

ALLEGATO I

**NOME, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGIO DEL PRODOTTO MEDICINALE, SPECIE
ANIMALI, VIE DI SOMMINISTRAZIONE E RICHIEDENTE/TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stato membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia del prodotto	Forma farmaceutica	Dosaggio	Indicazioni	Dose raccomandata Modalità e via di somministrazione
Paesi Bassi	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Paesi Bassi	Methoxasol-T	Soluzione per somministrazione orale	Trimetoprim 20 mg/ml Sulfametossazolo 100 mg/ml N-Metil-2-pirrolidone	Suini: Infezioni bronchiali provocate da <i>Pasteurella multocida</i> Infezioni intestinali provocate da <i>Escherichia coli</i> e <i>Salmonella spp.</i> Infezioni urogenitali provocate da <i>Escherichia coli</i> Polli di razze non ovaiole: Infezioni bronchiali provocate da <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> e <i>Pasteurella spp.</i>	Via orale, somministrazione nell'acqua da bere Suini: 2,5-5 mg trimetoprim e 12,5-25 mg sulfametossazolo per kg di peso corporeo al giorno per 3-5 giorni Polli: 5-12 mg trimetoprim e 25-58 mg sulfametossazolo per kg di peso corporeo al giorno per 3-5 giorni
Germania	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Paesi Bassi	Methoxasol-T	V. Paesi Bassi	V. Paesi Bassi	Trattamento terapeutico delle infezioni provocate da batteri sensibili a trimetoprim e sulfametossazolo Suini: <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 choleraesuis</i> , <i>Salmonella thyphimurium</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> Polli da carne: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>E. coli</i>	Via orale, somministrazione nell'acqua da bere Methoxasol-T deve essere somministrato giornalmente nell'acqua da bere, per un periodo di 3-4 giorni Suini: 20,8 mg sulfametossazolo + 4,2 mg trimetoprim per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni. Polli da carne: 27,5 mg sulfametossazolo + 5,5 mg trimetoprim per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni

Stato membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia del prodotto	Forma farmaceutica	Dosaggio	Indicazioni	Dose raccomandata Modalità e via di somministrazione
Austria	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Paesi Bassi	Methoxasol – Lösung für Schweine und Hühner (soluzione per suini e polli)	V. Paesi Bassi	V. Paesi Bassi	Trattamento delle infezioni del tratto respiratorio, delle infezioni urogenitali, gastrointestinali e cutanee provocate da agenti patogeni sensibili a trimetoprim e sulfametossazolo nei suini e nei polli (da carne)	V. Germania
Polonia	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Paesi Bassi	Methoxasol	V. Paesi Bassi	V. Paesi Bassi	Trattamento di infezioni provocate da organismi sensibili a trimetoprim in associazione con sulfametossazolo Suini: Infezioni del tratto respiratorio provocate da <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> Infezioni dell'apparato digerente provocate da <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> Infezioni dell'apparato urinario provocate da <i>Escherichia coli</i> Galline: Infezioni del tratto respiratorio provocate da <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> Infezioni dell'apparato digerente provocate da <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> <i>Polyarthrititis</i> provocata da <i>Escherichia coli</i> sensibile	Via orale, somministrazione nell'acqua da bere Suini: 24 mg/kg di peso corporeo, pari a 1 litro di medicinale diluito in 500 l di acqua da bere, per 3-4 giorni Galline: 33 mg/kg di peso corporeo, pari a 1 litro di medicinale diluito in 750 l di acqua da bere, per 3-4 giorni

Stato membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia del prodotto	Forma farmaceutica	Dosaggio	Indicazioni	Dose raccomandata Modalità e via di somministrazione
Ungheria e Lituania	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Paesi Bassi	Methoxasol	V. Paesi Bassi	V. Paesi Bassi	Trattamento dei suini e dei polli di razze non ovaiole affetti da disturbi infettivi dell'apparato respiratorio, provocati da batteri sensibili a sulfametossazolo e trimetoprim (ad es. <i>A. pleuropneumoniae</i> suina e <i>E. coli</i> gallinacea) e per uso profilattico	Via orale, somministrazione nell'acqua da bere Suini: 24 mg di composto attivo per chilogrammo di peso corporeo oppure 200 ml di medicinale per 1 000 kg di peso corporeo al giorno Pollame: 33 mg di composto attivo per chilogrammo di peso corporeo oppure 275 ml di medicinale per 1 000 kg di peso corporeo al giorno

