

BIJLAGE I

**NAMEN VAN HET GENEESMIDDEL, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL, DIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER/HOUDER VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiernaam product	Farmaceutische vorm	Sterkte	Indicatie	Aanbevolen dosis Frequentie van toediening en toedieningsweg
Nederland	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 Postbus 179 5530 AD Bladel Nederland	Methoxasol-T	Oplossing voor orale toediening	Trimethoprim 20 mg/ml Sulfamethoxazol 100 mg/ml N-Methyl-2-pyrrolidon	Varkens: Bronchiale infecties veroorzaakt door <i>Pasteurella multocida</i> . Intestinale infecties veroorzaakt door <i>Escherichia coli</i> en <i>Salmonella spp.</i> Urogenitale infecties veroorzaakt door <i>Escherichia coli</i> Niet-leggende kippen: Bronchiale infecties veroorzaakt door <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> en <i>Pasteurella spp.</i>	Oraal, via het drinkwater Varkens: 2,5-5 mg trimethoprim en 12,5-25 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 dagen Kippen: 5-12 mg trimethoprim en 25-58 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 dagen
Duitsland	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 Postbus 179 5530 AD Bladel Nederland	Methoxasol-T	Zie Nederland	Zie Nederland	Therapeutische behandeling van infecties veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor trimethoprim en sulfamethoxazol Varkens: <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> Vleeskuikens: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>E. coli</i> .	Oraal, via het drinkwater Methoxasol-T moet dagelijks via het drinkwater gedurende 3-4 dagen worden toegediend: Varkens: 20,8 mg sulfamethoxazol + 4,2 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-4 dagen. Vleeskuikens: 27,5 mg sulfamethoxazol + 5,5 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-4 dagen.

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiernaam product	Farmaceutische vorm	Sterkte	Indicatie	Aanbevolen dosis Frequentie van toediening en toedieningsweg
Oostenrijk	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 Postbus 179 5530 AD Bladel Nederland	Methoxasol – Lösung für Schweine und Hühner	Zie Nederland	Zie Nederland	Voor de behandeling van luchtweginfecties, urogenitale, gastro-intestinale en huidinfecties veroorzaakt door pathogenen die gevoelig zijn voor trimethoprim en sulfamethoxazol bij varkens en pluimvee (vleeskuikens).	Zie Duitsland
Polen	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 Postbus 179 5530 AD Bladel Nederland	Methoxasol	Zie Nederland	Zie Nederland	Voor de behandeling van infecties veroorzaakt door organismen gevoelig voor de combinatie van trimethoprim en sulfamethoxazol. Varkens: Infecties van de luchtwegen veroorzaakt door <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> . Infecties van het spijsverteringsstelsel veroorzaakt door <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> Infecties van de urinewegen veroorzaakt door <i>Escherichia coli</i> . Hoenderen: Infecties van de luchtwegen veroorzaakt door <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> . Infecties van het spijsverteringsstelsel veroorzaakt door <i>Salmonella spp.</i> <i>Polyarthrititis</i> veroorzaakt door gevoelige <i>Escherichia coli</i> .	Oraal, via het drinkwater Varkens: 24 mg/kg lichaamsgewicht, gelijk aan 1 liter van het geneesmiddel in 500 L drinkwater, gedurende 3-4 dagen Hoenderen: 33 mg/kg lichaamsgewicht, gelijk aan 1 liter van het geneesmiddel in 750 L drinkwater, gedurende 3-4 dagen

Lidstaat	Aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam product	Farmaceutische vorm	Sterkte	Indicatie	Aanbevolen dosis Frequentie van toediening en toedieningsweg
Hongarije en Litouwen	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 Postbus 179 5530 AD Bladel Nederland	Methoxasol	Zie Nederland	Zie Nederland	Voor de behandeling van varkens en niet-leggende kippen met infecties van de luchtwegen veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor sulfamethoxazol en trimethoprim, (b.v. <i>A. pleuropneumoniae</i> bij varkens en <i>E. coli</i> bij hoenderen) en voor profylactisch gebruik.	Oraal, via het drinkwater Varkens: 24 mg van het werkzame bestanddeel per kilogram lichaamsgewicht of 200 ml van het geneesmiddel per 1 000 kg lichaamsgewicht per dag. Hoenderen: 33 mg van het werkzame bestanddeel per kilogram lichaamsgewicht of 275 ml van het geneesmiddel per 1 000 kg lichaamsgewicht per dag.

