

ANEKS I

**NAZWA, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTU LECZNICZEGO, GATUNKI
ZWIERZĄT, DROGI PODANIA I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY/WNIOSKODAWCA**

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Wskazanie	Zalecana dawka Częstość i droga podania
Holandia	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Holandia	Methoxasol-T	Roztwór do podawania doustnego	Trimetoprym 20 mg/ml Sulfametoksazol 100 mg/ml N-metylo-2-pyrrolidon	Świnie: Zapalenia oskrzeli wywołane <i>Pasteurella multocida</i> Zakażenia jelitowe wywołane przez <i>Escherichia coli</i> i <i>Salmonella spp.</i> Zakażenia układu moczowo-płciowego wywołane przez <i>Escherichia coli</i> Kurczęta niehodowane na nioski: Zakażenia jelitowe wywołane przez <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> i <i>Pasteurella spp.</i>	Doustnie, w wodzie pitnej Świnie: 2,5-5 mg trimetoprymu i 12,5-25 mg sulfametoksazolu na kg masy ciała na dobę przez 3-5 dni Kurczęta: 5-12 mg trimetoprymu i 25-58 mg sulfametoksazolu na kg masy ciała na dobę przez 3-5 dni
Niemcy	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Holandia	Methoxasol-T	Jak w przypadku Holandii	Jak w przypadku Holandii	Leczenie terapeutyczne zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na trimetoprym i sulfametoksazol Świnie: <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> Brojlery: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>E. coli</i> .	Doustnie, w wodzie pitnej Methoxasol-T należy podawać codziennie w pitnej wodzie przez okres 3-4 dni: Świnie: 20,8 mg sulfametoksazolu + 4,2 mg trimetoprymu na kg masy ciała na dobę przez 3-4 dni Brojlery: 27,5 mg sulfametoksazolu + 5,5 mg trimetoprymu na kg masy ciała na dobę przez 3-4 dni

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Wskazanie	Zalecana dawka Częstość i droga podania
Austria	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Holandia	Methoxasol – Lösung für Schweine und Hühner	Jak w przypadku Holandii	Jak w przypadku Holandii	W leczeniu zakażeń dróg oddechowych, układu moczowo-płciowego, żołądkowo-jelitowych i skóry wywołanych patogenami wrażliwymi na trimetoprym i sulfametoksazol u świń i drobiu (brojlerów).	Jak w przypadku Niemiec
Polska	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Holandia	Methoxasol	Jak w przypadku Holandii	Jak w przypadku Holandii	W leczeniu zakażeń wywołanych mikroorganizmami wrażliwymi na połączenie trimetoprymu i sulfametoksazolu. Świnie: Zakażenia dróg oddechowych wywołane przez <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> . Zakażenia układu pokarmowego wywołane przez <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> Zakażenia układu moczowego wywołane przez <i>Escherichia coli</i> . Kury: Zakażenia dróg oddechowych wywołane przez <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> . Zakażenia układu pokarmowego wywołane przez <i>Salmonella spp.</i> Zapalenie wielostawowe wywołane przez wrażliwe <i>Escherichia coli</i> .	Doustnie, w wodzie pitnej Świnie: 24 mg/kg masy ciała, równoważne 1 litrowi leku w 500 litrach pitnej wody przez 3-4 dni Kury: 33 mg/kg masy ciała, równoważne 1 litrowi leku w 750 litrach pitnej wody przez 3-4 dni

Państwo członkowskie	Wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Wskazanie	Zalecana dawka Częstość i droga podania
Węgry i Litwa	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Holandia	Methoxasol	Jak w przypadku Holandii	Jak w przypadku Holandii	W leczeniu świń i kurcząt niehodowanych na nioski z chorobami zakaźnymi układu oddechowego wywołanymi bakteriami wrażliwymi na sulfametoksazol i trimetoprym (np. <i>A. pleuropneumoniae</i> u świń i <i>E. coli</i> u kur), a także do użytku profilaktycznego.	Doustnie, w wodzie pitnej Świnie: 24 mg połączonych aktywnych składników na kilogram masy ciała lub 200 ml leku na 1 000 kg masy ciała na dobę. Drób: 33 mg połączonych aktywnych składników na kilogram masy ciała lub 275 ml leku na 1 000 kg masy ciała na dobę.