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

1. Introduzione e antefatti

Methoxasol-T è stato autorizzato nei Paesi Bassi, mediante procedura nazionale, nel 1999, mentre in Germania l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata rifiutata nel 2001. La Germania era del parere che l'efficacia di Methoxasol-T, nella forma proposta dal richiedente, non fosse stata adeguatamente giustificata e, pertanto, il medicinale rappresentasse un grave rischio potenziale per gli animali bersaglio. Poiché Methoxasol-T è autorizzato anche in Austria, Polonia, Ungheria e Lituania, queste autorizzazioni all'immissione in commercio sono state incluse nell'ambito della procedura. Nessun altro Stato membro all'infuori della Germania ha riferito di aver rigettato l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Discussione

1.1. Richieste avanzate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Fornire il fascicolo presentato all'atto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per ciascuno Stato membro summenzionato (compresa la Germania) e, se del caso, per qualsiasi altro Stato membro o paese dello Spazio economico europeo (SEE):
 - a. Parte I Sintesi del fascicolo, compreso il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), le relazioni degli esperti e la composizione quantitativa e qualitativa del prodotto;
 - b. Parte IV Informazioni precliniche e cliniche.Il maggior numero possibile di documenti, e perlomeno gli RCP, dovrà essere presentato in lingua inglese.
2. Fornire informazioni su eventuali aggiunte, cancellature o modifiche introdotte alle informazioni richieste al punto 1 successivamente al deposito della domanda.
3. Spiegare in maniera dettagliata le differenze esistenti tra i fascicoli per quanto concerne le informazioni richieste ai punti 1 e 2.
4. Giustificare l'aderenza del fascicolo, così come esso è stato depositato in ciascuno Stato membro o paese del SEE, ai requisiti di cui all'allegato I della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche.
5. Considerare, in particolare, gli aspetti a cui si fa riferimento nell'allegato alla notifica di deferimento inviata dalla Germania e che sono stati adottati per motivare il rifiuto dell'autorizzazione.
6. Giustificare, con dati raccolti sul campo, l'uso del prodotto e l'adeguatezza della dose raccomandata per ciascuna delle indicazioni richieste nei suini, salvo il trattamento e la prevenzione delle malattie respiratorie nei suini causate da *A. pleuropneumoniae* sensibile a trimetoprim e sulfametossazolo.
7. Giustificare, con dati raccolti sul campo, l'uso del prodotto e l'adeguatezza della dose raccomandata per ciascuna delle indicazioni richieste nel pollame. Si richiedono inoltre commenti sull'uso attuale del prodotto nel pollame e, in particolare, sulla dose utilizzata o prescritta dai veterinari in condizioni di impiego sul campo.
8. Proporre e giustificare, sulla scorta di dati, un periodo di validità adeguato del prodotto, compreso un periodo di validità in uso, se del caso.
9. Proporre e giustificare un testo armonizzato per l'RCP, comprensivo della posologia e della modalità di somministrazione nonché dei tempi di sospensione per suini e pollame.

1.2. Differenze tra fascicoli

Il fascicolo presentato ai Paesi Bassi conteneva soltanto una bibliografia. Il fascicolo inviato alle autorità tedesche comprendeva le risposte a un elenco di domande; i fascicoli inviati a Polonia, Ungheria e Lituania erano quasi identici, con l'aggiunta di alcuni studi clinici sperimentali. L'Austria ha ricevuto un fascicolo simile al fascicolo originale inviato alla Germania.

Si può concludere che i fascicoli sui quali gli Stati membri hanno basato le proprie decisioni erano simili a grandi linee, ma non identici. Il farmaco destinato alla vendita nei vari mercati sembra essere lo stesso.