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding en achtergrond

Methoxasol-T is in Nederland in 1999 via een nationale procedure goedgekeurd, maar in Duitsland is in 2001 een vergunning voor het in de handel brengen van dit geneesmiddel geweigerd. In Duitsland was men van mening dat de werkzaamheid van methoxasol-T zoals voorgesteld door de aanvrager, onvoldoende was onderbouwd, met als gevolg een potentieel ernstig risico voor de doeldieren. Aangezien methoxasol-T ook in Oostenrijk, Polen, Hongarije en Litouwen is goedgekeurd, zijn deze handelsvergunningen opgenomen in het toepassingsgebied van de procedure. Afgezien van Duitsland hebben geen andere lidstaten melding gemaakt van weigering van een handelsvergunning.

2. Bespreking

1.1 Vragen gesteld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Overlegging van het dossier zoals ingediend bij de aanvraag van een handelsvergunning, voor elke hierboven genoemde lidstaat (inclusief Duitsland) en, indien van toepassing, voor enige andere lidstaat of enig ander land van de Europese Economische Ruimte (EER):
 - a. Deel I Samenvatting van het dossier, waaronder de samenvatting van de productkenmerken, de deskundigenrapporten en de kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling van het geneesmiddel;
 - b. Deel IV Preklinische en klinische informatie.
Zoveel mogelijk documenten, en in elk geval de samenvattingen van de productkenmerken, dienen in het Engels te worden overgelegd.
2. Informatie over elke aanvulling, doorhaling of wijziging die na de initiële aanvraag in de onder punt 1 verzochte informatie is aangebracht.
3. Nauwkeurige beschrijving van de bestaande verschillen tussen de dossiers ten aanzien van de onder punt 1 en 2 verzochte informatie.
4. Onderbouwing van de overeenstemming van het dossier, zoals aanwezig in elke lidstaat of elk EER-land, met de eisen van bijlage 1 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd.
5. Nadere beschrijving van de kwesties waarnaar wordt verwezen in de bijlage bij de kennisgeving van de verwijzing uit Duitsland evenals de redenen voor weigering van de handelsvergunning.
6. Onderbouwing met praktijkgegevens van het gebruik van het geneesmiddel en de toereikendheid van de aanbevolen dosis voor elk van de geclaimde indicaties bij varkens, behalve voor de behandeling en preventie van luchtwegaandoeningen bij varkens gerelateerd aan voor trimethoprim en sulfamethoxazol gevoelige *A. pleuropneumoniae*.
7. Onderbouwing met praktijkgegevens van het gebruik van het geneesmiddel en de toereikendheid van de aanbevolen dosis voor elk van de geclaimde indicaties bij pluimvee. Toelichting is vereist met betrekking tot het huidige gebruik van het geneesmiddel bij pluimvee en met name inzake de onder veldomstandigheden door dierenartsen toegepaste of voorgeschreven dosis.
8. Voorstel voor een geschikte houdbaarheidsperiode voor het geneesmiddel, met inbegrip van een 'in-use'-houdbaarheid indien van toepassing, en de onderbouwing hiervan met gegevens.
9. Voorstel voor een geharmoniseerde tekst van de samenvatting van de productkenmerken, onder meer inzake dosering en wijze van toediening evenals de wachttijden voor varkens en pluimvee, en de onderbouwing hiervan.

1.2 Verschillen tussen dossiers

Het aan Nederland overgelegde dossier was uitsluitend bibliografisch. Het naar Duitsland gezonden dossier inclusief de antwoorden op de lijst met vragen en dat gestuurd naar Polen, Hongarije en Litouwen waren vrijwel gelijk, afgezien van aanvullende experimentele klinische onderzoeken. Oostenrijk ontving een dossier dat overeenkwam met het oorspronkelijke, naar Duitsland gezonden dossier.

Er kan worden geconcludeerd dat de dossiers op grond waarvan de lidstaten hun beslissing namen, grotendeels overeenkwamen maar niet identiek waren. Het voor de verkoop op de diverse markten vervaardigde fysieke geneesmiddel lijkt identiek te zijn.

1.3 Werkzaamheid bij varkens

Het CVMP heeft een pilotonderzoek, een belangrijke experimenteel onderzoek, twee rapporten inzake veldonderzoek evenals andere door de vergunninghouder ingediende gegevens over werkzaamheid, farmacokinetiek en verdraagbaarheid beoordeeld.

