

BILAG I

**LÆGEMIDLETS NAVN, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREARTER,
INDGIVELSESVÆJ OG ANSØGER/INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Indikation	Anbefalet dosis Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Nederlandene	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nederlandene	Methoxasol-T	Opløsning til oral indgivelse.	Trimethoprim 20 mg/ml Sulfamethoxa zol 100 mg/ml N-Methyl-2- pyrrolidone	Svin: Luftvejsinfektioner forårsaget af <i>Pasteurella multocida</i> . Tarminfektioner forårsaget af <i>Escherichia coli</i> og <i>Salmonella spp.</i> Urogenitale infektioner forårsaget af <i>Escherichia coli</i> Ikke-æglæggende kyllinger: Luftvejsinfektioner forårsaget af <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> og <i>Pasteurella spp.</i>	Oral indgivelse via drikkevandet Svin: 2,5-5 mg trimethoprim og 12,5-25 mg sulfamethoxazol pr. kg legemsvægt pr. dag i 3-5 dage. Kyllinger: 5-12 mg trimethoprim og 25-58 mg sulfamethoxazol pr. kg legemsvægt pr. dag i 3-5 dage.
Tyskland	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nederlandene	Methoxasol-T	Som for Nederlandene	Som for Nederlandene	Terapeutisk behandling af infektioner forårsaget af bakterier, der er følsomme for trimethoprim og sulfamethoxazol Svin: <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , <i>Staphylococcus hyicus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i> , <i>salmonella cholerasuis</i> , <i>Salmonella thyphimurium</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> Slagtekyllinger: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>E. coli</i> .	Oral indgivelse via drikkevandet Methoxasol-T indgives dagligt i drikkevandet i en periode på 3-4 dage: Svin: 20,8 mg sulfamethoxazol + 4,2 mg trimethoprim pr. kg legemsvægt pr. dag i 3-4 dage. Slagtekyllinger: 27,5 mg sulfamethoxazol + 5,5 mg trimethoprim pr. kg legemsvægt pr. dag i 3-4 dage.

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Indikation	Anbefalet dosis Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Østrig	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nederlandene	Methoxasol – Lösung für Schweine und Hühner	Som for Nederlandene	Som for Nederlandene	Til behandling af luftvejsinfektioner, urogenitale, gastrointestinale infektioner og hudinfektioner forårsaget af patogener, som er følsomme for trimethoprim og sulfamethoxasol, hos svin og fjerkræ (slagtekyllinger).	Som for Tyskland
Polen	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nederlandene	Methoxasol	Som for Nederlandene	Som for Nederlandene	Til behandling af infektioner forårsaget af organismer, der er følsomme for kombinationen af trimethoprim og sulfamethoxasol. Svin: Luftvejsinfektioner forårsaget af <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> . Infektioner i fordøjelsessystemet forårsaget af <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> Unrinvejsinfektioner forårsaget af <i>Escherichia coli</i> . Høns: Luftvejsinfektioner forårsaget af <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> . Infektioner i fordøjelsessystemet forårsaget af <i>Salmonella spp.</i> <i>Polyarthrititis</i> forårsaget af følsomme <i>Escherichia coli</i> .	Oral indgivelse via drikkevandet Svin: 24 mg/kg legemsvægt svarende til 1 liter af lægemidlet i 500 liter drikkevand i 3-4 dage. Høns: 33 mg/kg legemsvægt svarende til 1 liter af lægemidlet i 750 l drikkevand i 3-4 dage.

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Indikation	Anbefalet dosis Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Ungarn og Litauen	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nederlandene	Methoxasol	Som for Nederlandene	Som for Nederlandene	Til behandling af svin og ikke-æglæggende kyllinger med infektionssygdomme i luftvejene forårsaget af bakterier, der er følsomme for sulfa-Methoxasol og trimethoprim, (f.eks. <i>A. pleuropneumoniae</i> hos svin og <i>E. coli</i> hos fjerkræ) og til profylaktisk anvendelse.	Oral indgivelse via drikkevandet Svin: 24 mg af forbindelsen af de aktive stoffer pr. kg legemsvægt eller 200 ml af lægemidlet pr. 1 000 kg legemsvægt pr. dag. Fjerkræ: 33 mg af forbindelsen af de aktive stoffer pr. kg legemsvægt eller 275 ml af lægemidlet pr. 1 000 kg legemsvægt pr. dag.