1.3. Efficacia nei suini

Il CVMP ha valutato uno studio pilota, un importante studio sperimentale, 2 relazioni di studi sul campo e altri dati relativi a efficacia, farmacocinetica e tolleranza presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CVMP concorda che l'efficacia rivendicata alla dose di 25mg/kg per 4 giorni nel trattamento delle infezioni respiratorie nei suini è stata dimostrata.

Il CVMP concorda inoltre che, fintantoché il trattamento è diretto alla cura delle infezioni respiratorie nei suini, non è necessario eseguire altri studi sul campo per dimostrare l'efficacia nei confronti di altri organismi con valori MIC simili a quelli di *A. pleuropneumoniae*. Tuttavia, per l'impiego del farmaco sono necessarie la conferma della presenza di una specifica infezione e la conferma di una cura batteriologica.

Per quanto concerne le sezioni degli RCP di Methoxasol-T in circolazione in Paesi Bassi, Austria e Polonia che riguardano le indicazioni di infezioni urogenitali, gastrointestinali e cutanee, il CVMP conclude che non sono stati forniti dati a sostegno di tali indicazioni.

Sulla base di ulteriori dati di MIC reperibili in varie pubblicazioni (tra cui due articoli pubblicati nel 2004 che dimostrano la suscettibilità di isolati diversi da campioni respiratori di suini prelevati in Danimarca) e del monitoraggio della resistenza da parte di BVL in Germania nel 2006, il CVMP può accettare la seguente indicazione rivista:

Suini: Trattamento e prevenzione delle infezioni respiratorie causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae* suscettibile a trimetoprim e sulfametossazolo, se la malattia è stata diagnosticata nell'allevamento. La resistenza ai sulfonamidi potenziati può variare di caso in caso. Pertanto, l'uso del prodotto deve basarsi sulla coltura e sensibilità dei microrganismi provenienti da casi infetti nell'azienda o da precedenti esperienze recenti in azienda.

1.4. Efficacia nei broiler

Il CVMP ha valutato uno studio sperimentale sull'efficacia clinica di Methoxasol-T nel trattamento di un'infezione respiratoria provocata da *E. coli* in polli, nonché dati bibliografici e di farmacovigilanza messi a disposizione dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto concerne il rapporto rischi/benefici per le specie volatili di destinazione, il CVMP conclude che:

- nonostante non sia stato fornito uno studio clinico conclusivo in cui sia stato utilizzato il dosaggio raccomandato del farmaco, tenendo conto degli studi preclinici, del modello infettivo artificiale, della storia dell'uso e di altre informazioni pertinenti messe a disposizione, nonché delle misure di gestione del rischio indicate nell'RCP proposto, e alla luce del fatto che le indicazioni d'uso sono limitate, il rapporto rischi/benefici è positivo;
- la disponibilità di un farmaco veterinario autorizzato contenente principi attivi diversi dai fluorochinoloni potrebbe essere considerata un beneficio indiretto, non direttamente pertinente all'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento (poiché l'efficacia dev'essere dimostrata per ogni medicinale indipendentemente);
- le condizioni di impiego proposte nell'RCP precludono l'uso nelle galline ovaiole e introducono restrizioni per l'impiego sulla base del test colturale e della sensibilità dei microrganismi degli allevamenti colpiti.

Il CVMP può accettare la revisione dell'indicazione proposta:

Broiler: Trattamento e prevenzione delle infezioni respiratorie causate da *Escherichia coli* suscettibile a trimetoprim e sulfametossazolo, se la malattia è stata diagnosticata nell'allevamento.

La resistenza ai sulfonamidi potenziati può variare di caso in caso. Pertanto, l'uso del prodotto deve basarsi sulla cultura e sensibilità dei microrganismi provenienti da casi infetti nell'azienda o da precedenti esperienze recenti in azienda.

