

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Nanotrim 464,2 mg/g + 100 mg/g Pulver zur Anwendung in Trinkwasser/Milch für Hühner, Puten, Schweine und Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm enthält:

Wirkstoffe:

Sulfachlorpyridazin 464,2 mg
(entsprechend 500 mg Sulfachlorpyridazin-Natrium)
Trimethoprim 100 mg

Hilfsstoffe:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Polysorbat 80
Maltodextrin

Hell cremefarbenes bis beiges Pulver.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Hühner, Puten, Schweine und Rinder (Saugkälber).

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Hühner und Puten:

Zur Behandlung und Metaphylaxe von:

- *Escherichia coli*-Infektionen, einschließlich sekundärer *Escherichia coli*-Infektionen im Falle einer chronischen Atemwegserkrankung (CRD);
- Pasteurellose;
- ansteckender Hühnerschnupfen, der durch *Avibacterium paragallinarum* verursacht wird;
- *Staphylococcus*-Infektionen.

Das Vorhandensein der Erkrankung im Bestand muss festgestellt werden, bevor das Tierarzneimittel angewendet wird.

Schweine:

Zur Behandlung und Metaphylaxe von:

- Kolibazillose wie Magen-Darm-Infektionen, die durch *Escherichia coli* verursacht werden;
- Mastitis;
- Polyarthrit, die durch *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli* verursacht wird.

Das Vorhandensein der Erkrankung im Bestand muss festgestellt werden, bevor das Tierarzneimittel angewendet wird.

Rinder (Saugkälber):

Zur Behandlung und Metaphylaxe von:

- Gastroenteritis, die durch *Escherichia coli* verursacht wird;

- Coliseptikämie;
- Bronchopneumonie, die durch Streptokokken, *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pasteurella*, verursacht wird;
- Polyarthrit, die durch Streptokokken verursacht wird;
- Diphtherie, die durch *Fusobacterium necrophorum* verursacht wird.

Das Vorhandensein der Erkrankung im Bestand muss festgestellt werden, bevor das Tierarzneimittel angewendet wird.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei ruminierenden Wiederkäuern.

Nicht anwenden bei Tieren, die an einer schweren Leber- oder Nierenerkrankung, Oligurie oder Anurie leiden.

Nicht anwenden bei Tieren mit einem beeinträchtigten hämatopoetischen System.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide oder Trimethoprim oder einen der sonstigen Bestandteile.

3.4 Besondere Warnhinweise

Eine hohe Prävalenz von Resistenzen wurde bei *E. coli*-Arten beobachtet.

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen den verschiedenen Sulfonamiden und zwischen Sulfachlorpyridazin und Streptomycin nachgewiesen.

Die Verwendung des Tierarzneimittels sollte sorgfältig abgewogen werden, wenn bei Empfindlichkeitstests eine Resistenz gegen andere Sulfonamide oder Streptomycin festgestellt wurde, da die Wirksamkeit möglicherweise verringert ist.

Bei unzureichender Wasseraufnahme sollten Schweine und Rinder (Saugkälber) stattdessen parenteral mit einem geeigneten, vom Tierarzt verordneten injizierbaren Tierarzneimittel behandelt werden.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Der Einsatz des Tierarzneimittels sollte auf einer Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung des/der Zielerregers/Zielerreger basieren. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung auf Basis von epidemiologischen Informationen und Kenntnissen über die Empfindlichkeit der Zielerreger auf Betriebsebene oder auf lokaler/regionaler Ebene erfolgen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte in Übereinstimmung mit offiziellen, nationalen und regionalen Richtlinien zur Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe erfolgen.

Um eine Schädigung der Nieren durch Kristallurie während der Behandlung zu vermeiden, ist sicherzustellen, dass die Tiere eine ausreichende Menge Trinkwasser aufnehmen.

Als Erstlinientherapie sollte ein Schmalspektrum-Antibiotikum mit einem geringeren Risiko zur Ausbildung einer Antibiotikaresistenz angewendet werden, wenn Empfindlichkeitstests auf die voraussichtliche Wirksamkeit dieses Ansatzes hinweisen.

Nicht zur Prophylaxe anwenden.

Diese antimikrobielle Kombination sollte nur angewendet werden, wenn durch diagnostische Tests die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Verabreichung beider Wirkstoffe festgestellt wurde.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Trimethoprim, Sulfachlorpyridazin-Natrium und Polysorbat 80 können allergische Reaktionen verursachen. Insbesondere eine Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden kann zu

Kreuzreaktionen mit anderen Antibiotika führen.

