

ANHANG I

**BEZEICHNUNG, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES ARZNEIMITTELS,
TIERARTEN, ARTEN DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN / ANTRAGSTELLER**

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis Häufigkeit und Art der Anwendung
Niederlande	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Niederlande	Methoxasol-T	Lösung zum Eingeben	Trimethoprim 20 mg/ml Sulfamethoxazol 100 mg/ml N-Methyl-2-pyrrolidon	Schweine: Bronchialinfektionen, verursacht durch <i>Pasteurella multocida</i> . Darminfektionen, verursacht durch <i>Escherichia coli</i> und <i>Salmonella spp.</i> Urogenitale Infektionen, verursacht durch <i>Escherichia coli</i> . Nichtlegende Hühner: Bronchialinfektionen, verursacht durch <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> und <i>Pasteurella spp.</i>	Oral, über das Trinkwasser Schweine: täglich 2,5-5 mg Trimethoprim und 12,5-25 mg Sulfamethoxazol pro kg Körpergewicht über 3-5 Tage Hühner: täglich 5-12 mg Trimethoprim und 25-58 mg Sulfamethoxazol pro kg Körpergewicht über 3-5 Tage

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis Häufigkeit und Art der Anwendung
Deutschland	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Niederlande	Methoxasol-T	wie bei den Niederlanden	wie bei den Niederlanden	Therapeutische Behandlung von Infektionen, die durch Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindliche Bakterien verursacht werden. Schweine: <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> Masthähnchen: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>E. coli</i> .	Oral, über das Trinkwasser Methoxasol-T ist täglich mit dem Trinkwasser über einen Zeitraum von 3-4 Tagen zu verabreichen Schweine: täglich 20,8 mg Sulfamethoxazol + 4,2 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht über 3-4 Tage. Masthähnchen: täglich 27,5 mg Sulfamethoxazol + 5,5 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht über 3-4 Tage.
Österreich	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Niederlande	Methoxasol – Lösung für Schweine und Hühner	wie bei den Niederlanden	wie bei den Niederlanden	Zur Behandlung von Atemwegs-, urogenitalen, gastrointestinalen und Hautinfektionen bei Schweinen und Geflügel (Masthähnchen), die durch Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindliche Erreger verursacht werden.	wie bei Deutschland

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis Häufigkeit und Art der Anwendung
Polen	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Niederlande	Methoxasol	wie bei den Niederlanden	wie bei den Niederlanden	Zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Organismen, die empfindlich auf eine Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol reagieren. Schweine: Atemwegsinfektionen, verursacht durch <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> . Infektionen des Verdauungssystems, verursacht durch <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> Harnwegsinfektionen, verursacht durch <i>Escherichia coli</i> . Hühner: Atemwegsinfektionen, verursacht durch <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> . Infektionen des Verdauungssystems, verursacht durch <i>Salmonella spp.</i> Polyarthrit, verursacht durch empfindliche <i>Escherichia coli</i> .	Oral, über das Trinkwasser Schweine: 24 mg pro kg Körpergewicht, entspricht 1 Liter des Arzneimittels auf 500 Liter Trinkwasser über 3-4 Tage Hühner: 33 mg pro kg Körpergewicht, entspricht 1 Liter des Arzneimittels auf 750 Liter Trinkwasser über 3-4 Tage

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung des Arzneimittels	Darreichungsform	Stärke	Anwendungsgebiet	Empfohlene Dosis Häufigkeit und Art der Anwendung
Ungarn und Litauen	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Niederlande	Methoxasol	wie bei den Niederlanden	wie bei den Niederlanden	Zur Behandlung von Infektionserkrankungen der Atemwege bei Schweinen und nichtlegenden Hühnern, die durch Sulfamethoxazol- und Trimethoprim-empfindliche Bakterien (z. B. <i>A. pleuropneumoniae</i> bei Schweinen und <i>E. coli</i> bei Hühnern) verursacht werden, sowie zur vorbeugenden Behandlung.	Oral, über das Trinkwasser Schweine: täglich 24 mg des arzneilich wirksamen Bestandteils pro Kilogramm Körpergewicht oder 200 ml des Arzneimittels pro 1 000 kg Körpergewicht. Geflügel: täglich 33 mg des arzneilich wirksamen Bestandteils pro Kilogramm Körpergewicht oder 275 ml des Arzneimittels pro 1 000 kg Körpergewicht.