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

1. Wstęp i ogólne informacje

Methoxasol-T został dopuszczony do obrotu w drodze krajowej procedury rejestracyjnej w Holandii w 1999 roku, natomiast nie uzyskał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Niemczech w 2001 roku. W Niemczech uznano, że skuteczność preparatu Methoxasol-T przedstawiona przez wnioskodawcę nie została odpowiednio uzasadniona, co prowadziło do potencjalnego poważnego zagrożenia dla docelowej grupy zwierząt. W przypadku innych krajów, w których Methoxasol-T został dopuszczony do obrotu, tj. w Austrii, Polsce, na Węgrzech i Litwie, te pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały objęte zakresem procedury wyjaśniającej. W żadnym innym państwie członkowskim oprócz Niemiec nie odnotowano odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. Dyskusja

1.1. Do podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu skierowano prośbę o:

1. Dostarczenie dokumentacji składanej razem z wnioskiem o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla każdego z wymienionych powyżej państw członkowskich (w tym dla Niemiec) oraz, w stosownych przypadkach, dla wszelkich innych państw członkowskich lub krajów należących do Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG):
 - a. Część I: Streszczenie dokumentacji, w tym Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), raporty ekspertów oraz ilościowy i jakościowy skład produktu;
 - b. Część IV: Dane przedkliniczne i kliniczne.
Możliwie jak najwięcej dokumentów, a co najmniej Charakterystyka Produktu Leczniczego, powinno zostać przedstawione w języku angielskim.
2. Dostarczenie informacji o każdorazowym dodaniu lub usunięciu danych lub też o wszelkich wprowadzonych w nich zmianach, zgodnie z wymogami punktu 1, po złożeniu wstępnego wniosku.
3. Szczegółowe opisanie różnic odnotowanych w dokumentacjach w odniesieniu do informacji wymaganych zgodnie z punktem 1 i 2.
4. Wykazanie zgodności dokumentacji złożonej w poszczególnych państwach członkowskich lub w krajach należących do EOG pod względem wymogów przedstawionych w załączniku I do Dyrektywy 2001/82/WE, z późniejszymi zmianami.
5. Rozpatrzenie w szczególności kwestii poruszonych w Aneksie do zawiadomienia o rozpoczęciu procedury wyjaśniającej, przedstawionego przez Niemcy, w odniesieniu do podstaw odmowy wydania pozwolenia.
6. Na podstawie danych pochodzących z badań polowych, uzasadnienie zastosowania produktu oraz stosowności zalecanej dawki dla każdego z proponowanych wskazań u trzody chlewnej, z wyjątkiem leczenia i zapobiegania chorobie dróg oddechowych u świń wywołanej przez bakterie *A. pleuropneumoniae* wrażliwe na trimetoprym oraz sulfametoksazol.
7. Na podstawie danych pochodzących z badań polowych, uzasadnienie zastosowania produktu oraz stosowności zalecanej dawki dla każdego z proponowanych wskazań u drobiu. Wymagany jest komentarz na temat aktualnego stosowania produktu u drobiu, a w szczególności na temat dawki stosowanej lub przepisywanej przez lekarzy weterynarii w warunkach polowych.
8. Zaproponowanie i uzasadnienie właściwymi danymi odpowiedniego okresu ważności produktu, w tym – w stosownych przypadkach – okresu trwałości po pierwszym otwarciu opakowania.
9. Zaproponowanie i uzasadnienie ujednoczonego tekstu ChPL, zawierającego informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania leku, jak również długość okresu karencji u trzody chlewnej i drobiu.

