihydrofoliumzuur reductase, die zorgt voor de omzetting van dihydrofoliumzuur in tetrahydrofoliumzuur.

Het effect van trimethoprim in combinatie met sulfonamiden is bactericide. Sulfonamiden met trimethoprim veroorzaken dus een opeenvolgende blokkade van 2 enzymen die een belangrijke rol spelen in het metabolisme van de bacterie. Dit resulteert in een tijdsafhankelijk synergetisch effect.

De resistentie tegen trimethoprim en sulfonamiden kan zich via 5 belangrijke mechanismen ontwikkelen: (1) veranderingen in de permeabiliteit van het membraan en/of de effluxpompen, (2) doelenzymen die van nature ongevoelig zijn, (3) veranderingen in de doelenzymen, (4) veranderingen in de doelenzymen door mutatie of door overdracht van R-plasmiden en (5) verworven resistentie door doelenzymen die resistent zijn tegen het werkzame bestanddeel.

Onderstaand een samenvatting van de beschikbare gevoeligheidsdata van *E. coli* van VetPath IV (jaren 2015 en 2016) en van het 2019 Resapath program report.

Gevoeligheidsdata geven hoge niveaus aan van resistentie bij *E. coli* isolaten van varkens (39% geclassificeerd als gevoelig in the VetPath IV data - n=333 - en 51% in Resapath data - n= 1834).

Bij kalveren, de VetPath IV data (n=230) laten een gevoeligheid zijn van 70%, terwijl in de Resapath program voor niet-herkauwende kalveren (n=4148) en lammeren (n=334), het percentage van gevoeligheid was respectievelijk 60% and 61%. Deze observatie is al verklaard door het bestaan van een resistente populatie benadrukt door een bimodale distributie.

Bij konijnen voor *E. coli*, volgens data van het Resapath program, het percentage gevoeligheid van slechts 34% (n=227).

Bij kippen en kalkoenen, volgens de data van het VetPath IV program (n=65) laten een gevoeligheid zijne van *E. coli* van 83%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van sulfadiazine en trimethoprim zijn diersoort afhankelijk. Met een continue toediening via het drinkwater, wordt de steady-state concentratie bereikt na ongeveer 2 dagen.

Sulfadiazine heeft een bijna complete en snelle orale absorptie met zeer consistente plasma spiegels en een orale biologische beschikbaarheid tussen 80-90%, behalve bij konijnen (29%).

De plasma-eiwit binding varieert tussen 28 en 80% afhankelijk van de diersoort (varken 28%, kalveren 49% en kippen 80%). Het heeft een zeer groot verdelingsvolume in de meeste weefsels en organen bij alle diersoorten. Sulfadiazine wordt gemetaboliseerd in de lever en voornamelijk uitgescheiden via de urine.

Trimethoprim wordt snel en goed geresorbeerd na orale toediening met een orale biologische beschikbaarheid tussen 80-90%. De plasma-eiwit binding varieert tussen 30 en 60% afhankelijk van de diersoort (varken 49%, kalveren 57% en kippen 77%). Het heeft een zeer groot verdelingsvolume in de meeste weefsels en organen bij alle diersoorten. Weefsel concentratie, vooral in long, lever en nieren zijn veelal hoger dan de corresponderende plasma concentraties. Trimethoprim wordt gemetaboliseerd in de lever en voornamelijk uitgescheiden via de urine. De eliminatierate van trimethoprim is in het algemeen sneller dan die van sulfadiazine bij alle diersoorten.

Milieukenmerken

Trimethorpin is persistent in de bodem.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 200

Natriumhydroxide (voor pH aanpassing)

Gezuiverd water

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken

Houdbaarheid na verdunning in drinkwater volgens instructies: 24 uur

Houdbaarheid na verdunning in melk volgens instructies: 2 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bescherm(en) tegen licht.

Op een droge plaats bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Polyethyleen flacons of containers met plastic schroefdop.

Verpakkingsgrootte:

Kartonnen doos met 1 flacon van 100 ml, 250 ml, 500 ml of 1 l.

Container van 2 l, 5 l of 10 l.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal aan te vullen

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationaal aan te vullen

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationaal aan te vullen

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos met flacon van 100 ml, 250 ml, 500 ml of 1 l.

Container van 2 l, 5 l of 10 l

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasie naam> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater of melk

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per ml:

83,35 mg Sulfadiazine

16,65 mg Trimethoprim

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor gebruik in drinkwater/melk

4. VERPAKKINGSGROOTTE

100 ml

250 ml

500 ml

1 l

2 l

5 l

10 l

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund (niet-herkauwende kalveren), Schaap (niet-herkauwende lammeren), Varken, Konijn, Kip

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)

Kalveren

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Lammeren

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Varkens

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Konijnen

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Kippen

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Na openen direct gebruiken

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bescherm(en) tegen licht.

Op een droge plaats bewaren.

**12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal aan te vullen

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER:

<Fantasie naam> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater of melk

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

Frankrijk

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<Fantasie naam> 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater of melk

Sulfadiazine

Trimethoprim

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Sulfadiazine 83,35 mg

Trimethoprim 16,65 mg

Lichtgele oplossing, licht viskeus

4. INDICATIE(S)

Niet-herkauwende kalveren en lammeren

Behandeling en metafylaxe van respiratoire infecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of *Mannheimia haemolytica* en infecties veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor trimethoprim en sulfadiazine.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Varkens

Behandeling en metafylaxe van respiratoire infecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* of *Actinobacillus pleuropneumoniae* en infecties veroorzaakt door *Streptococcus suis* of *Escherichia coli* gevoelig voor trimethoprim en sulfadiazine.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Konijnen

Behandeling en metafylaxe van respiratoire infecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en colibacillose veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor trimethoprim en sulfadiazine.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Kippen

Behandeling en metafylaxe van colibacillose veroorzaakt door *Escherichia coli* gevoelig voor trimethoprim en sulfadiazine.

De aanwezigheid van de ziekte in de koppelgroep moet worden vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of (één van) de hulpstoffen.
Niet gebruiken bij dieren met ernstige lever of nierproblemen, oligurie of anurie.

6. BIJWERKINGEN

Verminderde wateropname is gemeld in zeer zeldzame gevallen bij kippen.
Overgevoelighedsreacties zijn beschreven in de literatuur.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking (en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORT(EN)

Rund (niet-herkauwende kalveren), schaap (niet-herkauwende lammeren), varken, konijn, kip

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK.

Toedieningsweg:

Voor oraal gebruik door drinkwater/melkvervanger

Dosering:

Niet-herkauwende kalveren en lammeren

12,5 mg sulfadiazine and 2,5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1,5 ml oplossing per 10 kg lichaamsgewicht), elke 12 uur gedurende 4 tot 7 opeenvolgende dagen gemengd met de melkvervanger (wanneer water wordt toegevoegd).

Varkens en konijn

25 mg sulfadiazine and 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 3 ml oplossing per 10 kg lichaamsgewicht), gedurende 4 tot 7 opeenvolgende dagen gemengd door het drinkwater (continu dosering).

Kippen

25 mg sulfadiazine and 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 0,3 ml oplossing/kg lichaamsgewicht per dag), gedurende 4 tot 7 opeenvolgende dagen gemengd door het drinkwater (continu dosering).

De dosis van het diergeneesmiddel dient te worden berekend volgens de volgende formule:

$$\frac{\text{Dosis (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)} \times \text{Gemiddelde lichaamsgewicht van de te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde waterconsumptie (in liters) per dier per dag.}} = \frac{\text{mg diergeneesmiddel}}{\text{per liter drinkwater/melk}}$$

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Het gemedicineerde drinkwater dient de enige bron van drinkwater te zijn gedurende de duur van de behandeling.

Het gemedicineerde drinkwater dient elke 24uur verversd te worden en niet geconsumeerd drinkwater dient verwijderd te worden.

10. WACHTTIJDEN

Kalveren

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Lammers

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Varkens

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Konijnen

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Kippen

Vlees en slachtafval: 12 dagen

Niet gebruiken bij vogels die (bestemd zijn om) eieren voor humane consumptie (te) produceren

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Bescherm(en) tegen licht.

Op een droge plaats bewaren.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken

Houdbaarheid na verdunning in drinkwater volgens instructies: 24 uur

Houdbaarheid na verdunning in melk volgens instructies: 2 uur

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Ernstig zieke dieren kunnen verminderde voer en water opname hebben. Indien noodzakelijk kan de concentratie van het diergeneesmiddel in het drinkwater worden aangepast om te zorgen dat de dieren een juiste dosering opnemen.

Varken, niet-herkauwende kalveren en lammeren en konijn: De opname van de medicatie bij dieren kan veranderen als gevolg van een ziekte. In het geval van onvoldoende wateropname dienen de dieren parenteraal te worden behandeld door een dierenarts met een geschikt diergeneesmiddel.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën voor trimethoprim en sulfadiazine, worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen.

Het voorkomen van resistentie kan verschillen per land en zelfs per boerderij, daarom wordt het aanbevolen om de gevoeligheid van de bacteriële samples te testen. Speciaal bij *E. coli* infecties waar in hoge mate resistentie wordt waargenomen.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen sulfadiazine en trimethoprim verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere klasse van antimicrobiële middelen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Om nierproblemen te vermijden door urinekristallen gedurende de behandeling, dient er voor gezorgd te worden dat door het dier voldoende drinkwater kan worden opgenomen

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Dit product bevat sulfadiazine, trimethoprim and macrogol, deze kunnen allergische reacties veroorzaken bij sommige mensen. Overgevoeligheid voor sulfonamiden kan leiden tot kruisreacties met andere antibiotica. De allergische reacties kunnen soms ernstig zijn.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden, trimethoprim of macrogol moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Dit diergeneesmiddel kan huid- en oogirritatie veroorzaken.

Gedurende de bereiding en toediening van gemedicineerd drinkwater, dient contact met ogen en huid vermeden te worden.

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit waterbestendige handschoen en veiligheidsbril moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel.

In geval van accidentele ongewilde aanraking met de huid of ogen, was het gebied met ruim voldoende water. Indien huidreactie ontstaat dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond

Was de handen na gebruik.

Dit diergeneesmiddel kan schadelijk zijn bij inname. In geval van accidentele ingestie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dracht en lactatie en leg:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene en foetotoxische effecten.

Niet gebruiken tijdens dracht, lactatie of leg.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Niet gelijktijdig toedienen met coccidostatica of diergeneesmiddelen die sulfonamiden bevatten.

Niet mengen met PABA (para-aminobenzoëzuur)

Sulfonamiden potentieren de anticoagulanten.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Sulfonamiden overdosering veroorzaakt nier intoxicatie. In die gevallen dient de toediening van het diergeneesmiddel te worden gestopt.

Onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Vraag aan uw dierenarts wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

<DD/MM/YYYY>

Nationaal aan te vullen

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootte:

Kartonnen doos met flacon van 100 ml, 250 ml, 500 ml of 1 l.

Container van 2 l, 5 l of 10 l

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.