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einleitung und Hintergrund

Methoxasol-T wurde 1999 durch ein nationales Verfahren in den Niederlanden zugelassen, doch 2001 wurde in Deutschland eine Genehmigung für das Inverkehrbringen verweigert. Deutschland war der Ansicht, dass die vom Antragsteller angegebene Wirksamkeit von Methoxasol-T nicht hinreichend begründet sei und daher ein potenzielles ernstzunehmendes Risiko für die Zieltiere bestehe. Methoxasol-T ist auch in Österreich, Polen, Ungarn und Litauen zugelassen, und diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden in den Geltungsbereich des Verfahrens einbezogen. Außer in Deutschland wurde die Genehmigung für das Inverkehrbringen in keinem anderen Mitgliedstaat verweigert.

2. Diskussion

1.1. Fragen an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

1. Vorlage des Dossiers, das zur Beantragung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem oben genannten Mitgliedstaat (einschließlich Deutschlands) und, falls zutreffend, in jedem anderen Mitgliedstaat oder Staat des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) eingereicht wurde:
 - a. Teil I Zusammenfassung des Dossiers, einschließlich der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, den Sachverständigenberichten und der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung des Arzneimittels;
 - b. Teil IV Präklinische und klinische Daten.
So viele Unterlagen wie möglich und zumindest die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels sollten auf Englisch vorgelegt werden.
2. Vorlage von Informationen über Ergänzungen, Streichungen oder Änderungen der in Punkt 1 angeforderten Daten nach dem Erstantrag.
3. Ausführliche Darlegung von Unterschieden zwischen den Dossiers hinsichtlich der in Punkt 1 und 2 angeforderten Informationen.
4. Begründung der Konformität des Dossiers, wie es in jedem Mitgliedstaat bzw. EWR-Staat existiert, bezüglich der Anforderungen in Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG, einschließlich Änderungen.
5. Berücksichtigung insbesondere der Fragen, die im Anhang der Mitteilung über die Einleitung des Befassungsverfahrens aus Deutschland als Begründung für die Verweigerung einer Zulassung aufgeführt werden.
6. Begründung der Anwendung des Arzneimittels und der Angemessenheit der empfohlenen Dosis für jede der beanspruchten Indikationen bei Schweinen, mit Ausnahme der Behandlung und Prävention von Atemwegserkrankungen der Schweine durch Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindliche *A. pleuropneumoniae* mit Felddaten.
7. Begründen der Anwendung des Arzneimittels und der Angemessenheit der empfohlenen Dosis für jede der beanspruchten Indikationen bei Geflügel mit Felddaten. Es ist eine Stellungnahme zur derzeitigen Anwendung des Arzneimittels bei Geflügel und insbesondere zu der unter Feldbedingungen verwendeten bzw. von Tierärzten verordneten Dosis erforderlich.
8. Vorschlag und Begründung einer geeigneten Haltbarkeitsdauer für das Arzneimittel einschließlich einer Haltbarkeit während des Gebrauchs, soweit relevant, mit Daten.
9. Vorschlag und Begründung eines harmonisierten Textes für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, einschließlich Dosierung sowie Dauer und Art der Anwendung sowie Wartezeiten für Schweine und Geflügel.

1.2. Unterschiede zwischen Dossiers

Das in den Niederlanden eingereichte Dossier war lediglich bibliografisch. Das in Deutschland eingereichte Dossier mit den Antworten auf die Fragenliste und das in Polen, Ungarn und Litauen eingereichte Dossier war nahezu identisch, enthielt jedoch zusätzliche experimentelle klinische Studien. Österreich erhielt ein ähnliches Dossier wie das in Deutschland eingereichte Originaldossier.