1.2. Różnice w dokumentacjach

Dokumentacja złożona w Holandii miała wyłącznie charakter bibliograficzny. Dokumentacja przesłana do Niemiec zawierająca wyjaśnienia dotyczące powyższych zagadnień oraz przesłana do

Polski, na Węgry i Litwę była niemal taka sama, z wyjątkiem dodatkowych wyników eksperymentalnych badań klinicznych. Organy nadzorcze w Austrii otrzymały dokumentację podobną do oryginalnej dokumentacji przesłanej do Niemiec.

Można zatem podsumować, że dokumentacje, na podstawie których poszczególne państwa członkowskie podjęły decyzję o wydaniu lub odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były w dużej mierze podobne, ale nie identyczne. Produkt rzeczywisty wytwarzany w celu wprowadzenia do sprzedaży na różnych rynkach wydaje się być identyczny.

1.3. Skuteczność u trzody chlewnej

Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) ocenił badanie pilotażowe, główne badanie eksperymentalne, 2 sprawozdania z badań polowych, jak również inne dane dotyczące skuteczności, właściwości farmakokinetycznych i tolerancji leku, przedstawione przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

CVMP uznał, że wykazano skuteczność dawki wynoszącej 25 mg/kg podawanej przez 4 dni w leczeniu zakażenia dróg oddechowych u trzody chlewnej.

CVMP potwierdził, że o ile terapia ma na celu leczenie zakażeń dróg oddechowych u trzody chlewnej, nie ma konieczności przeprowadzania dodatkowych badań polowych w celu wykazania skuteczności leku przeciw innym organizmom przy podobnym poziomie minimalnego stężenia hamującego (MIC), jak w przypadku *A. pleuropneumonia*. Jednakże w celu stosowania produktu konieczne jest potwierdzenie występowania określonego zakażenia oraz potwierdzenie przeciwbakteryjnego działania leku.

W odniesieniu do wskazań znajdujących się w ChPL preparatu Methoxasol-T przekazanych Holandii, Austrii i Polsce obejmujących zakażenia moczowo-płciowe, żołądkowo-jelitowe oraz zakażenia skóry, CVMP uznał, że nie dostarczono żadnych danych potwierdzających te wskazania.

Na podstawie dodatkowych danych dotyczących MIC pochodzących z różnych publikacji (w tym z dwóch prac opublikowanych w 2004 r., wykazujących wrażliwość różnych izolatów pochodzących z próbek pobranych z dróg oddechowych świń w Danii) oraz uzyskanych w wyniku monitoringu oporności prowadzonego przez BVL (Niemiecki Urząd ds. Ochrony Konsumentów i Bezpieczeństwa Żywności) w Niemczech w 2006 r., CVMP przyjmuje zaproponowaną poprawioną wersję wskazania:

Trzoda chlewna: leczenie i zapobieganie zakażeniom dróg oddechowych wywołanym przez bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* wrażliwe na trimetoprym oraz sulfametoksazol w przypadku rozpoznania choroby w stadzie. Oporność na sulfonamidy o silnym działaniu może różnić się w przypadku poszczególnych szczepów bakterii. Dlatego też wskazania do stosowania produktu powinny opierać się na wynikach hodowli i badań wrażliwości mikroorganizmów pochodzących od chorych zwierząt na fermie lub z ostatnich wcześniejszych doświadczeń na fermie.

1.4. Skuteczność u brojlerów

CVMP dokonał oceny badania eksperymentalnego dotyczącego klinicznej skuteczności preparatu Methoxasol-T w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych bakteriami *E.coli* u drobiu, jak również danych bibliograficznych i danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

W odniesieniu do bilansu korzyści/ryzyka w przypadku docelowego gatunku drobiu, CVMP uznał, że:

- pomimo braku definitywnych wyników badania kliniczno-polowego wykorzystującego zalecaną dawkę produktu leczniczego, biorąc pod uwagę wyniki badań przedklinicznych, sztuczny model zakażenia, dane dotyczące stosowania preparatu w przeszłości oraz wszelkie inne dostępne istotne informacje, rozmaite środki zarządzania ryzykiem przedstawione w proponowanej ChPL oraz biorąc pod uwagę, że wskazania dotyczące stosowania preparatu są ograniczone, bilans korzyści/ryzyka jest dodatni;

- dostępność dopuszczonego do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego substancje czynne inne niż fluorochinolony można traktować jako pośrednią korzyść, niemającą bezpośredniego związku z zakresem niniejszej procedury wyjaśniającej (gdyż skuteczność należy wykazać dla każdego produktu niezależnie);
- warunki stosowania proponowane w ChPL wykluczają stosowanie preparatu u kur nieśnych oraz ograniczają stosowanie produktu w oparciu o wyniki hodowli i badań wrażliwości mikroorganizmów pochodzących z ferm objętych chorobą.

