

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
GENEESMIDDEL, DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN / AANVRAGER**

Lidstaat / nummer van de handelsvergunning	Houder van de handelsvergunning	Fantasie-naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN-naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
Nederland NL 10351	AST Beheer BV	Sulfatrim Oral Doser	Pasta voor oraal gebruik	Werkzame stoffen per gram: trimethoprim 66,7 mg sulfadiazine 333,3 mg	Paarden	Luchtweginfecties gerelateerd aan <i>Streptococcus spp.</i> en <i>Staphylococcus aureus</i> ; gastro-intestinale infecties gerelateerd aan <i>E. coli</i> ; urogenitale infecties gerelateerd aan bètahemolytische streptokokken; wondinfecties en abcessen gerelateerd aan <i>Streptococcus spp.</i> en <i>Staphylococcus aureus</i> .	5 mg trimethoprim en 25 mg sulfadiazine per kg lichaamsgewicht per dag gedurende maximaal 5 dagen. Één doseerspuit is bedoeld voor 600 kg lichaamsgewicht en elke doseerspuit is voorzien van 12 markeringen. Het equivalent van één markering is voldoende voor de behandeling van 50 kg lichaamsgewicht.
Nederland NL 10437	AST Farma BV	Sultrisan Orale Pasta voor paarden	Pasta voor oraal gebruik	Werkzame stoffen per gram: trimethoprim 66,7 mg sulfadiazine 333,3 mg	Paarden	Luchtweginfecties gerelateerd aan <i>Streptococcus spp.</i> en <i>Staphylococcus aureus</i> ; gastro-intestinale infecties gerelateerd aan <i>E. coli</i> ; urogenitale infecties gerelateerd aan bètahemolytische streptokokken; wondinfecties en abcessen gerelateerd aan <i>Streptococcus spp.</i> en <i>Staphylococcus aureus</i> .	5 mg trimethoprim en 25 mg sulfadiazine per kg lichaamsgewicht per dag gedurende maximaal 5 dagen. Één doseerspuit is bedoeld voor 600 kg lichaamsgewicht en elke doseerspuit is voorzien van 12 markeringen. Het equivalent van één markering is voldoende voor de behandeling van 50 kg lichaamsgewicht.
België 282IS20F7	Schering Plough N.V./S.A. (België)	Tribriessen Oral Paste	Pasta voor oraal gebruik	Per 100 g: trimethoprim 6,66 g sulfadiazine 33,34 g	Paarden	Tribriessen Oral Paste is geïndiceerd voor de behandeling van paarden met bacteriële infecties veroorzaakt door gevoelige bacteriën, waaronder: - gastro-intestinale infecties; - luchtweginfecties;	De dosis bedraagt 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag. De dosis wordt verkregen door de stelschroef op de zuiger in te stellen aan de hand van het gewicht van het paard. Elke eenheid op de schaalverdeling van de zuiger

Lidstaat / nummer van de handels- vergunning	Houder van de handels- vergunning	Fantasie- naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN- naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
						- urogenitale infecties; - wondinfecties en cellulitis; - salmonellose; - als profylacticum voor postoperatieve infecties.	levert voldoende pasta voor 50 kg lichaamsgewicht. Voor paarden kunnen de volgende doseringen worden toegepast, afhankelijk van de aard en ernst van de aandoening: – gastro-intestinale infecties: 30 mg/kg/dag in 2 giften van 15 mg/kg lichaamsgewicht/dag of 1 gift van 30 mg/kg/dag, gedurende ten minste 5 dagen of tot 2 dagen na het verdwijnen van de verschijnselen; – ernstige acute infecties buiten het maag-darmkanaal (lucht-/urinewegen): eerst een injectie met Tribissen 48 % of Duoprim, gevolgd door een dagelijkse toediening van Tribissen Oral Paste in een dosering van 30 mg/kg/dag in 2 giften van 15 mg/kg lichaamsgewicht/dag of 1 gift van 30 mg/kg/dag, gedurende ten minste 5 dagen of tot 2 dagen na het verdwijnen van de verschijnselen; – infecties van de geslachts-