Es ist festzustellen, dass die Dossiers, auf deren Grundlage die Mitgliedstaaten ihre Entscheidungen trafen, weitgehend ähnlich, jedoch nicht identisch waren. Das eigentliche Arzneimittel, das für den Verkauf in den verschiedenen Märkten hergestellt wird, scheint identisch zu sein.

1.3. Wirksamkeit bei Schweinen

Der CVMP bewertete eine Pilotstudie, eine experimentelle Hauptstudie, 2 Feldstudien sowie weitere vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichte Daten zur Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Verträglichkeit.

Der CVMP erkennt an, dass eine beanspruchte Wirksamkeit in einer Dosis von 25 mg/kg für 4 Tage zur Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Schweinen nachgewiesen wurde.

Der CVMP stimmt darin überein, dass für die Behandlung gegen Atemwegserkrankungen bei Schweinen keine zusätzlichen Feldstudien durchgeführt werden müssen, um die Wirksamkeit gegen andere Mikroorganismen mit ähnlichen MHK-Werten wie *A. pleuropneumonia* nachzuweisen. Für die Anwendung des Arzneimittels ist jedoch die Bestätigung des Vorliegens einer bestimmten Infektion sowie die Bestätigung einer bakteriologischen Heilung erforderlich.

In Bezug auf die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in den Niederlanden, in Österreich und Polen, die urogenitale, gastrointestinale und Hautinfektionen als Anwendungsgebiete für Methoxasol-T enthalten, gelangt der CVMP zu dem Schluss, dass keine Daten vorgelegt wurden, die diese Indikationen belegen.

Auf der Grundlage zusätzlicher MHK-Daten aus verschiedenen Veröffentlichungen (einschließlich zweier Arbeiten aus dem Jahr 2004 über die Empfindlichkeit verschiedener Isolate aus Atemwegsproben von Schweinen aus Dänemark) und der Resistenzüberwachung durch das BVL in Deutschland im Jahr 2006 kann der CVMP die vorgeschlagene Änderung der Indikation billigen:

Schweine: Behandlung und Prävention von Atemwegsinfektionen durch Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindliche *Actinobacillus pleuropneumoniae*, wenn die Erkrankung im Bestand diagnostiziert wurde. Die Resistenz gegen potenzierte Sulfonamide kann variieren. Daher sollte die Anwendung des Arzneimittels auf der Basis von Kulturen und der Empfindlichkeit von Mikroorganismen aus erkrankten Fällen im landwirtschaftlichen Betrieb oder aus jüngsten Erfahrungen im betreffenden Betrieb erfolgen.

1.4. Wirksamkeit bei Masthähnchen

Der CVMP bewertete eine experimentelle Studie zur klinischen Wirksamkeit von Methoxasol-T zur Behandlung einer durch *E.coli* verursachten Atemwegsinfektion bei Hühnern sowie bibliografische und Pharmakovigilanzdaten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden.

In Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Zieltierart Geflügel gelangt der CVMP zu dem Schluss, dass:

- trotz der Tatsache, dass keine definitive klinische Feldstudie mit der empfohlenen Dosierung des Arzneimittels vorgelegt wurde, das Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Berücksichtigung der präklinischen Studien, des künstlichen Infektionsmodells, der Anwendungsgeschichte und der anderen vorgelegten einschlägigen Daten, der in der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nunmehr dargelegten Risikomanagementschritte sowie in Anbetracht der Tatsache, dass die Anwendungsgebiete eingeschränkt sind, positiv ist;
- die Verfügbarkeit eines zugelassenen Tierarzneimittels, das andere Wirkstoffe als Fluorchinolone enthält, als ein indirekter Vorteil betrachtet werden könnte, der nicht unmittelbar für den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens relevant ist (da die Wirksamkeit für jedes Arzneimittel unabhängig nachgewiesen werden muss);
- die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen die Anwendung bei Legehühnern ausschließen und die Anwendung des

Arzneimittels auf der Basis der Kultur und der Empfindlichkeitsprüfung von Mikroorganismen aus befallenen landwirtschaftlichen Betrieben einschränken.