CVMP przyjmuje zaproponowaną poprawioną wersję wskazania:

Brojlery: leczenie i zapobieganie zakażeniom dróg oddechowych wywołanym przez bakterie *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprym oraz sulfametoksazol w przypadku rozpoznania choroby w stadzie.

Oporność na sulfonamidy o silnym działaniu może różnić się w przypadku poszczególnych szczepów bakterii. Dlatego też wskazania do stosowania produktu powinny opierać się na wynikach hodowli i badań wrażliwości mikroorganizmów pochodzących od chorych ptaków na fermie lub z ostatnich wcześniejszych doświadczeń na fermie.

1.5. Okres ważności

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawił 3 badania dotyczące okresu ważności preparatu oraz okresu trwałości po pierwszym otwarciu opakowania. Na podstawie tych badań zaproponowano 36-miesięczny okres ważności dla preparatu Methoxasol-T. Ponieważ nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących zamrażania produktu, ChPL powinna zawierać informację: „Nie zamrażać”.

Wyniki badania stabilności preparatu po pierwszym otwarciu opakowania po 15 miesiącach przechowywania w temperaturze 25°C i przy wilgotności względnej powietrza wynoszącej 60% oraz wyniki badania 12-miesięcznego okresu trwałości po pierwszym otwarciu opakowania wykazały dostateczną stabilność produktu.

Co więcej, wykazano 24-godzinny okres trwałości po pierwszym otwarciu opakowania w przypadku stężonych i leczniczych roztworów preparatu Methoxasol-T.

1.6. Ujednoczenie ChPL

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawił propozycję nowej ujednoczonej ChPL.

W przypadku gdy wskazanie do stosowania preparatu u trzody chlewnej i drobiu jest ograniczone do zakażeń dróg oddechowych, CVMP może zaakceptować tę propozycję.

CVMP akceptuje również zalecaną dawkę preparatu, gdyż jest ona zgodna z dawkami stosowanymi w badaniach eksperymentalnych i polowych.

Odnotowano różnice w długości okresu karencji dla preparatu Methoxasol-T w poszczególnych krajach UE: w przypadku trzody chlewnej okres ten wynosił 3-5 dni, w przypadku drobiu z wyjątkiem kur nieśnych: 6-10 dni. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zaproponował w przypadku trzody chlewnej 5-dniowy okres karencji, a w przypadku drobiu – okres 6-dniowy. Na podstawie badania pozostałości leku w organizmie przeprowadzonego u trzody chlewnej, zalecono 3-dniowy okres karencji. Nie przeprowadzono analizy statystycznej po tym badaniu, gdyż stężenie trimetoprymu (TMP) oraz sulfametoksazolu (SMX) w mięśniach, wątrobie, nerkach oraz tłuszczu + skórze zwierząt znajdowało się poniżej granicy kwantyfikacji podczas pierwszego pobrania próbek do analizy – 2 dni po przerwaniu podawania preparatu Methoxasol-T. Dlatego też wydaje się, że 5-dniowy okres karencji jest odpowiedni w przypadku trzody chlewnej.