1.5. Periodo di validità

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato 3 studi sul periodo di validità e sulla validità in uso. In base a questi studi è stato chiesto per Methoxasol-T un periodo di validità di 36 mesi. Non essendo stati realizzati studi sul congelamento, l'RCP deve contenere la seguente avvertenza: non congelare.

I risultati del test di stabilità in uso del prodotto dopo un periodo di conservazione di 15 mesi a 25°C/HR 60% e della durata a confezione aperta di 12 mesi hanno dimostrato una stabilità accettabile.

Infine, è dimostrata una durata della preparazione già pronta di 24 ore per le soluzioni concentrata e terapeutica del farmaco Methoxosol-T.

1.6. Armonizzazione dell'RCP

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un nuovo RCP armonizzato.

Il CVMP può accogliere questa richiesta per le indicazioni relative alle infezioni respiratorie in suini e broiler.

Il CVMP può anche accettare la dose proposta, essendo quest'ultima conforme a quelle utilizzate negli studi sperimentali e sul campo.

Il periodo di sospensione per Methoxasol-T era diverso nei vari Stati membri dell'UE: 3-5 giorni per i suini e 6-10 giorni per le galline non ovaiole. Il titolare dell'AIC ha proposto un periodo di sospensione di 5 giorni nei suini e di 6 giorni nei broiler. In base a uno studio sui residui condotto nei suini, è stato raccomandato un periodo di sospensione di 3 giorni. Non è stato seguito alcun approccio statistico, perché le concentrazioni di TMP e di SMX in muscoli, fegato, reni e tessuto adiposo + cute erano inferiori ai limiti di quantificazione al momento del primo prelievo (2 giorni) dalla cessazione del trattamento con Methoxasol-T. Il periodo di sospensione di 5 giorni proposto sembra quindi accettabile nei suini.

In uno studio più datato condotto in broiler con una dose di 38,5mg/kg di peso corporeo la deplezione a livello di cute e plasma ha dimostrato che i residui erano inferiori all'MRL a distanza di 4 giorni. Uno studio sulla deplezione dei residui in broiler è stato realizzato dopo un trattamento con Methoxasol-T alla dose di 70mg/kg/die per 5 giorni. La deplezione residuale è stata rapida. I dati dimostrano che la cute era un tessuto marcatore e sulfametossazolo il residuo marcatore. Entro 2 giorni dal trattamento le concentrazioni di residui di trimetoprim e sulfametossazolo erano inferiori all'MRL in tutti i tessuti commestibili, a eccezione della cute. È stato eseguito uno studio di GLP sulla farmacocinetica dopo una cura con acqua di 35 mg TMP/SMX/kg/die. L'eliminazione dal plasma di TMP e sulfametossazolo nei broiler è più rapida rispetto ai suini (TMP $t_{1/2}$: <1 ora nei broiler rispetto a 2,5 ore nei suini; SMX $t_{1/2}$: 1,7 ore nei broiler rispetto a 2,3 ore nei suini). Poiché non vi è un elevato accumulo a livello tissutale di nessuno dei composti, si presuppone che la deplezione nei tessuti dei broiler sia rapida tanto quanto la deplezione nei suini. Di conseguenza, il periodo di sospensione proposto di 6 giorni nei broiler è accettato in quanto sicuro.

Il CVMP raccomanda di apportare le seguenti modifiche all'RCP proposto dal titolare dell'AIC:

4.3 Controindicazioni

Questa sezione è rigorosamente riservata alle controindicazioni per la sicurezza degli animali trattati. Nelle linee guida per la stesura dell'RCP si legge: "Devono essere riportate in questa sezione le situazioni che emergono da un insieme di circostanze in cui il medicinale veterinario non deve essere usato per ragioni di sicurezza degli animali di destinazione, vale a dire le controindicazioni assolute." La controindicazione per le galline ovaiole dev'essere rimossa.

4.11 Periodo di sospensione

La frase "Non consentito per l'impiego nelle galline ovaiole..." dev'essere sostituita con la frase "Non autorizzato per l'impiego nelle galline ovaiole..." in conformità con le linee guida per la stesura dell'RCP.