Het CVMP erkent dat een claim aangaande werkzaamheid bij een dosis van 25 mg/kg gedurende 4 dagen voor de behandeling van luchtweginfecties bij varkens is aangetoond.

Het CVMP stemt ermee in dat zolang de behandeling zich richt op luchtweginfecties bij varkens, het niet nodig is aanvullende veldonderzoeken uit te voeren om werkzaamheid aan te tonen tegen andere organismen met MIC-spiegels die overeenkomen met die van *A. pleuropneumoniae*. Voor toepassing van het geneesmiddel zijn echter bevestiging van de aanwezigheid van een specifieke infectie en bevestiging van een bacteriologische behandeling vereist.

Ten aanzien van de in de samenvattingen van de productkenmerken in Nederland, Oostenrijk en Polen genoemde indicaties voor methoxasol-T inzake urogenitale, gastro-intestinale en dermatologische infecties concludeert het CVMP dat er geen gegevens zijn overgelegd die deze claims ondersteunen.

Op grond van verdere aanvullende MIC-gegevens uit diverse publicaties (waaronder twee in 2004 gepubliceerde artikelen waarin de gevoeligheid van diverse isolaten uit monsters van de luchtwegen van varkens uit Denemarken werd aangetoond) en uit resistentie monitoring in 2006 door het BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) in Duitsland kan het CVMP instemmen met de voorgestelde wijziging van de indicatie:

Varkens: behandeling en preventie van luchtweginfecties veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfamethoxazol gevoelige *Actinobacillus pleuropneumoniae* indien de ziekte in de varkensstapel is geconstateerd. Resistentie tegen gepotentieerde sulfonamiden kan variëren. Daarom dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gebaseerd op kweken en gevoeligheid van micro-organismen afkomstig van ziektegevallen op het bedrijf of recente eerdere ervaring op het bedrijf.

1.4 Werkzaamheid bij slachtkuikens

Het CVMP heeft een experimenteel onderzoek beoordeeld naar de klinische werkzaamheid van methoxasol-T voor de behandeling van een luchtweginfectie veroorzaakt door *E. coli* bij kippen, evenals bibliografische gegevens en gegevens inzake geneesmiddelenbewaking overgelegd door de vergunninghouder.

Ten aanzien van de baten-risicoverhouding voor doeldiersoorten binnen de categorie pluimvee waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is, concludeert het CVMP dat:

- ondanks het feit dat een definitief klinisch veldonderzoek met gebruikmaking van de aanbevolen dosering van het product niet is overgelegd, en rekening houdend met de preklinische onderzoeken, het kunstmatige infectiemodel, het consumptiepatroon en de overige ingediende relevante informatie, de diverse in de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken uiteengezette risicobeheerstappen alsmede het feit dat de indicaties voor gebruik beperkt zijn, de baten-risicoverhouding positief is;
- de beschikbaarheid van een goedgekeurd geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat andere werkzame stoffen dan fluorchinolonen bevat, als een indirect voordeel kan worden gezien en niet direct ter zake doet voor het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure (aangezien voor elk middel afzonderlijk werkzaamheid moet worden aangetoond);
- de gebruiksvoorwaarden zoals voorgesteld in de samenvatting van de productkenmerken toepassing bij vogels in de legperiode uitsluiten en het gebruik van het geneesmiddel op basis van kweken en gevoeligheidsonderzoek van micro-organismen van besmette bedrijven beperken.

Het CVMP kan instemmen met de voorgestelde wijziging van de indicatie:

Slachtkuikens: behandeling en preventie van luchtweginfecties veroorzaakt door voor trimethoprim en sulfamethoxazol gevoelige *Escherichia coli* indien de ziekte in het pluimveekoppel is geconstateerd.

Resistentie tegen gepotentieerde sulfonamiden kan variëren. Daarom dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gebaseerd op kweken en gevoeligheid van micro-organismen afkomstig van ziektegevallen op het bedrijf of recente eerdere ervaring op het bedrijf.