W dawnym badaniu brojlerów oceniającym dawkę o objętości 38,5 mg/kg masy ciała, obserwacja usuwania ze skóry i osocza krwi wykazała, że pozostałość leku w organizmie ptaków obniżyła się

poniżej maksymalnego stężenia pozostałości (MRL) po 4 dniach. Przeprowadzono również u drobiu badanie eliminacji pozostałości leku z organizmu, które dotyczyło stosowania preparatu Methoxasol-T w dawce 70 mg/kg/dzień przez 5 dni. Pozostałości leku zostały szybko usunięte. Dane pochodzące z badania wykazują, że skóra była tkanką docelową, natomiast sulfametoksazol stanowił substancję znacznikową. W ciągu 2 dni po zakończeniu leczenia stężenie pozostałości trimetoprymu oraz sulfametoksazolu zmniejszyło się poniżej poziomu MRL we wszystkich tkankach jadalnych, z wyjątkiem skóry. Zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) przeprowadzono badanie właściwości farmakokinetycznych leku podawanego do wody, zawierającego TMP/SMX w dawce 35 mg/kg/dzień. Eliminacja trimetoprymu oraz sulfametoksazolu z osocza krwi u drobiu następowała szybciej niż u trzody chlewnej (półokres trwania dla TMP <1 godz. u drobiu, w porównaniu z 2,5 godz. u trzody chlewnej; półokres trwania dla SMX <1,7 godz. u drobiu, w porównaniu z 2,3 godz. u trzody chlewnej). Ponieważ w przypadku żadnego ze związków nie stwierdzono dużej akumulacji w tkankach, oczekuje się, że eliminacja leku z tkanek w przypadku drobiu będzie następować równie szybko jak w przypadku trzody chlewnej. W rezultacie proponowany 6-dniowy okres karencji jest bezpieczny.

CVMP zaleca wprowadzenie następujących zmian do ChPL proponowanej przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

4.3 Przeciwwskazania

Ten punkt dotyczy wyłącznie przeciwwskazań związanych z bezpieczeństwem leczonych zwierząt. Zalecenie w ChPL brzmi następująco: „Przedmiotem niniejszej części ChPL są absolutne przeciwwskazania, tj. sytuacje wynikające z określonych okoliczności, w których weterynaryjne produkty lecznicze nie powinny być stosowane ze względu na bezpieczeństwo docelowej grupy zwierząt.” Przeciwwskazanie dotyczące ptaków nieśnych powinno zostać usunięte.

4.11 Okres karencji

Zdanie „Nie należy stosować u ptaków nieśnych...” należy zmienić na „Nie stosować u ptaków nieśnych...” zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL.

5.1: Należy usunąć dane dotyczące MIC

5.2: wiązanie TMP i SMX z białkami nie jest duże (TMP 50, SMX 60), jednakże można zaakceptować ogólną propozycję podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

3. Wniosek

Po rozważeniu podstaw niniejszej procedury wyjaśniającej oraz wyjaśnień przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, CVMP uznał, że bilans korzyści/ryzyka dla produktu jest pozytywny i pozwala na jego stosowanie zarówno u trzody chlewnej, jak i drobiu, pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz w informacji o produkcie.

ANEKS III

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO I
OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Methoxasol-T roztwór doustny dla świń i brojlerów.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY PRODUKTU LECZNICZEGO

Substancje czynne:

1 ml roztworu zawiera:

Trimetoprim	20,0 mg
Sulfametoksazol	100,0 mg

Substancje pomocnicze:

N-metyl-pirolidon

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do podawania doustnego.
Przejrzysty o żółtym zabarwieniu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie i brojlery.

4.2 Wskazania do stosowania z wyszczególnieniem docelowych gatunków zwierząt

Świnie: Leczenie i zapobieganie zakażeniom dróg oddechowych powodowanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* wrażliwe na trimetoprim i sulfametoksazol, w przypadku zdiagnozowania choroby w stadzie.

Brojlery: Leczenie i zapobieganie zakażeniom dróg oddechowych powodowanych przez *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprim i sulfametoksazol, w przypadku zdiagnozowania choroby w stadzie.

Oporność wobec sulfonamidów potencjonowanych może być zróżnicowana. Dlatego stosowanie produktu powinno być uzależnione od hodowli i badania wrażliwości mikroorganizmów z przypadków chorobowych w gospodarstwie lub niedawnymi doświadczeniami z danego gospodarstwa.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować u zwierząt z poważnymi schorzeniami wątroby lub nerek, w przypadku skąpomoczu lub bezmoczu.