Der CVMP kann die vorgeschlagene Änderung der Indikation billigen:

Masthähnchen: Behandlung und Prävention von Atemwegsinfektionen durch Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindliche *Escherichia coli*, wenn die Erkrankung in der Herde diagnostiziert wurde.

Die Resistenz gegen potenzierte Sulfonamide kann variieren. Daher sollte die Anwendung des Arzneimittels auf der Basis von Kulturen und der Empfindlichkeit von Mikroorganismen aus erkrankten Fällen im landwirtschaftlichen Betrieb oder aus jüngsten Erfahrungen im betreffenden Betrieb erfolgen.

1.5. Dauer der Haltbarkeit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte 3 Studien zur Dauer der Haltbarkeit und der Haltbarkeit während des Gebrauchs vor. Auf der Grundlage dieser Studien wird eine Haltbarkeit von 36 Monaten für Methoxazol-T angegeben. Da keine Gefrierstudien durchgeführt wurden, muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels den folgenden Hinweis enthalten: Nicht einfrieren.

Die Ergebnisse der Gebrauchsstabilitätsprüfung des Arzneimittels nach 15-monatiger Lagerung bei 25°C/60% RF und einer Gebrauchsdauer von 12 Monaten nach dem Öffnen zeigten eine akzeptable Stabilität.

Schließlich wird eine Haltbarkeit während des Gebrauchs von 24 Stunden für konzentrierte und therapeutische Lösungen des Arzneimittels Methoxazol-T nachgewiesen.

1.6. Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug eine neue harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vor.

Sofern die Indikationen sowohl bei Schweinen als auch bei Masthähnchen auf Atemwegsinfektionen beschränkt bleiben, kann der CVMP diesen Anspruch billigen.

Der CVMP billigt auch die Dosen, da diese mit den in den experimentellen Studien und den Feldstudien verwendeten Dosen übereinstimmen.

Die Wartezeit für Methoxazol-T war in den verschiedenen EU-Ländern unterschiedlich und lag bei 3 bis 5 Tagen für Schweine und 6 bis 10 Tagen für nichtlegende Hühner. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug eine Wartezeit von 5 Tagen bei Schweinen und 6 Tagen bei Masthähnchen vor. Aufgrund einer Rückstandsstudie bei Schweinen wurde eine Wartezeit von 3 Tagen empfohlen. Es wurde kein statistischer Ansatz verfolgt, weil sowohl die TMP- als auch die SMX-Konzentrationen in Muskeln, Leber, Niere und Fett + Haut zum ersten Probenahmezeitpunkt 2 Tage nach Absetzen der Verabreichung von Methoxazol-T unter der Quantifizierungsgrenze lagen. Daher dürften 5 Tage für Schweine annehmbar sein.

In einer alten Studie an Masthähnchen mit einer Dosis von 38,5 mg/kg KG zeigte die Depletion in Haut und Plasma, dass die Rückstände nach 4 Tagen unter dem MRL-Wert lagen. Eine Rückstandsdepletionsstudie bei Masthähnchen wurde nach Anwendung von Methoxazol-T in einer Dosis von 70 mg/kg/Tag für 5 Tage durchgeführt. Die Rückstände wurden rasch abgereichert. Die Daten zeigen, dass die Haut ein Markergewebe und Sulfamethoxazol der Markerrückstand war. Innerhalb von 2 Tagen nach der Behandlung lagen die Rückstandskonzentrationen von Trimethoprim und Sulfamethoxazol in allen verzehrbaren Geweben mit Ausnahme der Haut unter dem MRL-Wert. Es wurde eine GLP-Studie zur Pharmakokinetik nach Wassermedikation von 35 mg TMP/SMX pro kg/Tag durchgeführt. Die Plasmaelimination sowohl von TMP als auch von Sulfamethoxazol bei

Masthähnchen erfolgt schneller als bei Schweinen (TMP $t_{1/2}$: <1 h bei Masthähnchen vs. 2,5 h bei Schweinen; SMX $t_{1/2}$: 1,7 h bei Masthähnchen vs. 2,3 h bei Schweinen). Da keine der Verbindungen eine hohe Gewebeakkumulation zeigt, ist zu erwarten, dass die Depletion in Masthähnchengeweben genauso schnell wie bei Schweinen erfolgt. Infolgedessen ist die vorgeschlagene Wartezeit von 6 Tagen bei Masthähnchen unbedenklich.

Der CVMP empfiehlt die folgenden Änderungen der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

4.3 Gegenanzeigen

Dieser Abschnitt ist genau genommen für Gegenanzeigen betreffend die Sicherheit der behandelten Tiere bestimmt. Im SPC-Leitfaden wird festgestellt: "Situations, which arise from a set of circumstances where the veterinary medicinal products must not be used for target animal safety reasons, i.e. absolute contraindications, are the subject of this section." (Situationen, die sich aus Umständen ergeben, in denen die Tierarzneimittel aus Gründen der Zieltiersicherheit nicht angewendet werden dürfen, d. h. absolute Gegenanzeigen, sind Gegenstand dieses Abschnitts.) Die Gegenanzeige für Legehühner sollte gestrichen werden.

4.11 Wartezeit

Der Satz "Darf nicht bei Legehühnern angewendet werden..." sollte in Übereinstimmung mit dem SPC-Leitfaden geändert werden in "Nicht für die Anwendung bei Legehühnern zugelassen...".

5.1: MHK-Daten streichen

5.2: Die Proteinbindung von TMP und SMX ist nicht hoch (TMP 50, SMX 60), doch der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist insgesamt akzeptabel.

3. Schlussfolgerung

Nach Prüfung der Begründung für das Befassungsverfahren und der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Antworten gelangt der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels für die Anwendung sowohl bei Schweinen als auch bei Masthähnchen vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Produktinformation positiv ist.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS UND PRIMÄRVERPACKUNG

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Methoxazol-T Lösung zum Eingeben für Schweine und Hühner
Trimethoprim und Sulfamethoxazol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Je ml Lösung	Trimethoprim	20,0 mg
	Sulfamethoxazol	100,0 mg

Sonstige Bestandteile:

N-Methylpyrrolidon

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Eingeben
Klar und gelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Schwein und Huhn (Broiler).

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Schweine: Behandlung und Prävention von Atemwegsinfektionen, die durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, einen Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindlichen Erreger, hervorgerufen werden, wenn die Erkrankung im Bestand diagnostiziert wurde.

Hühner: Behandlung und Prävention von Atemwegsinfektionen, die durch *Escherichia coli*, einen Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindlichen Erreger, hervorgerufen werden, wenn die Erkrankung im Bestand diagnostiziert wurde.

Die Resistenz gegen potenzierte Sulfonamide kann variieren. Deshalb sollte das Arzneimittel nur unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der Erreger, die von erkrankten Tieren im Betrieb isoliert und kultiviert wurden, oder vorangegangener Erfahrungen aus diesem Betrieb angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Tieren mit einer schweren Leber- oder Nierenerkrankung, Oligurie oder Anurie.
Nicht anwenden bei Tieren mit einem geschädigten hämatopoetischen System.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Bei Broilern sollte die Trinkwasseraufnahme regelmäßig kontrolliert werden.
Schwer erkrankte Tiere können einen verminderten Appetit und Wasserkonsum aufweisen. Falls erforderlich, ist die Konzentration des Tierarzneimittels im Trinkwasser entsprechend anzupassen, um die Aufnahme der empfohlenen Dosis zu gewährleisten. Wird die Konzentration des Arzneimittels

jedoch zu stark erhöht, geht die Aufnahme des medikierten Wassers aus Geschmacksgründen zurück. Die Wasseraufnahme ist daher - insbesondere bei Broilern - zu überwachen.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Wegen der anzunehmenden (zeitlich, geografisch) unterschiedlichen Resistenzsituation gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol wird die Durchführung von bakteriologischen Probenahmen und Empfindlichkeitstests empfohlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Bei der Zubereitung und Verabreichung des medikierten Trinkwassers ist jeglicher Hautkontakt mit dem Arzneimittel zu vermeiden. Während der Handhabung des Tierarzneimittels sollten undurchlässige Handschuhe (z.B. aus Gummi oder Latex) getragen werden. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Trimethoprim oder Sulfonamiden sollten bei der Handhabung dieses Arzneimittels oder der medikierten Lösung besonders vorsichtig sein. Bei Augenkontakt die Augen mit reichlich klarem Wasser spülen; falls eine Reizung auftreten sollte, einen Arzt zu Rate ziehen. Im Falle einer versehentlichen Einnahme unverzüglich einen Arzt zu Rate zu ziehen. Nach Gebrauch des Arzneimittels unverzüglich Hände und kontaminierte Haut waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Bei Hühnern kann gelegentlich eine verringerte Wasseraufnahme auftreten. In seltenen Fällen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

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

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Nicht gleichzeitig zusammen mit anderen Tierarzneimitteln anwenden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Methoxazol-T wird über das Trinkwasser verabreicht.

Schweine: 25 mg pro kg Körpergewicht, entsprechend etwa 1 Liter des Arzneimittels in 500 l Trinkwasser, über einen Zeitraum von 3-4 Tagen.

Broiler: 33 mg pro kg Körpergewicht, entsprechend etwa 1 Liter des Arzneimittels in 750 l Trinkwasser, über einen Zeitraum von 3-4 Tagen.

Um eine genaue Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht möglichst genau bestimmt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Die Aufnahme des medikierten Trinkwassers ist abhängig vom klinischen Zustand der Tiere. Um eine korrekte Dosierung zu erreichen, ist die Methoxazol-T-Konzentration entsprechend anzupassen.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Eine 2,5-fache Überdosierung wird von Schweinen gut vertragen.

Bei Hühnern ist eine akute Überdosierung unwahrscheinlich, da die Vögel hoch konzentriertes mediziertes Trinkwasser nur widerwillig trinken (bei mehr als 2 l Methoxazol-T je 1000 Liter Trinkwasser ist der Geschmack zu bitter). Eine chronische Überdosierung bei Hühnern hat eine stark reduzierte Wasser- und Futteraufnahme sowie ein reduziertes Wachstum zur Folge.

4.11 Wartezeit(en)

Schwein: essbare Gewebe 5 Tage

Huhn: essbare Gewebe 6 Tage

Nicht zur Anwendung bei Hühnern, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Trimethoprim, ein Diaminopyrimidin, ist ein synthetischer Folsäureantagonist. Sulfamethoxazol ist ein zur Sulfonamid-Gruppe gehörendes Breitspektrumantibiotikum.

ATCvet-Code (der Kombination): QJ01E W

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

In vitro wirkt Trimethoprim generell bakteriostatisch und weist ein breites Wirkungsspektrum sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Bakterien auf. Wenn Trimethoprim mit Sulfamethoxazol kombiniert wird, tritt ein synergistischer und bakterizider Effekt ein, der sich aus der sequenziellen Hemmung der Synthese von Tetrahydrofolsäure ergibt. Tetrahydrofolsäure ist ein wichtiger metabolischer Cofaktor in der bakteriellen Purin- und somit auch DNA-Synthese.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Beide Wirkstoffe werden nach oraler Verabreichung schnell im Darm resorbiert. Der C_{\max} -Wert von Sulfamethoxazol liegt bei Schweinen bei etwa 6,2 µg/ml. Der C_{\max} -Wert von Trimethoprim beträgt 0,29 µg/ml. Der C_{\max} -Wert von Sulfamethoxazol bei Hühnern beträgt ungefähr 9,0 µg/ml, und der von Trimethoprim 0,12 µg/ml.

Hohe Trimethoprim-Konzentrationen werden in Niere, Leber und Lunge festgestellt. Mit Ausnahme der Nieren sind die Sulfamethoxazol-Konzentrationen im Gewebe signifikant niedriger als im Plasma. Die Proteinbindung von TMP und SMX ist nicht besonders hoch.

Das Arzneimittel wird vorwiegend (sowohl aktiv als auch passiv) über die Nieren ausgeschieden; die Elimination erfolgt jedoch auch über die Fäzes. Sowohl bei Hühnern als auch bei Schweinen erfolgt die Ausscheidung relativ schnell. Die Plasma-Halbwertszeit von Trimethoprim bei Hühnern beträgt maximal 1 Stunde; die von Sulfamethoxazol etwa 1,5 Stunden. Bei Schweinen liegt die Halbwertszeit für beide Substanzen bei etwa 2,5 Stunden. Innerhalb von 48 Stunden nach der letzten Anwendung sind Trimethoprim, Sulfamethoxazol und deren Metaboliten in Urin und Fäzes nicht mehr nachweisbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser
N-Methylpyrrolidon

6.2 Inkompatibilitäten

Löslichkeit und Stabilität von Methoxazol-T in Trinkwasser sind pH-abhängig.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 12 Monate
Haltbarkeit nach Auflösung oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: 24 Stunden

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

HDPE-Flasche à 1000 ml / HDPE-Kanister à 5000 ml.
Die 1000-ml-Flasche ist mit einem entnahmesicheren LDPE-Schraubverschluss versehen.
Der 5000-ml-Kanister ist mit einem entnahmesicheren HDPE-Schraubverschluss versehen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

Eurovet Animal Health B.V.
Handelsweg 25
P.O.Box 179
NL- 5530 AD Bladel
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

08/2007

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

PRIMÄRVERPACKUNG

ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Methoxasol-T, Lösung zum Eingeben für Schweine und Hühner
Trimethoprim und Sulfamethoxazol

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Wirkstoffe:

Je ml Lösung	Trimethoprim	20,0 mg
	Sulfamethoxazol	100,0 mg

Sonstige Bestandteile:

N-Methylpyrrolidon

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Eingeben

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

HDPE-Flasche à 1000 ml / HDPE-Kanister à 5000 ml.

Die 1000-ml-Flasche ist mit einem entnahmesicheren LDPE-Schraubverschluss versehen.

Der 5000-ml-Kanister ist mit einem entnahmesicheren HDPE-Schraubverschluss versehen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

5. ZIELTIERART(EN)

Schwein und Huhn

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Schweine: Behandlung und Prävention von Atemwegsinfektionen, die durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, einen Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindlichen Erreger, hervorgerufen werden, wenn die Erkrankung im Bestand diagnostiziert wurde.

Hühner: Behandlung und Prävention von Atemwegsinfektionen, die durch *Escherichia coli*, einen Trimethoprim- und Sulfamethoxazol-empfindlichen Erreger, hervorgerufen werden, wenn die Erkrankung im Bestand diagnostiziert wurde.

Die Resistenz gegen potenzierte Sulfonamide kann variieren. Deshalb sollte das Arzneimittel nur unter Berücksichtigung einer Empfindlichkeitsprüfung der Erreger, die von erkrankten Tieren im Betrieb isoliert und kultiviert wurden, oder vorangegangener Erfahrungen aus diesem Betrieb angewendet werden.

7. ART DER ANWENDUNG

Methoxasol-T wird oral über das Trinkwasser verabreicht.

Schweine: 25 mg pro kg Körpergewicht, entsprechend etwa 1 Liter des Arzneimittels in 500 l Trinkwasser, über einen Zeitraum von 3-4 Tagen.

Broiler: 33 mg pro kg Körpergewicht, entsprechend etwa 1 Liter des Arzneimittels in 750 l Trinkwasser, über einen Zeitraum von 3-4 Tagen.

Um eine genaue Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht möglichst genau bestimmt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Die Aufnahme des medikierten Trinkwassers ist abhängig vom klinischen Zustand der Tiere. Um eine korrekte Dosierung zu erreichen, ist die Methoxasol-T-Konzentration entsprechend anzupassen.

8. WARTEZEIT

Schwein: essbare Gewebe 5 Tage

Huhn: essbare Gewebe 6 Tage

Nicht zur Anwendung bei Hühnern, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Nicht anwenden bei Tieren mit einer schweren Leber- oder Nierenerkrankung, Oligurie oder Anurie. Nicht anwenden bei Tieren mit einem geschädigten hämatopoetischen System.

In seltenen Fällen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Bei Broilern sollte die Trinkwasseraufnahme regelmäßig kontrolliert werden.

Schwer erkrankte Tiere können einen verminderten Appetit und Wasserkonsum aufweisen. Falls erforderlich, ist die Konzentration des Tierarzneimittels im Trinkwasser entsprechend anzupassen, um die Aufnahme der empfohlenen Dosis zu gewährleisten. Wird die Konzentration des Arzneimittels jedoch zu stark erhöht, geht die Aufnahme des medikierten Wassers aus Geschmacksgründen zurück. Die Wasseraufnahme ist daher - insbesondere bei Broilern - zu überwachen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Wegen der anzunehmenden (zeitlich, geografisch) unterschiedlichen Resistenzsituation gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol wird die Durchführung von bakteriologischen Probenahmen und Empfindlichkeitstests empfohlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Bei der Zubereitung und Verabreichung des medikierten Trinkwassers ist jeder Hautkontakt mit dem Arzneimittel zu vermeiden. Während der Handhabung des Tierarzneimittels sollten undurchlässige Handschuhe (z.B. aus Gummi oder Latex) getragen werden. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Trimethoprim oder Sulfonamiden sollten bei der Handhabung dieses Arzneimittels oder der medikierten Lösung besonders vorsichtig sein. Bei Augenkontakt die Augen mit reichlich klarem Wasser spülen; falls eine Reizung auftreten sollte, einen Arzt zu Rate ziehen. Im Falle einer versehentlichen Einnahme unverzüglich einen Arzt zu Rate zu ziehen. Nach Gebrauch des Arzneimittels unverzüglich Hände und kontaminierte Haut waschen.

Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

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

Wechselwirkungen

Nicht gleichzeitig zusammen mit anderen Tierarzneimitteln anwenden.

Überdosierung

Eine 2,5-fache Überdosierung wird von Schweinen gut vertragen.

Bei Hühnern ist eine akute Überdosierung unwahrscheinlich, da die Vögel hoch konzentriertes mediziertes Trinkwasser nur widerwillig trinken (bei mehr als 2 l Methoxasol-T-T je 1000 Liter Trinkwasser ist der Geschmack zu bitter). Eine chronische Überdosierung bei Hühnern hat eine stark reduzierte Wasser- und Futteraufnahme sowie ein reduziertes Wachstum zur Folge.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis/ EXP

Nach dem Anbrechen verwendbar bis

Haltbarkeit des medizierten Trinkwassers: 24 Stunden

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht einfrieren.

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

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

Fragen Sie Ihren Tierarzt, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

13. VERMERK " FÜR TIERE" SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern erforderlich

Für Tiere. Verschreibungspflichtig..

14. KINDERWARNHINWEIS "AUSSER REICH- UND SICHTWEITE VON KINDERN AUFBEWAHREN"

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Eurovet Animal Health B.V.

Handelsweg 25, P.O.Box 179, NL- 5530 AD Bladel, Niederlande

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}