Allergische Reaktionen gegen diese Substanzen können in manchen Fällen schwerwiegend sein. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Substanzen sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Um eine Exposition zu vermeiden, sollte der Anwender bei der Handhabung des Tierarzneimittels eine Schutzausrüstung bestehend aus undurchlässigen (Latex- oder Nitril-)Handschuhen, Schutzmasken, Augenschutz und geeigneter Schutzkleidung tragen.

Während der Handhabung des Tierarzneimittels nicht essen, trinken oder rauchen.

Das Tierarzneimittel kann Reizungen der Augen verursachen. Kontakt mit den Augen vermeiden. Bei versehentlichem Augenkontakt die Augen mit viel Wasser ausspülen.

Wenn nach erfolgter Exposition Symptome, wie z. B. ein Hautausschlag oder eine Augenreizung, auftritt, ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Um nachteilige Auswirkungen auf terrestrische Nutz- und Wildpflanzen zu vermeiden, sollte die Anwendung des Tierarzneimittels beschränkt werden auf:

- bei Masthühnern: fünf Zyklen pro Jahr
- bei Absetzferkeln: fünf Zyklen pro Jahr

3.6 Nebenwirkungen

Hühner, Puten, Schweine und Rinder (Saugkälber):

Unbestimmte Häufigkeit (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):	Thrombozytopenie, Knochenmarkserkrankung ¹
---	---

¹ Allergenspezifische Panmyelopathie, die zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands führt

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode ist nicht belegt.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

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

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht gleichzeitig mit Tierarzneimitteln, die Sulfonamide enthalten, verabreichen.

Die gleichzeitige Anwendung von Sulfonamiden mit ionophoren Kokzidiostatika (z. B. Monensin, Salinomycin) kann das Risiko einer Toxikose erhöhen.

Nicht zusammen mit PABA (p-Aminobenzoesäure) verabreichen.

Sulfonamide verstärken die Wirkung von Antikoagulantien.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zum Eingeben über das Trinkwasser/die Milch (Milchaustauscher) (siehe nachfolgend die Einzelheiten zur Verabreichung für jede einzelnen Zieltierart).

Hühner und Puten:

30 mg Sulfachlorpyridazin-Natrium und 6 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht pro Tag (entspricht 60 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht pro Tag), 3 bis 5 Tage lang, aufgelöst in Trinkwasser.

Schweine:

10 mg Sulfachlorpyridazin-Natrium und 2 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht zweimal täglich (entspricht 20 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht zweimal täglich), 3 bis 5 Tage lang, aufgelöst in Trinkwasser.

Rinder (Saugkälber):

10 mg Sulfachlorpyridazin-Natrium und 2 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht zweimal täglich (entspricht 20 mg des Tierarzneimittels pro kg Körpergewicht zweimal täglich), 3 bis 5 Tage lang, aufgelöst in Milchaustauscher.

Anwendung in Trinkwasser/Milch (Milchaustauscher):

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Die Aufnahme von medikiertem Wasser hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um die richtige Dosierung zu erreichen, sollte die Konzentration von Sulfachlorpyridazin und Trimethoprim gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Es wird empfohlen, ein entsprechend geeichtes Messgerät zu verwenden.

Anhand der empfohlenen Dosis sowie der Anzahl und des Gewichts der zu behandelnden Tiere sollte die genaue zu verabreichende Tagesdosis des Tierarzneimittels nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$\frac{\begin{array}{c} \text{mg} \\ \text{Tierarzneimittel/kg} \\ \text{Körpergewicht/Tag} \end{array} \times \begin{array}{c} \text{durchschnittliches} \\ \text{Körpergewicht (kg)} \\ \text{der zu} \\ \text{behandelnden Tiere} \end{array}}{\begin{array}{c} \text{durchschnittliche tägliche Aufnahme von} \\ \text{Wasser/Milchaustauscher (l/Tier)} \end{array}} = \begin{array}{c} \text{mg Tierarzneimittel pro Liter} \\ \text{Trinkwasser/Milchaustauscher} \end{array}$$

Die gebrauchsfertige Lösung sollte unmittelbar vor der Anwendung mit frischem Leitungswasser (oder Milchaustauscher bei Rindern (Saugkälbern)) hergestellt werden. Der Milchaustauscher sollte vor der Zugabe des Tierarzneimittels mit Wasser, das eine Temperatur von mindestens 20 °C oder höher hat, angerührt werden. Die medikierte Lösung ist 5 Minuten lang kräftig umzurühren. Medikierter Milchaustauscher sollte innerhalb von 1 Stunde nach der Zubereitung von den Tieren aufgenommen werden.