Nie używać u zwierząt z upośledzonym układem krwiotwórczym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego docelowego gatunku zwierząt

U brojlerów należy regularnie kontrolować ilość wypijanej wody.

U poważnie chorych zwierząt może wystąpić pogorszenie apetytu i zmniejszenie spożycia wody. W razie potrzeby należy skorygować stężenie produktu leczniczego weterynaryjnego w wodzie, aby zapewnić przyjęcie zalecanej dawki. Jeśli jednak stężenie produktu będzie zbyt duże, ilość wypijanej wody z produktem leczniczym spadnie z uwagi na pogorszenie jej smaku. Dlatego należy monitorować ilość wypijanej wody, szczególnie u brojlerów.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Z uwagi na duże prawdopodobieństwo zmienności (czasowej, geograficznej) występowania oporności bakterii na trimetoprim/sulfametoksazol zalecane jest pobieranie próbek bakteriologicznych i badanie wrażliwości.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom

W trakcie przygotowywania i podawania wody z produktem leczniczym należy unikać kontaktu skóry z produktem. Dlatego, podczas stosowania produktu zaleca się używanie nieprzepuszczalnych rękawic, np. gumowych lub lateksowych.. W wypadku uczulenia na trimetoprim lub sulfonamidy należy zachować szczególną ostrożność przy pracach z produktem i jego roztworem. W razie dostania się produktu do oka należy przepłukać oko dużą ilością czystej wody, a w wypadku podrażnienia zwrócić się o pomoc medyczną. W razie przypadkowego połknięcia należy zwrócić się o pomoc lekarską. Ręce i zanieczyszczoną skórę należy umyć natychmiast po zakończeniu pracy z produktem.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

U kur może sporadycznie występować zmniejszenie spożycia wody.
W rzadkich przypadkach mogą występować reakcje nadwrażliwości.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży, laktacji i w okresie nieśności nie zostało określone.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi i inne rodzaje interakcji

Nie stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Methoxasol-T jest przeznaczony do podawania drogą doustną w wodzie do picia:

Świnie: 25 mg/kg masy ciała, co odpowiada w przybliżeniu 1 litrowi leku na 500 l wody do picia, przez 3-4 dni.

Brojlery: 33 mg/kg masy ciała, co odpowiada w przybliżeniu 1 litrowi leku na 750 l wody do picia, przez 3-4 dni.

Aby uniknąć podawania zbyt małej dawki, należy z jak największą dokładnością ustalić masę ciała zwierzęcia, któremu będzie podawany lek. Ilość spożywanej wody z lekiem zależy od stanu klinicznego zwierząt. Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy odpowiednio korygować stężenie leku Methoxasol-T.

4.10 Przedawkowanie (objawy, postępowanie, odtrutki), jeśli dotyczy

2½-krotne przedawkowanie jest dobrze tolerowane przez świnie.

U kur nie jest możliwe ostre przedawkowanie, ponieważ ptaki niechętnie piją wodę z silnie stężonym lekiem (zbyt gorzki smak po przekroczeniu stężenia 2 litrów Methoxasol-T na 1000 litrów wody pitnej). Chroniczne przedawkowanie u kur spowoduje znaczne ograniczenie spożycia wody i karmy oraz spowolnienie wzrostu.

4.11 Okresy karencji

Świnie: 5 dni

Brojlery: 6 dni

Nie stosować u kur niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Trimetoprim to diaminopirymidyna, syntetyczny antagonist kwasu foliowego. Sulfametoksazol to środek do zwalczania drobnoustrojów o szerokim spektrum działania, należący do grupy sulfonamidów.