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Methoxasol-T blev godkendt ved en national procedure i Nederlandene i 1999, men Tyskland afslog i 2001 udstedelse af markedsføringstilladelse. Tyskland fandt, at den af ansøgeren påberåbte virkning af Methoxasol-T ikke var tilstrækkeligt velunderbygget, hvorfor der var potentiel alvorlig risiko for de behandlede dyr. Methoxasol-T er derudover godkendt i Østrig, Polen, Ungarn og Litauen, og disse markedsføringstilladelser er ligeledes omfattet af proceduren. Ingen andre medlemsstater end Tyskland har afslået udstedelse af markedsføringstilladelse.

2. Drøftelse

1.1. Oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om

1. Forelæggelse af den dokumentation, der blev indsendt ved ansøgning om markedsføringstilladelse i hver af ovenstående medlemsstater (herunder Tyskland) og, hvis det er relevant, i eventuelle andre medlemsstater eller stater i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS):
 - a. del I: Sammenfatning af dokumentationen, herunder produktresuméet, ekspertrapporterne og produktets kvantitative og kvalitative sammensætning,
 - b. del IV, prækliniske og kliniske oplysninger.Så mange af dokumenterne som muligt, og i det mindste produktresuméerne, skulle forelægges på engelsk.
2. Oplysninger om eventuelle tilføjelser, sletninger eller ændringer, der er foretaget af de under punkt 1 anmodede oplysninger siden den oprindelige ansøgning.
3. Redegørelse for forskellene mellem dossiererne hvad angår de i punkt 1 og 2 anmodede oplysninger.
4. Godtgørelse af, at dokumentation, som den foreligger i hver medlemsstat eller EØS-stat, er i overensstemmelse med kravene i bilag I til direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer.
5. Nærmere redegørelse for de punkter, der er omhandlet i bilaget til indbringelsesansøgningen fra Tyskland som begrundelse for afslaget på ansøgningen om markedsføringstilladelse.
6. Feltdata, der underbygger produktets anvendelse og tilstrækkeligheden af den anbefalede dosis for hver af de påberåbte indikationer hos svin, dog bortset fra behandling og forebyggelse af luftvejssygdomme hos svin forårsaget af trimethoprim-sulphamethoxazolfølsomme stammer af *A. pleuropneumoniae*.
7. Feltdata, der underbygger produktets anvendelse og tilstrækkeligheden af den anbefalede dosis for hver af de påberåbte indikationer hos fjerkræ. Kommentarer til produktets nuværende anvendelse hos fjerkræ, specielt den anvendte eller dyrlægeordnede dosis under feltbetingelser.
8. Forslag til en passende holdbarhedsperiode for produktet, herunder en holdbarhed under brug, når det er relevant.
9. Forslag til og begrundelse af en harmoniseret tekst til produktresuméet, herunder dosering og administrationsmetode samt tilbageholdelsestider for svin og fjerkræ.

1.2. Forskellene mellem dokumentationssættene

I Nederlandene var der kun indsendt bibliografisk dokumentation. Den dokumentation, der blev indsendt i Tyskland, herunder besvarelserne af spørgsmålene, var næsten den samme som i Polen, Ungarn og Litauen, men med supplerende kliniske undersøgelser. I Østrig blev indsendt en dokumentation, der svarede til den originale dokumentation indsendt i Tyskland.

Det kan konkluderes, at de dokumentationspakker, der dannede grundlag for medlemsstaternes afgørelser, stort set svarede til hinanden, uden dog at være identiske. Det fysiske produkt, der markedsføres i de forskellige stater, synes at være identisk.