Lidstaat / nummer van de handels- vergunning	Houder van de handels- vergunning	Fantasie- naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN- naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
							organen. Naast een orale behandeling gedurende 5 dagen of tot 2 dagen na het verdwijnen van de verschijnselen wordt gedurende 3 dagen een intra-uteriene behandeling toegediend met 10 ml Tribriksen 48 %, verdund in een isotone oplossing van 100 ml; – wondinfecties. Naast een orale behandeling gedurende 5 dagen of tot 2 dagen na het verdwijnen van de verschijnselen wordt een lokale behandeling met Tribriksen Dispersible Powder toegepast. Voor de behandeling van salmonellose is een dubbele dosis nodig (60 mg/kg/dag). Deze dosis moet in 2 giften worden toegediend. De behandeling moet gedurende 10 dagen worden toegepast.
Nederland NL 5055	Schering Plough N.V. (België)	Tribriksen Oral Paste	Pasta voor oraal gebruik	Per 30 mg pasta: sulfadiazine 10 mg trimethoprim	Paarden	- Luchtweginfecties veroorzaakt door <i>Streptococcus spp.</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>; - gastro-intestinale infecties veroorzaakt door <i>E. coli</i>; - urogenitale infecties	25 mg sulfadiazine en 5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende max. 5 dagen.

Lidstaat / nummer van de handels-vergunning	Houder van de handels-vergunning	Fantasie-naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN-naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
				2 mg		veroorzaakt door bètahemolytische streptokokken; - wonden en abcessen door <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	
Zweden 10893	Schering-Plough A/S (Denemarken)	Tribrissen vet	Pasta voor oraal gebruik	Sulfadiazine 333 mg trimethoprim 67 mg	Paarden	Bacteriële infecties, bijvoorbeeld infecties in wonden, luchtwegen, maag-darmstelsel of urogenitaal stelsel.	30 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht 1-2 maal per dag, wat overeenkomt met 37,5 g pasta (één tube) per os voor een paard van 500 kg 1-2 maal per dag. Paarden moeten bij voorkeur worden behandeld met een initiële injectie met Tribrissen Injection, gevolgd door toediening van pasta voor oraal gebruik gedurende 5 dagen of tot er ten minste 2 dagen geen verschijnselen meer zijn opgetreden. Behandelde dieren moeten vrije toegang tot water hebben.
IJsland MTnr 880040	Schering-Plough A/S (Denemarken)	Tribrissen vet	Pasta voor oraal gebruik	Sulfadiazine 333 mg/g trimethoprim 67 mg/g	Paarden	Bacteriële infecties, bijvoorbeeld infecties in wonden, luchtwegen, maag-darmstelsel of urogenitaal stelsel.	30 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht 1-2 maal per dag, wat overeenkomt met 37,5 g pasta (één tube) per os voor een paard van 500 kg 1-2 maal per dag. Paarden moeten bij voorkeur worden behandeld met een initiële

Lidstaat / nummer van de handelsvergunning	Houder van de handelsvergunning	Fantasie-naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN-naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
							injectie met Tribrisen Injection, gevolgd door toediening van pasta voor oraal gebruik gedurende 5 dagen of tot er ten minste 2 dagen geen verschijnselen meer zijn opgetreden. Behandelde dieren moeten vrije toegang tot water hebben.
Verenigd Koninkrijk Vm 00201/4064	Schering-Plough Limited (UK)	Tribrisen Oral Paste	Pasta voor oraal gebruik	Werkzame bestanddelen % w/w: sulfadiazine 33,3 trimethoprim 6,7	Paarden	Het geneesmiddel wordt aanbevolen voor de behandeling van bacteriële aandoeningen bij paarden waaronder: - infecties van het spijsverteringskanaal; - infecties van de onderste en bovenste luchtwegen, met inbegrip van goedaardige droes; - wondinfecties en cellulitis; - salmonellose; - als antibacteriële medicatie in chirurgische gevallen waar asepsis niet kan worden gegarandeerd.	30 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht per dag. Deze dosis wordt verkregen door de schroefinstelling op de zuiger van de doseerspuit in te stellen aan de hand van het lichaamsgewicht van het paard. Elke verdeling op de zuiger levert voldoende medicatie voor 50 kg lichaamsgewicht. Elke doseerspuit bevat een dagdosis voor een paard van 500 kg. De dosis kan eenmaal daags worden toegediend, maar de dagdosis mag ook met een interval van 12 uur in twee giften worden toegediend, gedurende vijf dagen of tot twee dagen nadat de verschijnselen zijn verdwenen, gedurende maximaal vijf dagen.
Ierland	Schering-	Tribrisen	Pasta voor oraal	Elke gram	Paarden	Het geneesmiddel wordt	30 mg van de combinatie van