Die Wasseraufnahme ist während der Behandlung in regelmäßigen kurzen Abständen zu überwachen. Das medikierte Trinkwasser sollte während der gesamten Behandlungsdauer die einzige Trinkwasserquelle sein. Medikiertes Trinkwasser, das nicht innerhalb von 24 Stunden verbraucht wurde, sollte entsorgt werden. Nach Ende des Behandlungszeitraums sollte das

Wasserversorgungssystem gründlich gereinigt werden, um eine Aufnahme subtherapeutischer Wirkstoffmengen zu vermeiden.

Für Wassertanks:

Die maximale Löslichkeit des Tierarzneimittels beträgt 1 g/l (im ungünstigsten Fall bei hartem Wasser und einer Temperatur von 4 °C). Bei der Herstellung von Stammlösungen für die Anwendung in Wassertanks sollten Sie darauf achten, dass die maximale Löslichkeit nicht überschritten wird. Während des AuflöSENS ist die Lösung mindestens 5 Minuten lang kräftig umzurühren. Die Lösung ist dabei visuell auf vollständige Auflösung zu überprüfen.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Im Falle einer Überdosierung sind keine anderen als die im Abschnitt „Nebenwirkungen“ angeführten Symptome bekannt.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Hühner

Essbare Gewebe: 3 Tage.

Puten

Essbare Gewebe: 9 Tage.

Schweine

Essbare Gewebe: 7 Tage.

Rinder (Saugkälber)

Essbare Gewebe: 7 Tage.

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

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code

QJ01EW12

4.2 Pharmakodynamik

Trimethoprim ist ein antibakterielles Diaminopyrimidin-Derivat, das synergistisch mit Sulfonamiden wirkt, um die Vermehrung von Bakterien zu hemmen.

Sulfachlorpyridazin ist ein antibakterielles Sulfonamid, das die Vermehrung von Bakterien verhindert. Sulfachlorpyridazin hemmt das Enzym Synthetase, das die p-Aminobenzoessäure in Dihydrofolsäure umwandelt, eine Vorstufe für die Bildung von Folsäure.

Trimethoprim blockiert die Folsäuresynthese in einem späteren Stadium, indem es die Reduktion von Dihydrofolsäure hemmt.

Minimale Hemmkonzentrationen für Trimethoprim/Sulfamethoxazol (01:19) µg/ml) ^{1,2,3}				
Krankheitsbild	Erreger	empfindlich	intermediär	resistent

Mastitis	<i>Staphylococcus</i> spp	≤ 2	Keine Grenzwerte	≥ 4
Enteritis Schweine/Rinder	<i>Enterobacterales</i>	$\leq 2/38$	Keine Grenzwerte	$\geq 4/76$
Lahmheit/Fußfäule oder Metritis	anaerobe Pathogene	Keine Grenzwerte	Keine Grenzwerte	Keine Grenzwerte
Atemwegsinfekte Schweine/Rinder	diverse Pathogene	Keine Grenzwerte	Keine Grenzwerte	Keine Grenzwerte
Septikämie Rinder/Schweine/ Geflügel	<i>Enterobacterales</i>	$\leq 2/38$	Keine Grenzwerte	$\geq 4/76$
MMA/PPDS Schweine	<i>Staphylococcus</i> spp	≤ 2	Keine Grenzwerte	≥ 4
Harnwegsinfekte Schweine	<i>Enterobacterales</i>	$\leq 2/38$	Keine Grenzwerte	$\geq 4/76$
Atemwegsinfekte Hühner/Puten	<i>Enterobacterales</i>	$\leq 2/38$	Keine Grenzwerte	$\geq 4/76$
¹ Stephen Hawser (2022). European Collection of Veterinary Pathogens (VetPath V) – Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Testing. (<i>Europäische Sammlung veterinärer Pathogene (VetPath V) – Tests zur Minimalen Hemmkonzentration (MHK)</i>). IHMA Europe Sarl. Studienbericht 3638. ² Ian Morrissey (2019). European Collection of Veterinary Pathogens (VetPath IV) – Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Testing. (<i>Europäische Sammlung veterinärer Pathogene (VetPath V) – Tests zur Minimalen Hemmkonzentration (MHK)</i>). IHMA Europe Sarl. Studienbericht 2420. ³ Ed Siegwart (2015). MIC determination of the VetPath III collection of veterinary bacterial pathogens in Europe. (<i>MHK-Bestimmung der VetPath III-Sammlung von bakteriellen veterinären Pathogenen in Europa.</i>) Quotient Bio Analytical Sciences. Projektnummer IV 102277.				