1.5 Houdbaarheid

De vergunninghouder heeft drie onderzoeken naar de houdbaarheid en 'in-use'-houdbaarheid ingediend. Op grond van deze onderzoeken is een houdbaarheid van 36 maanden voor methoxazol-T geclaimd. Aangezien er geen onderzoeken naar bewaring in een vriezer zijn uitgevoerd, moet de samenvatting van de productkenmerken de opmerking "Niet in de vriezer bewaren" bevatten.

De resultaten van onderzoek naar de 'in-use'-stabiliteit van het diergeneesmiddel na 15 maanden opslag bij 25 °C/60 % relatieve vochtigheid en 'in-use' gedurende 12 maanden na opening lieten een acceptabele stabiliteit zien.

Tot slot is er een 'in-use'-houdbaarheid gedurende 24 uur aangetoond voor geconcentreerde en therapeutische oplossingen van het diergeneesmiddel methoxazol-T.

1.6 Harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken

De vergunninghouder heeft een nieuwe geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken voorgesteld.

Indien de indicaties voor zowel varkens als slachtkuikens beperkt blijven tot luchtweginfecties, kan het CVMP instemmen met deze claim.

Het CVMP kan ook met de doses instemmen aangezien deze overeenkomen met die gebruikt in de experimentele onderzoeken en veldonderzoeken.

De wachttijd voor methoxazol-T varieerde tussen EU-landen: voor varkens 3-5 dagen en voor hennen buiten de legperiode 6-10 dagen. De vergunninghouder stelde een wachttijd voor van 5 dagen voor varkens en 6 dagen voor slachtkuikens. Op grond van een residuonderzoek bij varkens werd een wachttijd van 3 dagen aanbevolen. Er werd geen statistische benadering toegepast aangezien bij de eerste monsternamen 2 dagen na stopzetting van de toediening van methoxazol-T zowel de concentraties van TMP als van SMX in spier, lever, nier en vet + huid onder de grens voor kwantificering lagen. Vijf dagen lijkt voor varkens dus acceptabel te zijn.

In een oud onderzoek bij slachtkuikens met een dosis van 38,5 mg/kg toonde depletie in huid en plasma aan dat de residuen na 4 dagen lager waren dan de MRL. Na gebruik van methoxazol-T in een dosis van 70 mg/kg/dag gedurende 5 dagen werd bij slachtkuikens een residuepletieonderzoek uitgevoerd. De residuen namen snel af. De gegevens laten zien dat de huid een indicatorweefsel was en sulfamethoxazol het indicatorresidu. Binnen twee dagen na behandeling waren de residuconcentraties van trimethoprim en sulfamethoxazol in alle eetbare weefsels, behalve de huid, lager dan de MRL. Er werd een farmacokinetisch onderzoek conform goede laboratoriumpraktijken uitgevoerd na watermedicatie van 35 mg TMP/SMX per kg per dag. De plasma-eliminatie van zowel TMP als sulfamethoxazol bij slachtkuikens verloopt sneller dan bij varkens (TMP $t_{1/2}$: < 1 uur bij slachtkuikens vs. 2,5 uur bij varkens; SMX $t_{1/2}$: 1,7 uur bij slachtkuikens vs. 2,3 uur bij varkens). Aangezien er geen sprake is van sterke weefselaccumulatie van een van de verbindingen, zal naar verwachting de depletie in weefsels van slachtkuikens even snel verlopen als de depletie bij varkens. Daarom is de voorgestelde wachttijd van 6 dagen voor slachtkuikens een veilige keuze.

Het CVMP beveelt de volgende veranderingen aan in de samenvatting van de productkenmerken voorgesteld door de vergunninghouder:

4.3 Contra-indicaties

Deze rubriek is strikt bedoeld voor contra-indicaties met betrekking tot de veiligheid van de behandelde dieren. De richtsnoeren van de samenvatting van de productkenmerken vermelden: "Onder deze rubriek vallen situaties die voortkomen uit een combinatie van omstandigheden waarbij de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik om veiligheidsredenen niet mogen worden toegepast bij de doeldieren, d.w.z. absolute contra-indicaties." De contra-indicatie voor vogels in de legperiode moet worden geschrapt.

4.11 Wachtijd

De zin "Niet toegestaan voor toepassing bij vogels in de legperiode..." moet worden gewijzigd in "Niet goedgekeurd voor toepassing bij vogels in de legperiode..." overeenkomstig de richtsnoer van de samenvatting van de productkenmerken.