Kod ATC vet (kombinacji): QJ01E W

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W warunkach in vitro trimetoprim ma ogólnie działanie bakteriostatyczne obejmujące szerokie spektrum drobnoustrojów — zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. Połączenie trimetoprimu z sulfametoksazolem działa synergistycznie i bakteriobójczo, ponieważ trimetoprim i sulfametoksazol hamują kolejne kroki syntezy kwasu tetrahydrofoliowego, który jest zasadniczym kofaktorem metabolicznym w syntezie puryny i, w dalszym etapie, DNA bakterii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym obie substancje czynne są szybko wchłaniane z jelit. C_{max} sulfametoksazolu u świń wynosi około 6,2 $\mu\text{g/g}$. C_{max} trimetoprimu wynosi 0,29 $\mu\text{g/g}$. C_{max} sulfametoksazolu u kur wynosi około 9,0 $\mu\text{g/g}$, natomiast C_{max} trimetoprimu wynosi 0,12 $\mu\text{g/g}$.

Wysokie stężenie trimetoprimu stwierdza się w nerkach, wątrobie i płucach. Z wyjątkiem nerek stężenie sulfametoksazolu w tkankach jest znacznie niższe niż w osoczu. Wiązanie TMP i SMX z białkami nie jest bardzo nasilone.

Lek jest wydalany głównie przez nerki (czynnie i biernie), jednak eliminacja następuje również z kałem. Eliminacja jest stosunkowo szybka zarówno u drobiu, jak i u świń. U drobiu okres połowicznego wydalania trimetoprimu z osocza wynosi poniżej 1 godziny, a sulfametoksazolu — około 1,5 godziny. U świń okres połowicznego wydalania obu substancji wynosi około 2,5 godziny. Po upływie 48 godzin od ostatniego podania leku trimetoprim, sulfametoksazol i ich metabolity są już niewykrywalne w moczu i kale.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Wodorotlenek sodu
Woda oczyszczona
N-metyl-pirolidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Rozpuszczalność i stabilność preparatu Methoxasol-T w wodzie do picia zależą od pH.

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

Okres trwałości po pierwszym otwarciu opakowania: 12 miesięcy.

Okres trwałości po rozcieńczeniu lub rekonstytucji zgodnie z instrukcją: 24 godziny

6.4. Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania bezpośredniego

Butelka / puszka z HDPE: pojemność 1000 ml / 5000 ml.

Butelka 1000 ml jest zamknięta zakrętką z LDPE zabezpieczoną przed manipulowaniem.

Butelka 5000 ml jest zamknięta zakrętką z HDPE zabezpieczoną przed manipulowaniem.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące unieszkodliwiania nie zużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub materiałów odpadowych pochodzących z tych produktów leczniczych weterynaryjnych

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego materiały odpadowe należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA TERMINU WAŻNOŚCI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2007

ZAKAZ SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.

OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Methoxasol-T roztwór doustny dla świń i brojlerów.
Trimetoprim i sulfametoksazol.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Substancje czynne:

1 ml roztworu zawiera:

Trimetoprim	20,0 mg
Sulfametoksazol	100,0 mg

Substancje pomocnicze:

N-metyl-pirolidon

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

Butelka / puszka z HDPE: pojemność 1000 ml / 5000 ml.

Butelka 1000 ml jest zamknięta zakrętką z LDPE zabezpieczoną przed manipulowaniem.

Butelka 5000 ml jest zamknięta zakrętką z HDPE zabezpieczoną przed manipulowaniem.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie i brojlery

6. WSKAZANIA

Świnie: Leczenie i zapobieganie zakażeniom dróg oddechowych powodowanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* wrażliwe na trimetoprim i sulfametoksazol, w przypadku zdiagnozowania choroby w stadzie.

Brojlery: Leczenie i zapobieganie zakażeniom dróg oddechowych powodowanych przez *Escherichia coli* wrażliwe na trimetoprim i sulfametoksazol, w przypadku zdiagnozowania choroby w stadzie.

Oporność wobec sulfonamidów potencjonowanych może być zróżnicowana. Dlatego stosowanie produktu powinno być uzależnione od hodowli i badania wrażliwości mikroorganizmów z przypadków chorobowych w gospodarstwie lub niedawnymi doświadczeniami z danego gospodarstwa.