Die Resistenz gegen Sulfonamide und Trimethoprim kann chromosomal bedingt sein, und zwar durch Mutationen in den Genen, die für die Zielenzyme (Dihydropteroat-Synthase; Dihydrofolat-Reduktase) kodieren. Die Plasmid-vermittelte Resistenz gegen Sulfonamide und Trimethoprim wird stattdessen durch nicht-allelische und antibiotikaresistente Varianten der chromosomalen Zielenzyme Dihydropteroat-Synthase und Dihydrofolat-Reduktase verursacht, die von den Genen *dfr* bzw. *sul* kodiert werden.

Bei *Escherichia coli* wird die Sulfonamidresistenz durch drei *sul*-Gene (*sul1*, *sul2* oder *sul3*) vermittelt. *Sul1* ist in *E.coli*-Isolaten von gesunden und kranken Tieren weit verbreitet. *Sul2* und *sul3* - neu wurden in *E.coli*-Isolaten von Schweinen gefunden. *Sul1* und *Sul2* sind häufig auf Plasmiden zu finden, die andere antimikrobielle Resistenzgene enthalten. Das *sul2*-Gen ist häufig mit den Streptomycin-Resistenzgenen *strA-strB* verbunden. Das *sul3*-Gen ist mit anderen Resistenzgenen wie dem Makrolidresistenzgen *mef(B)* verbunden.

Bei *Enterobacteriaceae* und anderen gramnegativen Bakterien wurden *dfr*-Gene gefunden, die für Dihydrofolat-Reduktasen kodieren, die gegenüber Trimethoprim unempfindlich sind.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen den verschiedenen Sulfonamiden. Die Plasmid-vermittelte Streptomycin-Resistenz ist häufig mit Sulfonamid-, Ampicillin- und Tetracyclin-Resistenzgenen verbunden und seit vielen Jahren bekannt.

4.3 Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung über eine Magensonde, Trinkwasser oder Milchersatz werden Sulfachlorpyridazin und Trimethoprim schnell resorbiert und die Steady-State-Plasmakonzentration wird schnell erreicht. Die Wirkstoffe reichern sich nach einer Langzeitbehandlung nicht an, sondern werden schnell wieder ausgeschieden. Sulfachlorpyridazin und Trimethoprim sind beide kurzwirksam, und ihre Halbwertszeiten im Blut nach oraler Verabreichung sind etwa gleich lang.

Umweltverträglichkeit

Sulfachlorpyridazin ist im Boden sehr schwer abbaubar und toxisch für terrestrische Nutz- und Wildpflanzen.

Trimethoprim persistiert im Boden.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Dieses Tierarzneimittel darf nicht über chlor- oder wasserstoffperoxidhaltiges Trinkwasser verabreicht werden, da der Wirkstoff Sulfachlorpyridazin-Natrium in Gegenwart dieser bioziden Wirkstoffe abgebaut wird.

Es liegen keine Informationen über mögliche Wechselwirkungen oder Inkompatibilitäten dieses Tierarzneimittels bei oraler Verabreichung über das Trinkwasser, das andere biozide Produkte als Chlor oder Wasserstoffperoxid, Futterzusätze oder andere Substanzen zur Anwendung über das Trinkwasser enthält, vor.

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

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 22 Monate.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 3 Monate.

Haltbarkeit nach Auflösen in Trinkwasser gemäß den Anweisungen: 24 Stunden.

Haltbarkeit nach Auflösen in Milchaustauscher gemäß den Anweisungen: 1 Stunde.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um das Tierarzneimittel vor Feuchtigkeit zu schützen. Trocken lagern. Den Beutel fest verschlossen halten.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

100 g Schlauchbeutel und wiederverschließbarer Polyethylen/Aluminium/Polyethylenterephthalat-beschichteter 1 kg Blockbodenbeutel mit Zipper.

Packungsgrößen:

Schlauchbeutel mit 100 g Inhalt

Wiederverschließbarer Blockbodenbeutel mit 1 kg Inhalt

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Huvepharma NV

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: {TT/MM/JJJJ}.

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

03/2025

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).