Lidstaat / nummer van de handelsvergunning	Houder van de handelsvergunning	Fantasie-naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN-naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
VPA 10277/41/1	Plough Limited (UK)	Oral Paste	gebruik	bevat: sulfadiazine 333 mg trimethoprim 67 mg		aanbevolen voor de behandeling van bacteriële aandoeningen bij paarden waaronder: - infecties van het spijsverteringskanaal; - infecties van de onderste en bovenste luchtwegen, met inbegrip van goedaardige droes; - wondinfecties en cellulitis - salmonellose; - als antibacteriële medicatie in chirurgische gevallen waar asepsis niet kan worden gegarandeerd.	werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht per dag. Deze dosis wordt verkregen door de schroefinstelling op de zuiger van de doseerspuit in te stellen aan de hand van het lichaamsgewicht van het paard. Elke verdeling op de zuiger staat voor voldoende pasta voor de medicatie van 50 kg lichaamsgewicht. Elke doseerspuit bevat een dagdosis voor een paard van 500 kg. De dosis kan eenmaal daags worden toegediend, maar de dagdosis mag ook met een interval van 12 uur verdeeld over twee giften worden toegediend, gedurende vijf dagen of tot twee dagen nadat de verschijnselen zijn verdwenen, gedurende maximaal vijf dagen. Paarden moeten bij voorkeur worden behandeld met een initiële injectie met Tribriksen Injection 48 % of met Trivetrix Injection, gevolgd door dagelijkse toediening van Tribriksen Oral Paste.

Lidstaat / nummer van de handelsvergunning	Houder van de handelsvergunning	Fantasie-naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN-naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
							Voor de behandeling van salmonellose moet het dubbele van de bovengenoemde dosis worden toegediend, te weten 60 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht per dag. Deze moet in twee gelijke doses per dag worden toegediend. De behandeling moet ten minste 10 dagen duren.
Denemarken 18146	ScanVet Animal Health A/S	Norodine Vet Oral Paste	Pasta voor oraal gebruik	Trimethoprim 58 mg/g sulfadiazine 288,3 mg/g	Paarden	Infecties bij paarden veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor trimethoprim + sulfonamide	De pasta wordt gepresenteerd in een plastic doseerspuit met de dosis voor de behandeling van 50 kg paard. De dagdosis bedraagt 30 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht overeenkomend met de inhoud van één doseerspuit voor een paard van 500 kg
Ierland VPA 10999/23/1	Norbrook Laboratories Ltd.	Norodine Equine Oral Paste	Pasta voor oraal gebruik	Elke dosis van 4,31 g bevat: trimethoprim 5,8 % w/w sulfadiazine 28,83 % w/w	Paarden	Norodine Equine pasta voor oraal gebruik is geïndiceerd bij de behandeling van bacteriële infecties bij paarden veroorzaakt door gevoelige micro-organismen, waaronder: - <i>Escherichia coli</i> ; - <i>Staphylococcus spp.</i> ; - <i>Streptococcus spp.</i>	De dagdosis bedraagt 30 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht via orale toediening. De behandeling moet worden gecontinueerd tot 2 dagen nadat de verschijnselen zijn verdwenen, gedurende maximaal 5 dagen.
Noorwegen	ScanVet	Norodine	Pasta voor oraal	1 g bevat:	Paarden	Infecties bij paarden veroorzaakt	Het equivalent van één markering