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Methoxasol-T jest przeznaczony do podawania drogą doustną w wodzie do picia:

Świnie: 25 mg/kg masy ciała, co odpowiada w przybliżeniu 1 litrowi leku na 500 l wody do picia , przez 3-4 dni.

Brojlery: 33 mg/kg masy ciała, co odpowiada w przybliżeniu 1 litrowi leku na 750 l wody do picia , przez 3-4 dni.

Aby uniknąć podawania zbyt małej dawki, należy z jak największą dokładnością ustalić masę ciała zwierzęcia, któremu będzie podawany lek. Ilość spożywanej wody z lekiem zależy od stanu klinicznego zwierząt. Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy odpowiednio korygować stężenie leku Methoxasol-T.

8. OKRES KARENCJI

Świnie: 5 dni

Brojlery: 6 dni

Nie stosować u kur niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować u zwierząt z poważnymi schorzeniami wątroby lub nerek, w przypadku skąpomoczu lub bezmoczu.

Nie używać u zwierząt z upośledzonym układem krwiotwórczym

W rzadkich przypadkach mogą występować reakcje nadwrażliwości.

U brojlerów należy regularnie kontrolować ilość wypijanej wody.

U poważnie chorych zwierząt może wystąpić pogorszenie apetytu i zmniejszenie spożycia wody. W razie potrzeby należy skorygować stężenie produktu leczniczego weterynaryjnego w wodzie, aby zapewnić przyjęcie zalecanej dawki. Jeśli jednak stężenie produktu będzie zbyt duże, ilość wypijanej wody z produktem leczniczym spadnie z uwagi na pogorszenie jej smaku. Dlatego należy monitorować ilość wypijanej wody, szczególnie u brojlerów.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Z uwagi na duże prawdopodobieństwo zmienności (czasowej, geograficznej) występowania oporności bakterii na trimetoprim/sulfametoksazol zalecane jest pobieranie próbek bakteriologicznych i badanie wrażliwości.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkty lecznicze weterynaryjne zwierzętom

W trakcie przygotowywania i podawania wody z produktem leczniczym należy unikać kontaktu skóry z produktem. Dlatego, podczas stosowania produktu, zaleca się używanie nieprzepuszczalnych rękawic, np. gumowych lub lateksowych. W wypadku uczulenia na trimetoprim lub sulfonamidy należy zachować szczególną ostrożność przy pracach z produktem i jego roztworem. W razie przedostania się produktu do oka należy przepłukać oko dużą ilością czystej wody, a w wypadku podrażnienia zwrócić się o pomoc medyczną. W razie przypadkowego połknięcia zwrócić się o pomoc lekarską. Ręce i zanieczyszczoną skórę należy umyć natychmiast po zakończeniu pracy z produktem.

Stosowanie w ciąży i laktacji

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

Interakcje

Nie stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

Przedawkowanie

2½-krotne przedawkowanie jest dobrze tolerowane przez świnie.

U kur nie jest możliwe ostre przedawkowanie, ponieważ ptaki niechętnie piją wodę z silnie stężonym lekiem (zbyt gorzki smak po przekroczeniu stężenia 2 litrów Methoxasol-T na 1000 litrów wody pitnej). Przedawkowanie u kur spowoduje znaczne ograniczenie spożycia wody i karmy oraz spowolnienie wzrostu.

10. DATA WAŻNOŚCI

Termin ważności:

11. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE MIEJSCA I SPOSOBU PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Nie zamrażać.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UNIESZKODLIWIANIA NIE ZUŻYTYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO MATERIAŁÓW ODPADOWYCH, JEŚLI WŁAŚCIWE

Leków nie należy usuwać ze ściekami ani z odpadami komunalnymi.
O sposoby usunięcia bezużytecznych leków zapytaj swojego lekarza weterynarii. Pozwolą one na lepszą ochronę środowiska.

13. NAPIS "STOSOWAĆ WYŁĄCZNIE U ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, jeśli dotyczy

Stosować wyłącznie u zwierząt. Wydawany na podstawie recepty.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

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

16. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17. NUMER SERII

Nr serii