5.1: Cancellare i dati di MIC

5.2: il legame proteico per TMP e SMX non è elevato (TMP 50, SMX 60), ma la proposta generale del titolare dell'AIC può essere accolta.

3. Conclusione

Il CVMP, dopo aver considerato i motivi del deferimento e le risposte fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, conclude che il rapporto rischi/benefici per il prodotto è positivo per l'impiego nei suini e nei broiler, purché siano introdotte le modifiche raccomandate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nelle informazioni sul prodotto.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
E CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Methoxasol-T soluzione orale per suini e broiler

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi:

Per ml di soluzione	Trimetoprim	20,0 mg
	Sulfametossazolo	100,0 mg

Eccipienti:

N-metil-pirrolidone

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per somministrazione orale
Limpida di colore giallo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Suini e broiler.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Suini: trattamento e prevenzione delle infezioni respiratorie causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibile al trimetoprim e al sulfametossazolo se la malattia è stata diagnosticata nel branco.

Broiler: trattamento e prevenzione delle infezioni respiratorie causate da *Escherichia coli* sensibile al trimetoprim e al sulfametossazolo se la malattia è stata diagnosticata nel branco.

La resistenza ai sulfamidici potenziati può variare. Pertanto, l'impiego del prodotto deve basarsi sulle colture e sulla sensibilità dei microrganismi dei casi di malattia nell'azienda agricola o su precedenti esperienze recenti in azienda.

4.3 Controindicazioni

Non usare in animali con grave malattia epatica o renale, oliguria o anuria.
Non usare in animali con compromissione del sistema ematopoietico.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nei broiler è necessario controllare regolarmente l'assunzione di acqua.

Gli animali gravemente ammalati possono manifestare una riduzione dell'appetito e del consumo di acqua. Se necessario la concentrazione del medicinale veterinario nell'acqua di abbeverata deve essere regolata per garantire il consumo della dose raccomandata. Tuttavia, in caso di concentrazione del prodotto troppo elevata, l'assunzione dell'acqua di abbeverata medicata si ridurrebbe a causa del sapore. Pertanto, in particolare nei broiler, è necessario monitorare l'assunzione di acqua.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

A causa della possibile variabilità (tempo, geografiche) del verificarsi di casi di resistenza batterica al trimetoprim/sulfametossazolo si consiglia di eseguire campionamenti batteriologici e test della suscettibilità.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Durante la preparazione e la somministrazione dell'acqua di abbeverata medicata deve essere evitato il contatto del medicinale con la pelle. Pertanto, quando si manipola il prodotto, è consigliabile indossare guanti impermeabili, p.es. di gomma o lattice. In caso di allergia al trimetoprim o ai sulfamidici è necessaria particolare cautela quando si manipola il prodotto o la soluzione medicata. In caso di contatto con gli occhi, sciacquare con abbondante acqua pulita e in caso di irritazione consultare il medico. In caso di ingestione accidentale consultare il medico. Lavare immediatamente le mani e le zone cutanee contaminate dopo aver maneggiato il prodotto.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Occasionalmente può manifestarsi una diminuzione dell'assunzione di acqua nei polli. Reazioni di ipersensibilità si manifestano raramente.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione non è stata stabilita.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme d'interazione

Non combinare con altri medicinali veterinari.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Il Methoxasol-T è destinato alla somministrazione orale con l'acqua di abbeverata.

Suini: 25 mg/kg peso corporeo, corrispondente a circa 1 litro di medicinale in 500 l di acqua di abbeverata per 3-4 giorni.

Broiler: 33 mg/kg peso corporeo, corrispondente a circa 1 litro di medicinale in 750 l di acqua di abbeverata per 3-4 giorni.

Per garantire la dose corretta è necessario determinare il più accuratamente possibile il peso corporeo per evitare un sottodosaggio. L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche degli animali. Per ottenere la dose corretta, la concentrazione di Methoxasol-T deve essere regolata conformemente.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Nei suini un sovradosaggio di 2 volte e 1/2 è ben tollerato.