Lidstaat / nummer van de handels-vergunning	Houder van de handels-vergunning	Fantasie-naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN-naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
96-1182	Animal Health AS	Vet Oralpasta	gebruik	trimethoprim 58,00 mg sulfadiazine 288,30 mg		door micro-organismen die gevoelig zijn voor trimethoprim + sulfonamide	is voldoende voor de behandeling van 50 kg lichaamsgewicht, één doseerspuit is voldoende voor 50 tot 500 kg. De dagdosis bedraagt 0,09 g pasta voor oraal gebruik (5 mg trimethoprim + 25 mg sulfadiazine) per kg lichaamsgewicht. Dit komt overeen met de inhoud van één doseerspuit voor een paard van 500 kg.
Zweden 10966	Norbrook Laboratories Ltd.	Hippotrim Vet	Pasta voor oraal gebruik	1 g bevat: sulfadiazine 288,3 mg trimethoprim 58,0 mg	Paarden	Infecties bij paarden veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor trimethoprim + sulfonamide, bijv. luchtweginfecties, gastro-intestinale en urogenitale infecties en wondinfecties.	45 g/500 kg paard of 52 g/600 kg (gelijk aan 30 mg/kg van de combinatie van werkzame stoffen) 1-2 maal per dag. De behandeling moet 5 dagen worden gecontinueerd of tot 2 dagen nadat de verschijnselen zijn verdwenen. Het toedieningshulpmiddel is voorzien van een maataanduiding en elke eenheid staat voor een dosis voor 50 kg lichaamsgewicht.
Verenigd Koninkrijk Vm 02000/4098	Norbrook Laboratories Ltd.	Norodine Equine Paste	Pasta voor oraal gebruik	Elke doseerspuit van 45 g bevat: trimethoprim 2,6 en sulfadiazine	Paarden	Infecties bij paarden veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor trimethoprim + sulfonamide, bijv. luchtweginfecties, gastro-intestinale en urogenitale infecties en wondinfecties.	De dagdosis bedraagt 30 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht via orale toediening. De behandeling moet maximaal 5 dagen worden gecontinueerd of tot 2 dagen nadat de verschijnselen zijn verdwenen.

Lidstaat / nummer van de handelsvergunning	Houder van de handelsvergunning	Fantasie-naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN-naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
				13,0 g			Elke doseerspuit bevat één dagdosis voor een paard van 500 kg. Elke verdeling op de doseerring van de zuiger levert voldoende pasta voor de behandeling van 50 kg lichaamsgewicht.
Verenigd Koninkrijk Vm 00015/4028	Boehringer Ingelheim Ltd.	Equitrim Equine Oral Paste	Pasta voor oraal gebruik	Trimethoprim 5,78 % w/w sulfadiazine 28,89 % w/w	Paarden	Behandeling van bacteriële infecties bij paarden veroorzaakt door gevoelige micro-organismen, waaronder: <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> Het geneesmiddel kan effectief zijn bij infecties van het spijsverteringskanaal als diarree, bij luchtweginfecties waaronder pneumonie, pleuritis, goedaardige droes, bij wonden, sepsis en algemene infecties.	De dagdosis bedraagt 30 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht. Elke doseerspuit bevat één dagdosis voor een paard van 500 kg. Elke verdeling op de doseerring van de zuiger levert voldoende pasta voor de behandeling van 50 kg lichaamsgewicht. De behandeling moet 5 dagen worden gecontinueerd of tot 2 dagen nadat de verschijnselen zijn verdwenen, gedurende maximaal 5 dagen.
Verenigd Koninkrijk	Fort Dodge Animal Health	Duphatrim Equine Formula	Pasta voor oraal gebruik	Elke doseerspuit van 45 g bevat: trimethoprim 2,6 g en sulfadiazine	Paarden	Het geneesmiddel is geïndiceerd bij de behandeling van bacteriële infecties bij paarden veroorzaakt door gevoelige micro-organismen, waaronder: <i>Escherichia coli</i> , <i>Corynebacterium equi</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> ,	De dagdosis bedraagt 30 mg van de combinatie van werkzame bestanddelen per kg lichaamsgewicht via orale toediening. De behandeling moet maximaal 5 dagen worden gecontinueerd of tot 2 dagen nadat de verschijnselen zijn verdwenen.