1.3. Virkning hos grise

CVMP vurderede en forundersøgelse, en eksperimentel hovedundersøgelse, to rapporter over feltundersøgelser samt andre oplysninger om virkning, farmakokinetik og tolerance, der blev indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CVMP kan godtage, at den påberåbte terapeutiske virkning af en dosis på 25 mg/kg i fire dage til behandling af luftvejsinfektioner hos grise er blevet påvist.

CVMP kan tilslutte sig, at det for luftvejsinfektioner hos grise er unødvendigt at foretage yderligere feltundersøgelser til påvisning af virkningen mod andre organismer med tilsvarende MIC-værdier som *A. pleuropneumonia*. Men for at produktet kan anvendes, skal tilstedeværelsen af en specifik infektion påvises og bakteriologisk helbredelse bekræftes.

CHMP konkluderer, at der ikke er forelagt data, der giver belæg for de i produktresumeerne i Nederlandene, Østrig og Polen påberåbte indikationer urogenitale og gastrointestinale infektioner samt hudinfektioner.

På grundlag af yderligere MIC-data fra forskellige publikationer (herunder to publikationer, der viser følsomhed af isolater fra luftvejsprøver fra svin i Danmark) og fra resistensovervågning foretaget af BVL i Tyskland i 2006 kan CVMP godtage den foreslåede reviderede ordlyd af indikationen:

Svin: "Behandling og forebyggelse af luftvejssygdomme forårsaget af trimethoprim-sulfamethoxazolfølsomme stammer af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, når sygdommen er påvist i besætningen. Resistens over for potenserede sulfonamider forekommer i varierende omfang. Produktets anvendelse bør derfor baseres på dyrkning og følsomhed af mikroorganismer fra syge dyr i den pågældende besætning eller fra nylig erfaring fra samme bedrift.

1.4. Virkning hos fjerkræ

CVMP vurderede en eksperimentel hovedundersøgelse af den kliniske virkning af Methoxazol-T til behandling af luftvejsinfektioner hos kyllinger forårsaget af *E.coli*, samt bibliografiske data og lægemiddelovervågningsdata, som blev indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Vedrørende benefit/risk forholdet for måldyrearten fjerkræ konkluderede CVMP følgende:

- skønt der ikke er forelagt en definitiv klinisk feltundersøgelse med anvendelse af produktet i den anbefalede dosering, anses benefit/risk forholdet for positivt på baggrund af de prækliniske undersøgelser, den eksperimentelle infektionsmodel, den historiske anvendelse og de øvrige forelagte relevante oplysninger, de forskellige risikohåndteringsforanstaltninger, der nu er indeholdt i det foreslåede produktresumé, og det forhold, at indikationerne for anvendelsen er blevet begrænset,
- rådighed over et godkendt veterinærmedicinsk produkt indeholdende andre aktive stoffer end fluorquinoloner kan anses for en indirekte fordel, hvilket dog ikke er direkte relevant i forbindelse med denne indbringelse (idet virkning kræves godtgjort for hvert produkt for sig),
- i det foreslåede produktresumé forbydes anvendelse hos æglæggende fugle, og anvendelsen gøres betinget af dyrkning og følsomhedsbestemmelse af mikroorganismer fra de sygdomsramte bedrifter.

CVMP kan godtage den foreslåede reviderede indikation:

Fjerkræ: Behandling og forebyggelse af luftvejssygdomme forårsaget af trimethoprim-sulfamethoxazolfølsomme stammer af *Escherichia coli*, når sygdommen er påvist i besætningen. Resistens over for potenserede sulfonamider forekommer i varierende omfang. Produktets anvendelse bør derfor baseres på dyrkning og følsomhed af mikroorganismer fra syge dyr i den pågældende besætning eller fra nylig erfaring fra besætningen.

1.5. Opbevaringstid

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde tre undersøgelser af holdbarhed og holdbarhed under brug. På grundlag af undersøgelserne påberåbes en holdbarhedsperiode af Methoxazol-T på 36 måneder. Da der ikke er udført undersøgelser med frysning af produktet, skal produktresuméet indeholde bemærkningen: Må ikke nedfryses.