Nei polli un sovradosaggio acuto può essere escluso, in quanto i volatili sono riluttanti a bere acqua di abbeverata molto concentrata (sapore troppo amaro se la dose supera 2 litri di Methoxasol-T per 1000 litri di acqua di abbeverata). Un sovradosaggio cronico nei polli si manifesta con un'assunzione ridotta di acqua e alimenti e in un ritardo della crescita.

4.11 Tempo(i) di attesa

Suini: 5 giorni

Broiler: 6 giorni

Usò non autorizzato, durante l'ovodeposizione, in animali che producono uova per consumo umano.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Il trimetoprim è una diaminopirimidina, un antagonista sintetico dell'acido folico. Il sulfametossazolo è un antimicrobico ad ampio spettro della classe dei sulfamidici.

Codice ATCvet (della combinazione): QJ01E W

5.1 Proprietà farmacodinamiche

In vitro il trimetoprim è generalmente batteriostatico ed ha un ampio spettro di attività contro i batteri Gram-positivi e Gram-negativi. Quando il trimetoprim viene combinato con il sulfametossazolo si ha un effetto sinergico e battericida, in quanto il trimetoprim e il sulfametossazolo inibiscono i passaggi sequenziali della sintesi dell'acido tetraidrofolico, un cofattore metabolico essenziale per la sintesi batterica delle purine e di conseguenza del DNA.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

A seguito di somministrazione orale entrambi i principi attivi vengono rapidamente assorbiti dall'intestino. La C_{max} del sulfametossazolo nei suini è di circa 6,2 $\mu\text{g/g}$. La C_{max} del trimetoprim è 0,29 $\mu\text{g/g}$. La C_{max} del sulfametossazolo nei polli è di circa 9,0 $\mu\text{g/g}$, mentre quella del trimetoprim è 0,12 $\mu\text{g/g}$.

Concentrazioni alte di trimetoprim sono state rilevate nel rene, nel fegato e nei polmoni. Ad eccezione del rene, le concentrazioni di sulfametossazolo nei tessuti sono significativamente più basse che nel plasma. Il legame alle proteine del TMP e del SMX non è molto alto.

Il medicinale viene escreto principalmente attraverso i reni (in modo attivo e passivo), ma l'eliminazione avviene anche con le feci. L'eliminazione è relativamente rapida sia nei polli sia nei suini. L'emivita di eliminazione plasmatica del trimetoprim nei polli è inferiore a 1 ora e quella del sulfametossazolo è circa 1,5 ore. Nei suini, l'emivita di eliminazione plasmatica di entrambe le sostanze è di circa 2,5 ore. Entro 48 ore dall'ultima somministrazione il trimetoprim, il sulfametossazolo e i rispettivi metaboliti non sono più rilevabili nelle urine e nelle feci.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico,
Sodio idrossido,
Acqua purificata,
N-metil-pirrolidone

6.2 Incompatibilità

La solubilità e la stabilità del Methoxasol-T nell'acqua di abbeverata sono pH dipendenti.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni

Dopo la prima apertura il periodo di validità è di 12 mesi.

Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione conformemente alle istruzioni: 24 ore

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Flacone/tanica in HDPE: volume 1000 ml / 5000 ml.

Il flacone da 1000 ml è chiuso con un tappo a vite in LDPE sigillato.

La tanica da 5000 ml è chiusa con un tappo a vite in HDPE sigillato.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2007

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Methoxasol-T, soluzione orale per suini e broiler.
Trimetoprim e sulfametossazolo

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Principi attivi:

Per ml di soluzione	Trimetoprim	20,0 mg
	Sulfametossazolo	100,0 mg

Eccipienti:

N-metil-pirrolidone

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

4. CONFEZIONI

Flacone/tanica in HDPE: volume 1000 ml / 5000 ml.
Il flacone da 1000 ml è chiuso con un tappo a vite in LDPE sigillato.
La tanica da 5000 ml è chiusa con un tappo a vite in HDPE sigillato.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e broiler.