5.1: de MIC-gegevens schrappen

5.2: de eiwitbinding voor TMP en SMX is niet hoog (TMP 50, SMX 60), maar met het algehele voorstel van de vergunninghouder kan worden ingestemd.

3. Conclusie

Na de redenen voor verwijzing en de door de vergunninghouder verstrekte antwoorden te hebben bestudeerd, concludeert het CVMP dat de baten-risicoverhouding van het diergeneesmiddel positief is voor toepassing bij zowel varkens als slachtkuikens onder voorbehoud van de aanbevolen veranderingen in de samenvatting van de productkenmerken en de productinformatie.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN PRIMAIRE VERPAKKING

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Methoxazol-T orale oplossing voor varkens en slachtkuikens

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame bestanddelen:

Per ml oplossing	Trimethoprim	20,0 mg
	Sulfamethoxazol	100,0 mg

Hulpstoffen:

N-methyl-pyrrolidon

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor orale toediening.
Helder en geel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Varkens en slachtkuikens.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Varkens: Behandeling en preventie van luchtweginfecties veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* die gevoelig is voor trimethoprim en sulfamethoxazol, wanneer de ziekte in het koppel is gediagnosticeerd.

Slachtkuikens: Behandeling en preventie van luchtweginfecties veroorzaakt door *Escherichia coli* die gevoelig is voor trimethoprim en sulfamethoxazol, wanneer de ziekte in het koppel is gediagnosticeerd.

Resistentie tegen gepotentieerde sulfonamiden is wisselend. Het gebruik van het product moet daarom gebaseerd worden op een kweek en gevoeligheidsbepaling van de micro-organismen afkomstig van ziektegevallen op het bedrijf of uit recente eerdere ervaring op het bedrijf.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met ernstige lever- of nierziekte, oligurie of anurie.
Niet gebruiken bij dieren met verstoorde hemopoëse.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Bij slachtkuikens dient regelmatig nagegaan te worden of ze voldoende water drinken. Ernstig zieke dieren kunnen een verminderde eetlust hebben en minder water drinken. Zo nodig dient de concentratie van het diergeneesmiddel in het drinkwater te worden aangepast om te verzekeren dat de aanbevolen dosis wordt toegediend. Indien de concentratie van het product al te sterk wordt verhoogd, bestaat echter de kans dat de dieren minder medicinaal drinkwater gaan drinken wegens de smaak ervan. Derhalve dient nagegaan te worden of de dieren voldoende drinken, vooral bij slachtkuikens.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Gezien de waarschijnlijke variabiliteit (tijd, geografische ligging) in het optreden van resistentie van bacteriën tegen trimethoprim/sulfamethoxazol, wordt aanbevolen een bacteriologische steekproef en gevoeligheidstests uit te voeren.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Tijdens het bereiden en toedienen van het medicinaal drinkwater dient aanraking met de huid te worden vermeden. Derhalve wordt aangeraden ondoordringbare handschoenen, bijv. uit rubber of latex, te dragen bij toediening van het product. In geval van allergie voor trimethoprim of sulfonamiden, dient uiterst voorzichtig te worden omgegaan met dit product of de medicinale oplossing. In geval van aanraking met de ogen, dient het aangedane oog overvloedig met zuiver water te worden gespoeld en indien er irritatie optreedt, dient een arts te worden geraadpleegd. In geval van accidentele ingestie, dient een arts te worden geraadpleegd. De handen en de aangedane huid onmiddellijk na aanraking met het product wassen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Het kan voorkomen dat slachtkuikens te weinig water drinken. Uitzonderlijk kunnen overgevoelighedsreacties optreden.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht, lactatie of leg.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gebruiken in combinatie met andere diergeneesmiddelen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Methoxasol-T is bedoeld voor orale toediening via het drinkwater:

Varkens: 25 mg/kg lichaamsgewicht, wat overeenstemt met ongeveer 1 liter geneesmiddel in 500 liter drinkwater, gedurende 3 tot 4 dagen.

Slachtkuikens: 33 mg/kg lichaamsgewicht, wat overeenstemt met ongeveer 1 liter geneesmiddel in 750 liter drinkwater, gedurende 3 tot 4 dagen.

Om een correcte dosering te verzekeren, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onderdosering te vermijden. De inname van medicinaal water hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om de correcte dosis te verkrijgen, dient de concentratie van Methoxasol-T overeenkomstig te worden aangepast.