Resultaterne af holdbarhedsundersøgelserne udført med produktet efter 15 måneders opbevaring ved 25°C og 60 % relativ fugtighed samt af holdbarheden under brug 12 måneder efter åbning kan godtages.

Endelig er 24 timers holdbarhed under brug godtgjort for de koncentrerede og terapeutiske opløsninger af produktet Methoxazol-T.

1.6. Harmonisering af produktresuméerne

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået et nyt, harmoniseret produktresumé.

CVMP kan godtage indikationerne, når disse både hos svin og fjerkræ begrænses til luftvejsinfektioner.

CVMP kan ligeledes godtage de angivne doser, da de er i overensstemmelse med dem, der er anvendt i de eksperimentelle undersøgelser og feltundersøgelserne.

Tilbageholdelsestiden for Methoxazol-T afveg EU-staterne imellem: tre til fem dage for svin og seks til ti dage for ikke æglæggende høns. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ansøgt om en tilbageholdelsestid på fem dage for svin og seks dage for fjerkræ. På grundlag af en restkoncentrationsundersøgelse hos svin anbefalede en tilbageholdelsestid på tre dage. Der blev ikke anvendt statistiske metoder, da koncentrationen af både TMP og SMX i muskel, lever, nyre og fedt + hud var under kvantificeringsgrænsen ved det først prøvetagningspunkt to dage efter ophør af medicineringen med Methoxazol-T. En tilbageholdelsesperiode på fem dage for svin synes således at være acceptabel.

I en gammel undersøgelse hos fjerkræ med en dosis på 38,5 mg /kg kropsvægt blev restkoncentrationen fundet at være under MRL-værdien efter fire dage. Der blev udført en restkoncentrationsundersøgelse hos fjerkræ efter anvendelse af Methoxazol-T i en dosis på 70 mg/kg/dag i fem dage. Restkoncentrationen faldt hurtigt. Dataene viser, at huden var markør væv, og at sulfamethoxazol var markør for restkoncentrationen. Inden for to dage efter behandlingen var restkoncentrationerne af trimethoprim og sulfamethoxazol under MRL-værdien i alt spiseligt væv bortset fra skindet. Der blev udført en farmakokinetisk GLP-undersøgelse efter dosering af 35 mg TMP/SMX pr. kg. pr. dag gennem drikkevandet. Plasmaeliminationen af både TMP og sulphamethoxazol hos fjerkræ er hurtigere end hos grise ($t_{1/2}$ for TMP < 1 h hos fjerkræ, mod 2,5 h hos svin; $t_{1/2}$ for SMX: < 1,7 h hos fjerkræ, mod 2,3 h hos svin. Da ingen af stofferne udviser stærk vævsakkumulation, forventes depletionen af vævet hos fjerkræ at være lige så hurtig som hos grise. Den ansøgte tilbageholdelsestid på seks dage hos fjerkræ er derfor på den sikre side.

CVMP anbefaler følgende ændringer i det af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede produktresumé:

4.3 Kontraindikationer

Dette afsnit er forbeholdt kontraindikationer vedrørende sikkerheden for de behandlede dyr. I retningslinjerne for produktresuméer angives følgende: "Dette afsnit omhandler situationer, der skyldes et sæt omstændigheder, hvor veterinærlægemidlet ikke må anvendes af hensyn til de behandlede dyrs sikkerhed, dvs. absolutte kontraindikationer." Kontraindikationen for æglæggende fugle bør slettes.

4.11 Tilbageholdelsestid

Sætningen "Må ikke anvendes til æglæggende fugle..." ændres til: "Ikke godkendt til anvendelse hos æglæggende fugle..." i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer.

5.1: MIC-data slettes

5.2: Proteinbindingen for TMP og SMX er ikke stærk (TMP 50, SMX 60), men det overordnede forslag fra indehaveren af markedsføringstilladelsen kan godtages.