6. INDICAZIONE(I)

Suini: trattamento e prevenzione delle infezioni respiratorie causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibile al trimetoprim e al sulfametossazolo se la malattia è stata diagnosticata nel branco.

Broiler: trattamento e prevenzione delle infezioni respiratorie causate da *Escherichia coli* sensibile al trimetoprim e al sulfametossazolo se la malattia è stata diagnosticata nel branco.

La resistenza ai sulfamidici potenziati può variare. Pertanto, l'impiego del prodotto deve basarsi sulle colture e sulla sensibilità dei microrganismi dei casi di malattia nell'azienda agricola o su precedenti esperienze recenti in azienda.

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Il Methoxasol-T è destinato alla somministrazione orale con l'acqua di abbeverata:

Suini: 25 mg/kg peso corporeo, corrispondente a circa 1 litro di medicinale in 500 l di acqua di abbeverata per 3-4 giorni.

Broiler: 33 mg/kg peso corporeo, corrispondente a circa 1 litro di medicinale in 750 l di acqua di abbeverata per 3-4 giorni.

Per garantire la dose corretta è necessario determinare il più accuratamente possibile il peso corporeo per evitare un sottodosaggio. L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche degli animali. Per ottenere la dose corretta, la concentrazione di Methoxasol-T deve essere regolata conformemente.

8. TEMPO DI ATTESA

Suini: 5 giorni

Broiler: 6 giorni

Uso non autorizzato, durante l'ovodeposizione, in animali che producono uova per consumo umano.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Non usare in animali con grave malattia epatica o renale, oliguria o anuria.

Non usare in animali con compromissione del sistema ematopoietico.

Reazioni di ipersensibilità si manifestano raramente.

Nei broiler è necessario controllare regolarmente l'assunzione di acqua.

Gli animali gravemente ammalati possono manifestare una riduzione dell'appetito e del consumo di acqua. Se necessario la concentrazione del medicinale veterinario nell'acqua di abbeverata deve essere regolata per garantire il consumo della dose raccomandata. Tuttavia, in caso di concentrazione del prodotto troppo elevata, l'assunzione dell'acqua di abbeverata medicata si ridurrebbe a causa del sapore. Pertanto, in particolare nei broiler, è necessario monitorare l'assunzione di acqua.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

A causa della possibile variabilità (tempo, geografiche) del verificarsi di casi di resistenza batterica al trimetoprim/sulfametossazolo si consiglia di eseguire campionamenti batteriologici e test della suscettibilità.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Durante la preparazione e la somministrazione dell'acqua di abbeverata medicata deve essere evitato il contatto del medicinale con la pelle. Pertanto, quando si manipola il prodotto, è consigliabile indossare guanti impermeabili, p.es. di gomma o lattice. In caso di allergia al trimetoprim o ai sulfamidici è necessaria particolare cautela quando si manipola il prodotto o la soluzione medicata. In caso di contatto con gli occhi, sciacquare con abbondante acqua pulita e in caso di irritazione consultare il medico. In caso di ingestione accidentale consultare il medico. Lavare immediatamente le mani e le zone cutanee contaminate dopo aver maneggiato il prodotto.

Impiego durante la gravidanza e l'allattamento

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione non è stata stabilita.

Interazioni

Non combinare con altri medicinali veterinari.

Sovradosaggio

Nei suini un sovradosaggio di 2 volte e 1/2 è ben tollerato.

Nei polli un sovradosaggio acuto può essere escluso, in quanto i volatili sono riluttanti a bere acqua di abbeverata molto concentrata (sapore troppo amaro se la dose supera 2 litri di Methoxasol-T per 1000

litri di acqua di abbeverata). Un sovradosaggio cronico nei polli si manifesta con un'assunzione fortemente ridotta di acqua e alimenti e in un ritardo della crescita.

10. DATA DI SCADENZA

Scad

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Non congelare

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI MATERIALI DI SCARTO

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.
Chiedere al veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED UTILIZZAZIONE, se pertinente

Solo per uso veterinario. Da vendersi soltanto dietro prescrizione veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

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

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lot