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

Een 2 ½-voudige overdosering wordt goed verdragen door varkens.

Bij slachtkuikens kan acute overdosering niet voorkomen aangezien deze dieren weigeren het sterk geconcentreerde drinkwater te drinken (al te bittere smaak indien het drinkwater meer dan 2 liter Methoxasol-T per 1000 liter drinkwater bevat). Chronische overdosering bij slachtkuikens resulteert in een sterk verminderde inname van water en voer en groeiachterstand.

4.11 Wachtijd

Varkens: 5 dagen

Slachtkuikens: 6 dagen

Niet toegestaan bij legvogels die eieren voor menselijke consumptie produceren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Trimethoprim is een diaminopyrimidine, een synthetische foliumzuurantagonist. Sulfamethoxazol is een breedspectrumantibioticum dat behoort tot de sulfonamiden.

ATCvet-code (van de combinatie): QJ01E W

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

In vitro is trimethoprim doorgaans bacteriostatisch en is het werkzaam tegen een groot aantal grampositieve en gramnegatieve bacteriën. Combinatie van trimethoprim met sulfamethoxazol heeft een synergetisch en bacteriedodend effect aangezien trimethoprim en sulfamethoxazol de opeenvolgende stappen afremmen van de synthese van tetrahydrofoliumzuur, een essentiële metabolische cofactor in de bacteriële synthese van purine en vervolgens DNA.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening worden beide werkzame bestanddelen snel geabsorbeerd vanuit het darmkanaal. De C_{max} van sulfamethoxazol bij varkens bedraagt ongeveer 6,2 $\mu\text{g/g}$. De C_{max} van trimethoprim bedraagt 0,29 $\mu\text{g/g}$. De C_{max} van sulfamethoxazol bij slachtkuikens bedraagt ongeveer 9,0 $\mu\text{g/g}$, terwijl de C_{max} van trimethoprim 0,12 $\mu\text{g/g}$ bedraagt.

De nieren, de lever en de longen bevatten de hoogste concentratie trimethoprim. Met uitzondering van de nieren, is de concentratie sulfamethoxazol in lichaamsweefsel aanzienlijk lager dan in plasma. De eiwitbinding van trimethoprim en sulfamethoxazol is niet erg sterk.

Het geneesmiddel wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden (zowel actief als passief), maar het wordt ook via de feces geëlimineerd. De eliminatie gebeurt tamelijk snel, zowel bij slachtkuikens als bij varkens. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van trimethoprim bij slachtkuikens bedraagt minder dan 1 uur en die van sulfamethoxazol bedraagt ongeveer 1,5 uur. Bij varkens bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van beide bestanddelen ongeveer 2,5 uur. Achtenveertig uur na de laatste dosis zijn trimethoprim, sulfamethoxazol en de metabolieten ervan niet meer aantoonbaar in de urine en in de feces.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Natriumhydroxide
Gezuiverd water
N-methyl-pyrrolidon

6.2 Onverenigbaarheden

De oplosbaarheid en de stabiliteit van Methoxasol-T in drinkwater zijn afhankelijk van de pH-waarde. Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de onverenigbaarheid, mag het middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar

Na eerste opening bedraagt de houdbaarheid nog 12 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

HDPE-fles/blik: inhoud 1000 ml/5000 ml.

De fles van 1000 ml is afgesloten met een kinderveilige schroefdop uit LDPE.

Het blik van 5000 ml is afgesloten met een kinderveilig schroefdeksel uit HDPE.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

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

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

Eurovet Animal Health B.V.
Handelsweg 25, Postbus 179
NL-5530 AD Bladel
Nederland

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2007

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Niet van toepassing.

PRIMAIRE VERPAKKING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Methoxasol-T, orale oplossing voor varkens en slachtkuikens.
Trimethoprim en sulfamethoxazol.

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

Werkzame bestanddelen:

Per ml oplossing	Trimethoprim	20,0 mg
	Sulfamethoxazol	100,0 mg

Hulpstoffen:

N-methyl-pyrrolidon

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing

4. VERPAKKINGSGROOTTE

HDPE-fles/blik: inhoud 1000 ml/5000 ml.

De fles van 1000 ml is afgesloten met een kinderveilige schroefdop uit LDPE.

Het blik van 5000 ml is afgesloten met een kinderveilig schroefdeksel uit HDPE.