3. Konklusion

Efter at have gennemgået begrundelsen for indbringelsen og besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede CVPM, at risk/benefit-forholdet for produktet er positivt til anvendelse hos grise og fjerkræ, forudsat at der foretages de anbefalede ændringer i produktresuméet og i produktoplysningerne.

BILAG III
PRODUKTRESUME OG INDRE EMBALLAGE

PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Methoxasol-T, oral opløsning, til svin og slagtekyllinger

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktive stoffer:

Pr. ml opløsning	Trimethoprim	20,0 mg
	Sulfamethoxazol	100,0 mg

Hjælpestoffer:

N-methyl-pyrrolidon

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til oral indgivelse.

Klar og gul.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin og slagtekyllinger.

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

Svin: Til behandling og forebyggelse af infektioner i luftvejene forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, der er følsomme for trimethoprim og sulfamethoxazol, i besætninger hvor sygdommen er blevet diagnosticeret.

Slagtekyllinger: Til behandling og forebyggelse af infektioner i luftvejene forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme for trimethoprim og sulfamethoxazol, i flokke hvor sygdommen er blevet diagnosticeret.

Resistensen over for stærke sulfonamider kan variere. Derfor skal anvendelsen af produktet baseres på en kultur af mikroorganismer fra dyr, der er døde på gården og disse organismers følsomhed, eller på aktuelle, tidligere erfaringer på gården.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes til dyr, der lider af alvorlig lever- eller nyresygdom, oliguri eller anuri.
Må ikke anvendes til dyr med svækkelse af det hæmatopoietiske system.

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

Ved slagtekyllinger skal vandindtagelsen kontrolleres jævnlige.

Alvorligt syge dyr kan have nedsat appetit og vandindtagelse. Hvis det er nødvendigt, skal koncentrationen af lægemidlet i drikkevandet justeres for at sikre indtagelse af den anbefalede dosis. Hvis koncentrationen af produktet øges for meget, vil indtagelsen af det medicintilsatte drikkevand dog falde på grund af smagen. Derfor skal vandindtagelsen overvåges nøje især for slagtekyllinger.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

På grund af sandsynligheden for forskelle (tid, geografisk) i forekomsten af bakterier, der er resistente over for trimethoprim/sulfamethoxazol, anbefales det at udtage bakterieprøver og analysere dem for følsomhed.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Det skal undgås, at lægemidlet kommer i kontakt med huden under klargøring og indgivelse af det medicintilsatte drikkevand. Det anbefales derfor, at man bruger vandtætte handsker af f.eks. gummi eller latex under håndtering af produktet. I tilfælde af allergi over for trimethoprim eller sulfonamider skal der udvises særlig forsigtighed under håndteringen af dette produkt eller den medicintilsatte opløsning. Hvis produktet kommer i kontakt med øjnene, skal man skylle med store mængder rent vand, og hvis der opstår irritation, skal man søge læge. Søg læge i tilfælde af utilsigtet indtagelse. Vask hænder og forurenede hud umiddelbart efter håndtering af produktet.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Der kan lejlighedsvist ses en nedsat vandindtagelse hos kyllinger.
Der kan opstå sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner.

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed, laktation eller æglægning er ikke fastlagt.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Må ikke kombineres med andre veterinærlægemidler.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Methoxazol-T er beregnet til oral indgivelse med drikkevand:

Svin: 25 mg/kg legemsvægt, svarende til cirka 1 liter af lægemidlet i 500 l drikkevand i 3-4 dage.

Slagtekyllinger: 33 mg/kg legemsvægt, svarende til cirka 1 liter af lægemidlet i 750 l drikkevand i 3-4 dage.

For at sikre en korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Dyrenes indtagelse af det medicintilsatte drikkevand afhænger af deres kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering skal koncentrationen af Methoxazol-T justeres i overensstemmelse med denne.

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

En overdosering på 2 ½ gange tåles godt af svin.