Lidstaat / nummer van de handels- vergunning	Houder van de handels- vergunning	Fantasie- naam	Farmaceutische vorm	Sterkte / werkzame stof (INN- naam)	Diersoorten	Therapeutische indicatie	Aanbevolen dosis
				13 g		<i>Streptococcus spp.</i> In geval van gevoelige organismen kan de combinatie effectief zijn voor de behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal als diarree, bij luchtweginfecties waaronder pneumonie, pleuritis, goedaardige droes, bij wonden, sepsis en algemene infecties.	Elke doseerspuit bevat één dagdosis voor een paard van 500 kg.

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding en achtergrond

Op 11 juli 2007 presenteerde Frankrijk aan het Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzing van TRIBRISSEN PASTA VOOR ORAAL GEBRUIK VOOR PAARDEN (inclusief aanverwante namen) en goedgekeurde producten waarvoor dit geneesmiddel diende als referentiegeneesmiddel, onder Artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd.

Frankrijk verzocht het CVMP het therapeutische toedieningsschema van deze diergeneesmiddelen te beoordelen en aan te geven of de eenmaaldaagse toediening van het geneesmiddel als adequaat wordt beschouwd in termen van werkzaamheid en potentiële selectie van bacteriën die resistent zijn tegen antimicrobiële geneesmiddelen. Frankrijk verzocht het CVMP eveneens de gevolgen voor de wachttijd en de beoordeling van de ecotoxiciteit te overwegen in het geval dat het therapeutische toedieningsschema moet worden gewijzigd en de dosering of toedieningsfrequentie moet worden verhoogd. Frankrijk stelde dat deze kwesties een communautaire zaak zijn omdat de gezondheid van mens en dier op het spel staat.

Het CVMP besloot de ecotoxiciteit niet te beoordelen, aangezien dit niet binnen het kader van de procedure paste.

Op 12 juli 2007 stuurde het CVMP een lijst met vragen naar alle houders van een vergunning voor het in de handel brengen. De antwoorden werden uiterlijk 16 oktober 2007 ontvangen.

De handelsvergunningen voor Tribrisen (Denemarken), Tribrisen vet oraalpasta (Finland) en Tribrisen vet Oralpasta til hest (Noorwegen) werden op verzoek van de vergunninghouder tijdens de verwijzingsprocedure ingetrokken. Oprim vet poeder voor oraal gebruik (Finland) werd uitgesloten van de werkingssfeer van deze verwijzingsprocedure omdat de farmaceutische vorm ervan verschilt van die van Tribrisen pasta voor oraal gebruik voor paarden.

Het doel van de beoordeling was om vast te stellen of de handelsvergunningen van in de verwijzingsprocedure opgenomen diergeneesmiddelen moeten worden gehandhaafd, geschorst, gewijzigd of ingetrokken met het oog op de redenen voor verwijzing. Aangezien de procedure een aantal producten betreft, is de beoordeling beperkt tot specifieke onderdelen van de vergunningen overeenkomstig artikel 35, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd.