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

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varkens en slachtkuikens

6. INDICATIE(S)

Varkens: Behandeling en preventie van luchtweginfecties veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* die gevoelig is voor trimethoprim en sulfamethoxazol, wanneer de ziekte in het koppel is gediagnosticeerd.

Slachtkuikens: Behandeling en preventie van luchtweginfecties veroorzaakt door *Escherichia coli* die gevoelig is voor trimethoprim en sulfamethoxazol, wanneer de ziekte in het koppel is gediagnosticeerd.

Resistentie tegen gepotentieerde sulfonamiden is wisselend. Het gebruik van het product moet daarom gebaseerd worden op een kweek en gevoeligheidsbepaling van de micro-organismen afkomstig van ziektegevallen op het bedrijf of uit recente eerdere ervaring op het bedrijf.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Methoxasol-T is bedoeld voor orale toediening via het drinkwater:

Varkens: 25 mg/kg lichaamsgewicht, wat overeenstemt met ongeveer 1 liter geneesmiddel in 500 liter drinkwater, gedurende 3 tot 4 dagen.

Slachtkuikens: 33 mg/kg lichaamsgewicht, wat overeenstemt met ongeveer 1 liter geneesmiddel in 750 liter drinkwater, gedurende 3 tot 4 dagen.

Om een correcte dosering te verzekeren, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onderdosering te vermijden. De inname van medicinaal water hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om de correcte dosis te verkrijgen, dient de concentratie van Methoxasol-T overeenkomstig te worden aangepast.

8. WACHTTIJD

Varkens: 5 dagen

Slachtkuikens: 6 dagen

Niet toegestaan bij legvogels die eieren voor menselijke consumptie produceren.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet gebruiken bij dieren met ernstige lever- of nierziekte, oligurie of anurie.

Niet gebruiken bij dieren met verstoorde hemopoëse.

Uitzonderlijk kunnen overgevoelighedsreacties optreden.

Bij slachtkuikens dient regelmatig nagegaan te worden of ze voldoende water drinken.

Ernstig zieke dieren kunnen een verminderde eetlust hebben en minder water drinken. Zo nodig dient de concentratie van het diergeneesmiddel in het drinkwater te worden aangepast om te verzekeren dat de aanbevolen dosis wordt toegediend. Indien de concentratie van het product al te sterk wordt verhoogd, bestaat echter de kans dat de dieren minder medicinaal drinkwater gaan drinken wegens de smaak ervan. Derhalve dient nagegaan te worden of de dieren voldoende drinken, vooral bij slachtkuikens.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Gezien de waarschijnlijke variabiliteit (tijd, geografische ligging) in het optreden van resistentie van bacteriën tegen trimethoprim/sulfamethoxazol, wordt aanbevolen een bacteriologische steekproef en gevoeligheidstests uit te voeren.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Tijdens het bereiden en toedienen van het medicinaal drinkwater dient aanraking met de huid te worden vermeden. Derhalve wordt aangeraden ondoordringbare handschoenen, bijv. uit rubber of latex, te dragen bij toediening van het product. In geval van allergie voor trimethoprim of sulfonamiden, dient uiterst voorzichtig te worden omgegaan met dit product of de medicinale oplossing. In geval van aanraking met de ogen, dient het aangedane oog overvloedig met zuiver water te worden gespoeld en indien er irritatie optreedt, dient een arts te worden geraadpleegd. In geval van accidentele ingestie, dient een arts te worden geraadpleegd. De handen en de aangedane huid onmiddellijk na aanraking met het product wassen.

Gebruik tijdens dracht en lactatie

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht of lactatie.

Interacties

Niet gebruiken in combinatie met andere diergeneesmiddelen.

Overdosering

Een 2 ½-voudige overdosering wordt goed verdragen door varkens.

Bij slachtkuikens kan acute overdosering niet voorkomen aangezien deze dieren weigeren het sterk geconcentreerde drinkwater te drinken (al te bittere smaak indien het drinkwater meer dan 2 liter Methoxasol-T per 1000 liter drinkwater bevat). Overdosering bij slachtkuikens resulteert in een sterk verminderde inname van water en voer en groeiachterstand.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.
Niet in de vriezer bewaren.

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

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval.
Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

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

Eurovet Animal Health B.V.
Handelsweg 25, Postbus 179, 5530 AD Bladel, Nederland

16. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Batch