Hos kyllinger vil der ikke opstå akut overdosering, fordi fuglene vil tøve med at drikke det stærkt koncentrerede drikkevand (smagen er for bitter, hvis der er mere end 2 liter Methoxazol pr. 1000 liter drikkevand). Kronisk overdosering hos kyllinger vil føre til en kraftigt nedsat vand- og foderindtagelse og langsom vækst.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin: 5 dage

Slagtekyllinger: 6 dage

Ikke tilladt til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Trimethoprim er et diaminopyrimidin, en syntetisk folinsyreantagonist. Sulfamethoxazol er et bredspektret antimikrobielt middel, der hører til gruppen af sulfonamider.

ATCvet-kode (for kombinationen): QJ01E W.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

In vitro er trimethoprim generelt bakteriostatisk og har et bredt aktivitetsspektrum over for både grampositive og gramnegative bakterier. Der opstår en synergistisk og baktericid effekt, når trimethoprim kombineres med sulfamethoxazol, fordi trimethoprim og sulfamethoxazol hæmmer to efter hinanden følgende led i syntesen af tetrahydrofolsyre, en essentiel metabolisk cofaktor i bakteriernes syntese af purin og dermed af DNA.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Efter oral indgivelse absorberes begge stoffer hurtigt fra mave-tarmkanalen. C_{max} for sulfamethoxazol i svin er cirka 6,2 $\mu\text{g/g}$. C_{max} for trimethoprim er 0,29 $\mu\text{g/g}$. C_{max} for sulfamethoxazol i kyllinger er cirka 9,0 $\mu\text{g/g}$, mens værdien for trimethoprim er 0,12 $\mu\text{g/g}$.

Høje trimethoprim-koncentrationer ses i nyrerne, leveren og lungerne. Med undtagelse af nyrerne er sulfamethoxazol-koncentrationerne i vævet betydeligt lavere end i plasma. Proteinbindingen af trimethoprim og sulfamethoxazol er ikke særligt høj.

Lægemidlet udskilles primært gennem nyrerne (både aktivt og passivt), men udskillelse sker også i fæces. Udskillelsen er relativt hurtig i både svin og slagtekyllinger. Plasmahalveringstiden for trimethoprim i fjerkræ er mindre end 1 time og for sulfamethoxazol er den cirka 1,5 time. I svin er halveringstiden for begge stoffer cirka 2,5 timer. I løbet af 48 timer efter den sidste indgivelse kan trimethoprim, sulfamethoxazol og disses metabolitter ikke længere detekteres i urin og fæces.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Propylenglykol
Natriumhydroxid
Vand, rensat
N-methyl-pyrrolidon

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Methoxazol-T's opløselighed og stabilitet i drikkevand er pH-afhængig.

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

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 12 måneder.

Opbevaringstid efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Den indre emballagens art og indhold

HDPE-flaske/-dunk: volumen 1000 ml/5000 ml.

Flasken med 1000 ml er lukket med et pillesikkert LDPE-skruelåg.

Dunken med 5000 ml er lukket med et pillesikkert HDPE-skruelåg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de lokale krav.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eurovet Animal Health B.V.

Handelsweg 25, P.O. Box 179, 5530 AD Bladel, Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10/2007

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

INDRE EMBALLAGE

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Metoxasol-T, oral opløsning til svin og slagtekyllinger.
Trimethoprim og sulfamethoxazol.

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

Aktive stoffer:

Pr. ml opløsning Trimethoprim 20,0 mg
Sulfamethoxazol 100,0 mg

Hjælpemidler:

N-methyl-pyrrolidon

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

4. PAKNINGSSTØRRELSE

HDPE-flaske/-dunk: volumen 1000 ml/5000 ml.
Flasken med 1000 ml er lukket med et pillesikkert LDPE-skruelåg.
Dunken med 5000 ml er lukket med et pillesikkert HDPE-skruelåg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5. DYREARTER

Svin og slagtekyllinger

6. INDIKATION(ER)

Svin: Til behandling og forebyggelse af infektioner i luftvejene forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, der er følsomme for trimethoprim og sulfamethoxazol, i besætninger hvor sygdommen er blevet diagnosticeret.