2. DiscussieVragen gesteld aan de vergunninghouder

2.1 Het CVMP verzocht de vergunninghouder van elk geneesmiddel:

1. voor elk land van de Europese Economische Ruimte (EER) waar het geneesmiddel is goedgekeurd, uit het overgelegde dossier aan te leveren:
 - a. deel I Samenvatting van het dossier, inclusief de samenvatting van de productkenmerken, de deskundigenverslagen en de kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling van het geneesmiddel;
 - b. indien van toepassing deel IV Informatie betreffende de werkzaamheid, inclusief informatie inzake farmacokinetiek, farmacodynamiek en gegevens betreffende antimicrobiële resistentie. Essentiële documenten, waaronder de samenvatting van de productkenmerken, moeten in het Engels worden gepresenteerd;
2. waar het geneesmiddel in meer dan één lidstaat is goedgekeurd, nauwkeurig de verschillen te beschrijven tussen de dossiers ten aanzien van de gevraagde informatie;
3. de periodieke veiligheidsupdates van de afgelopen 3 jaar over te leggen;
4. de aanbevolen dosis voor elk van de geclaimde indicaties te verantwoorden met betrekking tot werkzaamheid en potentiële selectie van bacteriën die resistent zijn tegen antimicrobiële middelen;
5. de wachttijd te verantwoorden, in geval de aanbevolen dosis wordt verhoogd.

2.2 Geleverde documentatie

Schering-Plough Limited (Verenigd Koninkrijk) vertegenwoordigde Schering-Plough NV/SA (België), Schering-Plough A/S (Denemarken), AST Beheer BV en AST Farma BV voor het indienen van de antwoorden. Norbrook Laboratories Limited vertegenwoordigde Scanvet Animal Health A/S. Boehringer-Ingelheim Limited en Fort Dodge Animal Health reageerden afzonderlijk.

Het CVMP ontving samenvattingen van de productkenmerken, een hoofdreferentiedossier inzake residuen en wachttijden, residuonderzoeken, werkzaamheidsgegevens en periodieke veiligheidsupdates, een deskundigenverklaring inzake de werkzaamheid inclusief referentiedocumenten, farmacokinetische gegevens, informatie over antimicrobiële resistentie en gegevens inzake MIC/resistentie.

2.3 Periodieke veiligheidsupdates

Volgens de periodieke veiligheidsupdates, die meer dan 3 jaar beslaan, is de veiligheid consistent met de gegevens in de samenvattingen van de productkenmerken. Er is geen aanwijzing dat een nieuwe beoordeling van de veiligheid noodzakelijk is.

De geleverde informatie omvat niet alle, maar wel de meeste verkochte geneesmiddelen, en de periode die de periodieke veiligheidsupdates beslaan, is langer dan gevraagd. Volgens de periodieke veiligheidsupdates zijn er geen meldingen over gebrek aan werkzaamheid of eventuele andere bijwerkingen die wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken noodzakelijk maken wat betreft veiligheidsinstructies of de dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

2.4 Ontwikkeling van antimicrobiële resistentie en verantwoording van de aanbevolen dosis

Inzake de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie, zijn er geen gegevens voorhanden die de potentiële selectie van resistente bacteriën als gevolg van gebruik van TMP/SDZ bij paarden ondersteunen. Paarden worden echter afzonderlijk behandeld en als voedselproducerende diersoort van betrekkelijk gering belang beschouwd. Daarom wordt het risico van overdracht van zoönotische pathogenen op de mens als tamelijk laag beoordeeld. Opgemerkt wordt dat er geen verslagen (periodieke veiligheidsupdates) zijn over een gebrek aan werkzaamheid of zich ontwikkelende resistentie na gebruik van TMP/SDZ bij paarden.

Wat de aanbevolen dosis betreft, is de farmacokinetische/farmacodynamische analyse van beperkte waarde aangezien:

- recente gegevens over gevoeligheid en resistentie van doelpathogenen bij paarden ontbreken;
- het op basis van de farmacokinetische gegevens niet mogelijk is een goede vergelijking te maken van de plasmaconcentratieprofielen bij paarden tijdens de toedieningsintervallen en de hele behandelperiode afhankelijk van een toedieningsschema van een- of tweemaal daags.

Hoogstens duiden deze gegevens erop dat een dagelijkse toediening van 2 x 30 mg/kg noodzakelijk kan zijn wanneer de bij de aandoening betrokken pathogenen minder gevoelig zijn voor TMP/SDZ. De gegevens zijn echter niet voldoende om duidelijk onderscheid te maken tussen de gevoeligheid van pathogenen, aangezien er geen breekpunten zijn vastgesteld voor gepotentieerde sulfonamiden bij infecties bij paarden. Daarnaast zijn er geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar andere pathogenen dan *Salmonella* waarbij een dagelijkse dosis van 2 x 30 mg/kg lichaamsgewicht werd gebruikt. Daarom is het niet mogelijk expliciet aandoeningen of bacteriesoorten aan te bevelen waarvoor de hogere (2 x 30 mg/kg lichaamsgewicht) of de lagere dosis (1 x 30 mg/kg lichaamsgewicht) geschikt is.

Opgemerkt wordt dat een dagelijkse dosis van 2 x 15 mg/kg lichaamsgewicht in een aantal samenvattingen van de productkenmerken wordt aanbevolen. Rekening houdend met de resultaten van de klinische onderzoeken, de farmacokinetische eigenschappen van TMP/SDZ en praktische aspecten van tweemaaldaagse toediening, moet eenmaaldaagse toediening van 30 mg/kg lichaamsgewicht worden aanbevolen.

De klinische onderzoeken die zijn gepresenteerd voor de behandeling van salmonellose, met een dagelijkse toediening van 2 x 30 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 10 dagen, zijn buitengewoon slecht (weinig dieren, slechte resultaten). De indicatie salmonellose is dan ook niet bewezen.

Bij sommige geneesmiddelen wordt aanbevolen de behandeling te baseren op gevoeligheidstesten. Aanbevolen wordt de standaardzin “Gebruik van het geneesmiddel dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten en er moet rekening worden gehouden met officiële en lokale richtlijnen voor het gebruik van antimicrobiële middelen” toe te voegen in rubriek 4.5 van alle samenvattingen van de productkenmerken van de middelen.

Samenvattend kan worden gesteld dat, gezien de bovenstaande redenen en aanbevelingen, bewijs is geleverd dat de dosis van 1 x 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende een maximale periode van 5 dagen moet worden toegediend.

2.5 Verantwoording van de wachttijd

Gezien de redenen voor verwijzing wordt de wachttijd alleen beoordeeld na verhoging van de aanbevolen dosis. Aangezien er geen verhoging van de dosis wordt aanbevolen, is wijziging van de wachttijd niet noodzakelijk.

3. **Conclusie**

Na bestudering van de redenen voor verwijzing en de antwoorden van de vergunninghouder, concludeert het CVMP dat er geen gedocumenteerd bewijs uit het veld is voor problemen met betrekking tot gebrek aan werkzaamheid of enige verandering in de resistentiesituatie van de betreffende doelpathogenen die een bron van zorg zou vormen met betrekking tot de gezondheid van mens of dier.

Daarom adviseert het CVMP de dosis van 1 x 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag toegediend gedurende een maximale periode van 5 dagen te handhaven.

Een tweemaaldaagse toediening van 15 mg/kg lichaamsgewicht wordt niet aanbevolen en moet worden verwijderd.

De indicatie salmonellose is niet bewezen. Aanbevolen wordt dan ook deze indicatie te verwijderen.

Aanbevolen wordt de standaardzin “Gebruik van het geneesmiddel dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten en er moet rekening worden gehouden met officiële en lokale richtlijnen voor het gebruik van antimicrobiële middelen” toe te voegen in rubriek 4.5 van de betreffende samenvattingen van de productkenmerken.

Aangezien er geen verhoging van de dosis wordt aanbevolen, wordt geen wijziging van de wachttijd verwacht.

BIJLAGE III

WIJZIGINGEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Wijzigingen aan te brengen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken:

4.2. Indicaties voor gebruik, met specificatie van de doeldiersoort(en)

Verwijder, waar van toepassing, salmonellose bij de indicaties.

4.5. Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Voeg de volgende standaardzin toe:

“Gebruik van het geneesmiddel dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten en er moet rekening worden gehouden met officiële en lokale richtlijnen voor het gebruik van antimicrobiële middelen.”

4.9. Dosering en toedieningsweg

Verwijder, waar van toepassing, de dosis van 2 x 15 mg/kg lichaamsgewicht per dag.