Slagtekyllinger: Til behandling og forebyggelse af infektioner i luftvejene forårsaget af *Escherichia coli*, der er følsomme for trimethoprim og sulfamethoxazol, i flokke hvor sygdommen er blevet diagnosticeret.

Resistensen over for stærke sulfonamider kan variere. Derfor skal anvendelsen af produktet baseres på en kultur af mikroorganismer fra dyr, der er døde på gården og disse organismers følsomhed, eller på aktuelle, tidligere erfaringer på gården.

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Metoxasol-T er beregnet til oral indgivelse med drikkevand:

Svin: 25 mg/kg legemsvægt, svarende til cirka 1 liter af lægemidlet i 500 l drikkevand i 3-4 dage.

Slagtekyllinger: 33 mg/kg legemsvægt, svarende til cirka 1 liter af lægemidlet i 750 l drikkevand i 3-4 dage.

For at sikre en korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt for at undgå underdosering. Dyrenes indtagelse af det medicintilsatte drikkevand afhænger af deres kliniske tilstand. For at opnå en korrekt dosering skal koncentrationen af Metoxasol-T justeres i overensstemmelse med denne.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin: 5 dage

Slagtekyllinger: 6 dage

Ikke tilladt til æglæggende fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.

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

Må ikke anvendes til dyr, der lider af alvorlig lever- eller nyresygdom, oliguri eller anuri.

Må ikke anvendes til dyr med svækkelse af det hæmatopoietiske system.

Der kan opstå sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner.

Ved slagtekyllinger skal vandindtagelsen kontrolleres jævnlige.

Alvorligt syge dyr kan have nedsat appetit og vandindtagelse. Hvis det er nødvendigt, skal koncentrationen af lægemidlet i drikkevandet justeres for at sikre indtagelse af den anbefalede dosis. Hvis koncentrationen af produktet øges for meget, vil indtagelsen af det medicintilsatte drikkevand dog falde på grund af smagen. Derfor skal vandindtagelsen overvåges nøje især for slagtekyllinger.

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

På grund af sandsynligheden for forskelle (tid, geografisk) i forekomsten af bakterier, der er resistente over for trimethoprim/sulfamethoxazol, anbefales det at udtage bakterieprøver og analysere dem for følsomhed.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Det skal undgås, at lægemidlet kommer i kontakt med huden under klargøring og indgivelse af det medicintilsatte drikkevand. Det anbefales derfor, at man bruger vandtætte handsker af f.eks. gummi eller latex under håndtering af produktet. I tilfælde af allergi over for trimethoprim eller sulfonamider skal der udvises særlig forsigtighed under håndteringen af dette produkt eller den medicintilsatte opløsning. Hvis produktet kommer i kontakt med øjnene, skal man skylle med store mængder rent vand, og hvis der opstår irritation, skal man søge læge. Søg læge i tilfælde af utilsigtet indtagelse. Vask hænder og forurenede hud umiddelbart efter håndtering af produktet.

Anvendelse under drægtighed og laktation

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt.

Interaktioner

Må ikke kombineres med andre veterinærlægemidler.

Overdosering

En overdosering på 2 ½ gange tåles godt af svin.

Hos kyllinger vil der ikke opstå akut overdosering, fordi fuglene vil tøve med at drikke det stærkt koncentrerede drikkevand (smagen er for bitter, hvis der er mere end 2 liter Metoxasol-T pr. 1000 liter

drikkevand). Overdosering hos kyllinger vil føre til en kraftigt nedsat vand- og foderindtagelse og langsom vækst.

10. UDLØBSDATO

EXP

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares utilgængeligt for børn
Må ikke nedfryses

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

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.
Kontakt Deres dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

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

Kun til dyr. Må kun udleveres efter veterinærrecept.

14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Eurovet Animal Health B.V.
Handelsweg 25, P.O. Box 179, 5530 AD Bladel, Holland

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot