

LIITE I

**LÄÄKEVALMISTEEN NIMI, LÄÄKEMUOTO JA VAHVUUS, ELÄINLAJI, ANTOREITIT
JA MYYNTILUVAN HALTIJA/HAKIJA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan hakija tai haltija	Tuotteen kaupan nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Käyttöaihe	Suosittelava annos Antoväli ja -reitti
Alankomaat	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	Methoxasol-T	Oraaliliuos	Trimetopriimi 20 mg/ml Sulfametoksatsoli 100 mg/ml N-metyyli-2-pyrrolidoni	Siat: <i>Pasteurella multocida</i> n aiheuttamat keuhkoputken infektiot. <i>Escherichia coli</i> n ja <i>Salmonella spp:n</i> aiheuttamat suoli-infektiot. <i>Escherichia coli</i> n aiheuttamat urogenitaaliset infektiot. Kanat, jotka eivät muni: <i>Escherichia coli</i> n, <i>Salmonella spp:n</i> ja <i>Pasteurella spp:n</i> aiheuttamat keuhkoputken infektiot.	Suun kautta, juomavedessä Siat: 2,5 - 5 mg trimetopriimia ja 12,5 - 25 mg sulfametoksatsolia painokiloa kohti päivässä 3 - 5 päivän ajan Kanat: 5 - 12 mg trimetopriimia ja 25 - 58 mg sulfametoksatsolia painokiloa kohti päivässä 3 - 5 päivän ajan
Saksa	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	Methoxasol-T	Kuten Alankomaissa	Kuten Alankomaissa	Trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoito. Siat: <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> Broilerit: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>E. coli</i> .	Suun kautta, juomavedessä Methoxasol-T annetaan päivittäin juomavedessä 3 - 4 päivän ajan: Siat: 20,8 mg sulfametoksatsolia + 4,2 mg trimetopriimia painokiloa kohden päivässä 3 - 4 päivän ajan. Broilerit: 27,5 mg sulfametoksatsolia + 5,5 mg trimetopriimia painokiloa kohden päivässä 3 - 4 päivän ajan.

Jäsenvaltio	Myyntiluvan hakija tai haltija	Tuotteen kauppanimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Käyttöaihe	Suosittelava annos Antoväli ja -reitti
Itävalta	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	Methoxasol – Lösung für Schweine und Hühner	Kuten Alankomaissa	Kuten Alankomaissa	Trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkkien patogeenien aiheuttamien hengitystieinfektioiden, urogenitaalisten infektioiden, gastrointestinaalisten infektioiden ja ihoinfektioiden hoitoon sioilla ja siipikarjalla (broilereilla).	Kuten Saksassa
Puola	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	Methoxasol	Kuten Alankomaissa	Kuten Alankomaissa	Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmälle herkkien organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Siat: <i>Pasteurella multocidan</i> ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniaen</i> aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoitoon. <i>Escherichia colin</i> ja <i>Salmonella spp:n</i> aiheuttamien ruuansulatuselimistön infektioiden hoitoon. <i>Escherichia colin</i> aiheuttamien virtsatieinfektioiden hoitoon. Kanat: <i>Escherichia colin</i> , <i>Salmonella spp:n</i> ja <i>Pasteurella multocidan</i> aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoitoon. <i>Salmonella spp:n</i> aiheuttamien ruuansulatuselimistön infektioiden hoitoon. Herkkien <i>Escherichia coli</i> -bakteerien aiheuttaman moniniveltulehduksen hoitoon.	Suun kautta, juomavedessä Siat: 24 mg painokiloa kohti, mitä vastaa 1 litra lääkettä 500 litrassa juomavettä, 3 - 4 päivän ajan Kanat: 33 mg painokiloa kohti, mitä vastaa 1 litra lääkettä 750 litrassa juomavettä, 3 - 4 päivän ajan

Jäsenvaltio	Myyntiluvan hakija tai haltija	Tuotteen kaupp nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Käyttöaihe	Suosittelava annos Antoväli ja -reitti
Unkari ja Liettua	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	Methoxasol	Kuten Alankomaissa	Kuten Alankomaissa	Sulfametoksatsolille ja trimetopriimille herkkien bakteerien aiheuttamien hengitystieinfektioiden (esim. sioilla <i>A. pleuropneumoniae</i> ja kanoilla <i>E. coli</i>) hoitoon ja ehkäisyyn sioilla ja muilla kuin munivilla kanoilla.	Suun kautta, juomavedessä Siat: 24 mg vaikuttavien aineiden yhdistelmää painokiloa kohti eli 200 ml lääkettä 1000 painokiloa kohti päivässä. Siipikarja: 33 mg vaikuttavien aineiden yhdistelmää painokiloa kohti eli 275 ml lääkettä 1000 painokiloa kohti päivässä.

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

1. Johdanto ja taustatietoa

Methoxasol-T hyväksyttiin Alankomaissa vuonna 1999 kansallisen menettelyn kautta, mutta myyntilupa hylättiin Saksassa vuonna 2001. Saksa katsoi, ettei hakijan ehdotuksen mukaista Methoxasol-T:n tehoa ollut perusteltu riittävästi, minkä vuoksi kohde-eläimille voi aiheutua vakava vaara. Methoxasol-T on hyväksytty myös Itävallassa, Puolassa, Unkarissa ja Liettuassa. Näin ollen myös nämä myyntiluvat kuuluvat tämän menettelyn piiriin. Mikään muu jäsenvaltio Saksan ohella ei ole ilmoittanut myyntiluvan hylkäämisestä.

2. Keskustelu

1.1. Myyntiluvan haltijalle esitetyt kysymykset

1. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan myyntilupahakemuksen yhteydessä toimitettu aineisto kaikille edellä mainituille jäsenvaltioille (myös Saksalle) ja tarvittaessa muille jäsenvaltioille tai Euroopan talousalueeseen (ETA) kuuluville maille:
 - a. osa I, aineiston yhteenvedo, valmisteyhteenvedo, asiantuntijalausunnat sekä tiedot valmisteen määrällisestä ja laadullisesta koostumuksesta
 - b. osa IV, prekliiniset ja kliiniset tiedot.Mahdollisimman monta asiakirjaa (vähintään valmisteyhteenvedo) on toimitettava englanninkielisenä.
2. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan tiedot kohdassa 1 mainittuihin tietoihin alkuperäisen hakemuksen jälkeen tehdyistä lisäyksistä, poistoista tai muutoksista.
3. Myyntiluvan hakijaa pyydettiin erittelemään aineistojen välillä kohdissa 1 ja 2 pyydytyissä tiedoissa esiintyvät erot.
4. Myyntiluvan hakijaa pyydettiin perustelevaan aineiston vaatimustenmukaisuus sellaisena kuin se on kussakin jäsenvaltiossa tai ETA-maassa suhteessa muutetun direktiivin 2001/82/EY liitteen I vaatimuksiin.
5. Myyntiluvan haltijan tulee ottaa erityisesti huomioon kysymykset, joihin viitataan Saksan toimittaman lausuntopyyntöilmoituksen liitteessä myyntiluvan hylkäämisen perusteina.
6. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin perustelevaan kenttäkokeista saaduista tiedoista valmisteen käyttö sekä annossuosituksen riittävyys jokaisessa ehdotetussa käyttöaiheessa sioilla, lukuun ottamatta trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkkään *A. pleuropneumoniae* -bakteeriin liittyvän sian hengitystiesairauden hoitoa ja ennaltaehkäisyä.
7. Myyntiluvan hakijaa pyydettiin perustelevaan kenttäkokeista saaduista tiedoista valmisteen käyttö ja annossuosituksen riittävyys jokaisessa ilmoitetussa käyttöaiheessa siipikarjalle. Valmisteen nykyisestä käytöstä siipikarjalla ja erityisesti kenttäolosuhteissa käytetystä tai eläinlääkäreiden määräämästä annoksesta tarvitaan selvitystä.
8. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin ehdottamaan ja perustelevaan tiedoin valmistelle sopivaa kestoaikaa, mukaan lukien kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen tarvittaessa.
9. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin ehdottamaan ja perustelevaan yhtenäistettyä valmisteyhteenvedon tekstiä, mukaan luettuina annostus ja antotapa sekä varoajat sikojen ja siipikarjan osalta.

1.2. Aineistojen väliset erot

Alankomaille toimitettu aineisto koostui vain bibliografisista tiedoista. Saksalle lähetetty aineisto sisälsi kysymysluetteloon annetut vastaukset, ja Puolalle, Unkarille ja Liettualle lähetetyt aineistot olivat lähes samanlaiset, mutta ne sisälsivät lisäksi tietoja kokeellisista kliinisistä tutkimuksista. Itävalta sai Saksaan lähetettyä alkuperäistä aineistoa vastaavan aineiston.

Aineistot, joiden perusteella jäsenvaltiot tekivät päätöksensä, olivat siis suurelta osin samankaltaiset, mutta eivät identtiset. Myyntiin valmistettu valmiste vaikuttaa olevan identtinen eri markkinoilla.

1.3. Teho sioilla

CVMP on arvioinut pilottitutkimuksen, kokeellisen päätutkimuksen, kaksi kenttäkoeraporttia sekä muita myyntiluvan haltijan toimittamia tehoa, farmakokinetiikkaa ja siedettävyyttä koskevia tietoja.

CVMP hyväksyy ilmoituksen, että 25 mg/kg:n neljän päivän ajan annetun annoksen teho sikojen hengitystieinfektioiden hoidossa on osoitettu.

CVMP hyväksyy, että lisäkenttätutkimuksia ei tarvita tehon osoittamiseksi muita organismeja vastaan, joiden MIC-tasot ovat vastaavat kuin *A. pleuropneumonia* -bakteerin, kun hoito kohdistetaan sikojen hengitystieinfektioihin. Valmisteen käyttöä varten tarvitaan kuitenkin vahvistus tietyn infektion olemassaolosta sekä vahvistus bakteriologisesta hoidosta.

Alankomaissa, Itävallassa ja Puolassa valmisteyhteenvedossa Methoxasol-T:n käyttöaiheisiin sisältyvät myös urogenitaaliset, gastrointestinaaliset ja ihon infektiot. CVMP katsoo, ettei näitä käyttöaiheita tukevia tietoja ole toimitettu.

Niiden MIC-arvoja koskevien lisätietojen perusteella, jotka on saatu eri julkaisuista (mukaan luettuina kaksi vuonna 2004 julkaistua asiakirjaa, joissa osoitettiin useiden Tanskasta saatujen sikojen hengitystienäytteistä peräisin olevien isolaattien herkkyys) sekä BVL:n resistenssiä koskevasta valvonnasta Saksassa vuonna 2006, CVMP hyväksyy ehdotetun muutoksen seuraavaan käyttöaiheeseen:

Sika: Trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkän *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito ja ennaltaehkäisy, kun tauti on diagnosoitu sikalassa. Resistenssi tehostetuille sulfonamideille saattaa vaihdella. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää tilan sairastuneista eläimistä tai tilan äskettäisestä edellisestä tautitapauksesta saatujen mikro-organismien viljelmän ja herkkyyden perusteella.

1.4. Teho broilereilla

CVMP on arvioinut kokeellisen tutkimuksen, joka koski Methoxasol-T:n kliinistä tehoa *E. coli* -bakteerin aiheuttaman hengitystieinfektion hoidossa kanoilla, sekä myyntiluvan haltijan toimittamat bibliografiset tiedot ja lääkevalvontatiedot.

Siipikarjaa kohde-eläinlajina koskevasta hyöty-riskisuhteesta CVMP päätti seuraavaa:

- siitä huolimatta, että täydellisiä tietoja kliinisestä kenttätutkimuksesta valmisteen suositusannoksella ei ole toimitettu, hyöty-riskisuhde on suotuisa, kun huomioon otetaan esikliiniset tutkimukset, keinotekoinen infektio malli, aiempi käyttö ja muut käyttöön liittyvät toimitetut tiedot, ehdotetussa valmisteyhteenvedossa nyt olevat riskinhallintaohjeet sekä käyttöaiheiden rajoitus
- muita vaikuttavia aineita kuin fluorokinoloneja sisältävien hyväksytyjen eläinlääkevalmisteiden saatavuuden voidaan katsoa olevan epäsuora hyöty, joka ei kuulu suoraan tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin (koska jokaisen valmisteen teho on osoitettava erikseen)
- valmisteyhteenvedossa ehdotetut käyttöolosuhteet sulkevat pois munivat linnut ja rajoittavat valmisteen käyttöä taudille altistuneilta tiloilta saatujen mikro-organismien viljelmien ja herkkyykskoekoiden perusteella.

CVMP hyväksyy käyttöaiheen ehdotetun muutoksen:

Broilerit: trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkän *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito ja ennaltaehkäisy, kun tauti on diagnosoitu kanalassa.

Resistenssi tehostetuille sulfonamideille saattaa vaihdella. Tämän vuoksi valmistetta tulee käyttää tilan sairastuneista eläimistä tai tilan äskettäisestä edellisestä tautitapauksesta saatujen mikro-organismien viljelmän ja herkkyyden perusteella.

1.5. Kestoaika

Myyntiluvan haltija toimitti tiedot kolmesta kestoaikaa ja kestoaikaa pakkauksen avaamisen jälkeen koskeneesta tutkimuksesta. Näiden tutkimusten perusteella Methoxasol-T:lle esitetään 36 kuukauden kestoaikaa. Jäädystutkimuksia ei ole tehty. Tämän vuoksi valmisteyhteenvedossa on oltava huomautus: Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiin valmisteen stabiiliuden osoitettiin olevan hyväksyttävä 15 kuukauden säilytyksen jälkeen 25 °C:ssa suhteellisen kosteuden ollessa 60 % sekä 12 kuukautta avaamisen jälkeen.

24 tunnin kestoaika pakkauksen avaamisen jälkeen on osoitettu Methoxosol-T-valmisteen tiivisteille ja hoitoliuoksille.

1.6. Valmisteyhteenvedon yhtenäistäminen

Myyntiluvan haltija on ehdottanut uutta yhtenäistettyä valmisteyhteenvedoa.

CVMP hyväksyy tämän esityksen, koska käyttöaiheet on rajoitettu hengitystieinfektioihin sekä sioilla että broilereilla.

CVMP hyväksyy myös annoksen, sillä se vastaa kokeellisissa tutkimuksissa ja kenttätutkimuksissa käytettyjä annoksia.

Methoxasol-T:n varoaika vaihteli EU-maiden välillä. Se oli 3–5 päivää sioilla ja 6–10 päivää kanoilla, jotka eivät munineet. Myyntiluvan haltija ehdotti 5 päivän varoaikaa sioille ja 6 päivän varoaikaa broilereille. Jäännöstutkimuksen perusteella suositeltiin sioille varoajaksi kolmea päivää. Tilastomenetelmiä ei käytetty, koska sekä TMP- että SMX-pitoisuus lihaksessa, maksassa, munuaisissa sekä rasva- ja ihokudoksessa oli kvantitointirajan alapuolella ensimmäisen näytteenottopisteen jälkeen 2 päivää Methoxasol- T -lääkityksen lopettamisen jälkeen. Näin ollen 5 päivän varoaika vaikuttaa olevan hyväksyttävä sioille.

Eräässä vanhassa broilereita koskeneessa tutkimuksessa, jossa käytettiin annosta 38,5 mg/kg, ihosta ja plasmasta poistumisen mittaukset osoittivat jäämän olevan alle MRL-tason 4 päivän kuluessa. Broilereille tehtiin jäämäpitoisuuden alenemista koskeva tutkimus, kun Methoxasol-T -valmistetta oli käytetty viiden päivän ajan annoksella 70 mg/kg päivässä. Jäämäpitoisuudet alenivat nopeasti. Tiedot osoittavat, että iho oli markkerikudos ja sulfametoksatsoli oli markkerijäämä. Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin jäämäpitoisuudet olivat kahden päivän kuluessa hoidon jälkeen alle MRL-tason kaikissa elintarvikkeeksi käytettävissä kudoksissa ihoa lukuun ottamatta. Farmakokinetiikkaa koskenut hyvän laboratoriokäytännön tutkimus tehtiin lääkityksestä, jossa trimetopriimia tai sulfametoksatsolia annettiin 35 mg/kg päivässä veteen liuotettuna. Sekä trimetopriimi että sulfametoksatsoli poistuu broilereilla plasmasta nopeammin kuin sioilla (TMP:n puoliintumisaika $t_{1/2}$: < 1 tuntia broilereilla vs. 2,5 tuntia sioilla, ja SMX:n puoliintumisaika $t_{1/2}$: 1,7 tuntia broilereilla vs. 2,3 tuntia sioilla). Minkään yhdisteen kudoksiin kertyminen ei ole merkittävää. Tämän vuoksi oletetaan, että broilereilla kudoksista poistuminen on yhtä nopeaa kuin sioilla. Tämän vuoksi ehdotettu kuuden päivän varoaika broilereilla on turvallinen.

CVMP suosittelee seuraavia myyntiluvan haltijan ehdottamia muutoksia valmisteyhteenvedoon:

4.3 Vasta-aiheet

Tämä kohta on tarkoitettu ainoastaan hoidettavien eläinten turvallisuuteen liittyville vasta-aiheille. Valmisteyhteenvedon ohjeissa mainitaan seuraavaa: "Tämän kohdan aihe ovat tilanteet, joissa eläinlääkevalmistetta turvallisuussyiden ja tiettyjen olosuhteiden vuoksi ei saa käyttää kohde-eläinlajilla, ts. absoluuttiset vasta-aiheet." Munivia lintuja koskeva vasta-aihe tulee poistaa.

4.11 Varoaika

Lause "Käyttö ei sallittua muniville linnuille..." on muutettava muotoon "Ei saa käyttää munivilla linnuilla..." valmisteyhteenvedo-ohjeen mukaisesti.

5.1: MIC-tietojen poistaminen

5.2: TMP:n ja SMX:n proteiiniin sitoutuminen ei ole merkittävää (TMP 50, SMX 60), mutta myyntiluvan haltijan ehdotus voidaan hyväksyä.

3. Johtopäätös

Lausuntopyynnön perusteita ja myyntiluvan haltijan toimittamia vastauksia harkittuaan lääkevalmistekomitea päätti, että valmisteen hyöty-riskisuhde on suotuisa sekä sioilla että broilereilla edellyttäen, että valmisteyhteenvetoja ja tuotetietoja muutetaan suosituksen mukaisesti.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO JA SISÄPAKKAUS

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methoxasol-T, oraaliliuos sioille ja broilereille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttavat aineet:

1 ml liuosta sisältää: 20,0 mg trimetopriimia
100,0 mg sulfametoksatsolia

Apuaineet:

N-metyylipyrrolidoni

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas ja keltainen

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Sika ja kana (broilerit).

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Siat: Hengitystieinfektioiden hoitoon ja ennaltaehkäisyyn tiloilla, joilla aiheuttajaksi on todettu trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkkä *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Broilerit: Hengitystieinfektioiden hoitoon ja ennaltaehkäisyyn tiloilla, joilla aiheuttajaksi on todettu trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkkä *Escherichia coli*.

Resistenssi potentoiduille sulfonamideille voi vaihdella. Siksi päätös valmisteiden käytöstä tulee perustua eläinyksikön sairailta eläimiltä eristettyjen mikrobien viljelyyn ja herkkyysmäärittämiseen tai eläinyksiköstä saatuihin aikaisempiin kokemuksiin.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on vakava maksa- tai munuaissairaus, oliguria tai anuria.

Ei saa käyttää eläimillä, joiden hematopoieettinen järjestelmä on heikentynyt.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Broilereiden vedensaanti on tarkistettava säännöllisin väliajoin.

Vakavasti sairastuneiden eläinten ruokahalu voi heikentyä ja vedenjuonti vähentyä. Juomaveden lääkepitoisuutta on muutettava tarvittaessa, jotta varmistetaan, että eläimet saavat suositellun annoksen. Toisaalta jos juomaveden lääkepitoisuutta lisätään liikaa, se voi huonontaa veden makua ja vähentää eläinten juomista edelleen. Siksi erityisesti broilereiden vedensaantia on seurattava.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Koska trimetopriimi-sulfametoksatsolille resistenttien bakteerien esiintymisessä voi olla vaihteluja (aika, maantieteellinen sijainti), suositellaan bakteerinäytteen ottoa ja herkkyysmäärityksen tekoa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Valmistettaessa ja annettaessa lääkettä sisältävää juomavettä, on vältettävä lääkkeen joutumista iholle. Valmistetta käsiteltäessä on käytettävä läpäisemättömiä käsiaineita, esim. kumi- tai lateksikäsiaineita. Henkilöiden, jotka ovat allergisia trimetopriimille tai sulfonamiideille, tulee käsitellä valmistetta erityisen huolellisesti. Jos valmistetta joutuu silmiin, silmät on huuhdeltava runsaalla puhtaalla vedellä. Jos ilmenee ärsytystä, on otettava yhteyttä lääkäriin. Jos valmistetta niellään vahingossa, on otettava yhteyttä lääkäriin. Kädet ja ihoalue, jolle valmistetta on läikkynyt, on pestävä välittömästi valmisteen käsittelyn jälkeen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Kanojen vedenjuonti saattaa joskus vähentyä. Yliherkkysoireita voi esiintyä harvoissa tapauksissa.

4.7 Käyttö tiineyden, laktaation ja muninnan aikana

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden, laktaation tai muninnan aikana ei ole selvitetty.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

4.9 Annostus ja antotapa

Methoxasol-T on tarkoitettu annettavaksi suun kautta juomavedessä.

Siat: 25 mg painokiloa kohti, mikä vastaa noin 1 litraa valmistetta 500 litrassa juomavettä 3-4 päivän ajan.

Broilerit: 33 mg painokiloa kohti, mikä vastaa noin 1 litraa valmistetta 750 litrassa juomavettä 3-4 päivän ajan.

Eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta varmistetaan oikea annostus ja vältetään aliannostus. Se, kuinka paljon eläin juo lääkettä sisältävää vettä, riippuu eläimen kliinisestä tilasta. Methoxasol-T -valmisteen määrää vedessä on säädettävä tarvittaessa.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Siat sietävät hyvin 2,5-kertaista yliannostusta.

Kanoilla ei esiinny akuuttia yliannostusta, sillä linnut eivät juo mielellään suuren lääkepitoisuuden juomavettä (liian kitkerää, jos lisätään yli 2 litraa Methoxasol-T-valmistetta 1000 litraan vettä).

Krooninen yliannos johtaa kanoilla huomattavasti alentuneeseen veden- ja rehunkulutukseen sekä kasvun hidastumiseen.

4.11 Varo aika

Siat: 5 vuorokautta

Broilerikanat: 6 vuorokautta

Valmistetta ei ole hyväksytty käyttäväksi muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeiksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Trimetopriimi on diaminopyrimidiini, joka on synteettinen foolihapon antagonistti. Sulfametoksatsoli on sulfonamideihin kuuluva laajakirjoinen mikrobilääkeaine.

ATCvet-koodi (vaikuttavien aineiden yhdistelmä): QJ01E W

5.1 Farmakodynamiikka

Trimetopriimi on *in vitro* yleensä bakteriostaattinen ja sillä on laajakirjoinen vaikutus sekä grampositiivisiin että gramnegatiivisiin bakteereihin. Synergistinen ja bakterisidinen vaikutus saadaan aikaan yhdistämällä trimetopriimi sulfametoksatsoliin, sillä nämä aineet estävät tetrahydrofoolihapposynteesin peräkkäisiä vaiheita. Tetrahydrofoolihappo on tärkeä metabolinen kofaktori puriinin ja siten myös bakteerin DNA-synteesissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettuna molemmat vaikuttavat aineet imeytyvät nopeasti suolistosta. Sioilla sulfametoksatsolin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) on noin 6,2 µg/g ja trimetopriimin 0,29 µg/g. Kanoilla sulfametoksatsolin C_{max} on noin 9,0 µg/g ja trimetopriimin 0,12 µg/g.

Korkeita trimetopriimipitoisuuksia löytyy munuaisista, maksasta ja keuhkoista. Kudosten sulfametoksatsolipitoisuudet ovat munuaisia lukuun ottamatta plasman pitoisuuksia alempia. Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin sitoutuminen proteiineihin ei ole erityisen voimakasta. Lääkeaineet eritetään pääasiassa munuaisten kautta (sekä aktiivisesti että passiivisesti), mutta osa eliminoituu myös ulosteiden mukana. Eliminaatio on suhteellisen nopeaa sekä kanoilla että sioilla. Kanoilla trimetopriimin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on alle yksi tunti ja sulfametoksatsolin noin 1,5 tuntia. Sioilla molempien vaikuttavien aineiden eliminaation puoliintumisaika on noin 2,5 tuntia. Trimetopriimia, sulfametoksatsolia ja niiden aineenvaihduntatuotteita ei enää havaita virtsassa ja ulosteissa 48 tunnin päästä viimeisestä lääkityksestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi
N-metyylipyrrolidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Juomaveden pH-arvo vaikuttaa Methoxasol-T -valmisteen liukenevuuteen ja stabiiliuteen vedessä. Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta
Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 12 kuukautta.
Ohjeiden mukaan laimennetun tai käyttökuntoon saatetun valmisteen kesto aika: 24 tuntia

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

HDPE-pullo/-tölkki: 1000 ml/5000 ml.

1000 ml:n pullo, jossa on turvasinetöity LDPE-kierrekorkki.

5000 ml:n tölkki, jossa on turvasinetöity HDPE-kierrekorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eurovet Animal Health B.V.

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

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

MYyntiä, toimittamista ja/tai käyttöä koskeva kieltö

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUS

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Methoxasol-T, oraaliliuos sioille ja broilereille

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET

Vaikuttavat aineet:

1 ml liuosta sisältää: 20,0 mg trimetopriimia
100,0 mg sulfametoksatsolia

Apuaineet:

N-metyylipyrrolidoni

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

4. PAKKAUSKOKO

HDPE-pullo/-tölkki: 1000 ml/5000 ml.
1000 ml:n pullo, jossa on turvasinetöity LDPE-kierrekorkki.
5000 ml:n tölkki, jossa on turvasinetöity HDPE-kierrekorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika ja kana (broilerit)

6. KÄYTTÖAIHEET

Siat: Hengitystieinfektioiden hoitoon ja ennaltaehkäisyyn tiloilla, joilla aiheuttajaksi on todettu trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkkä *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Broilerit: Hengitystieinfektioiden hoitoon ja ennaltaehkäisyyn tiloilla, joilla aiheuttajaksi on todettu trimetopriimille ja sulfametoksatsolille herkkä *Escherichia coli*

Resistenssi potentoiduille sulfonamideille voi vaihdella. Siksi päätös valmisteiden käytöstä tulee perustua eläinyksikön sairailta eläimiltä eristettyjen mikrobien viljelyyn ja herkkyysmäärittelyyn tai eläinyksiköstä saatuihin aikaisempiin kokemuksiin.

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Methoxasol-T on tarkoitettu annettavaksi suun kautta juomavedessä.

Siat: 25 mg painokiloa kohti, mikä vastaa noin 1 litraa valmistetta 500 litrassa juomavettä 3-4 päivän ajan.

Broilerit: 33 mg painokiloa kohti, mikä vastaa noin 1 litraa valmistetta 750 litrassa juomavettä 3-4 päivän ajan.

Eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta varmistetaan oikea annostus ja vältetään aliannostus. Se, kuinka paljon eläin juo lääkettä sisältävää vettä, riippuu eläimen kliinisestä tilasta. Methoxasol-T -valmisteen määrää vedessä on säädettävä tarvittaessa, jotta voidaan varmistaa oikea annostus.

8. VAROAIKA

Siat: 5 vuorokautta

Broilerit: 6 vuorokautta

Valmistetta ei ole hyväksytty käyttäväksi muniville linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeiksi.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on vakava maksa- tai munuaissairaus, oliguria (vähentynyt virtsaneritys) tai anuria (virtsaamattomuus).

Ei saa käyttää eläimillä, joiden vertamuodostavan järjestelmän toiminta on heikentynyt.

Yliherkkysoireita voi esiintyä harvoissa tapauksissa.

Broilereiden vedensaanti on tarkistettava säännöllisin väliajoin.

Vakavasti sairastuneiden eläinten ruokahalu voi heikentyä ja vedenjuonti vähentyä. Juomaveden lääkepitoisuutta on muutettava tarvittaessa, jotta voidaan varmistetaan, että eläimet saavat suositellun annoksen. Toisaalta jos juomaveden lääkepitoisuutta lisätään liikaa, se voi huonontaa veden makua ja vähentää eläinten juomista edelleen. Siksi erityisesti broilereiden vedensaantia on seurattava.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Koska trimetopriimi-sulfametoksatsolille resistenttien bakteerien esiintymisessä voi olla vaihteluja (aika, maantieteellinen sijainti), suositellaan bakteerinäytteen ottoa ja herkkyysmäärityksen tekoa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Valmistettaessa ja annettaessa lääkettä sisältävää juomavettä, on vältettävä lääkkeen joutumista iholle. Valmistetta käsiteltäessä on käytettävä läpäisemättömiä käsineitä, esim. kumi- tai lateksikäsineitä. Henkilöiden, jotka ovat allergisia trimetopriimille tai sulfonamiideille, tulee käsitellä valmistetta erityisen huolellisesti. Jos valmistetta joutuu silmiin, silmät on huuhdeltava runsaalla puhtaalla vedellä. Jos ilmenee ärsytystä, on otettava yhteyttä lääkäriin. Jos valmistetta niellään vahingossa, on otettava yhteyttä lääkäriin. Kädet ja ihoalue, jolle valmistetta on läikkynyt, on pestävä välittömästi valmisteen käsittelyn jälkeen.

Käyttö tiineyden ja laktaation aikana

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden tai laktaation aikana ei ole selvitetty.

Yhteisvaikutukset

Ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

Yliannostus

Siat sietävät hyvin 2,5-kertaista yliannostusta.

Kanoilla ei esiinny akuuttia yliannostusta, sillä linnut eivät juo mielellään suuren lääkepitoisuuden juomavettä (liian kitkerää, jos lisätään yli 2 litraa Methoxasol-T -valmistetta 1000 litraan vettä).

Yliannos johtaa kanoilla huomattavasti alentuneeseen veden- ja rehunkulutukseen sekä kasvun hidastumiseen.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Ei saa jäätyä.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Lääkkeitä ei saa hävittää jäteveden tai talousjätteen mukana.
Kysy eläinlääkärisi neuvoa tarpeettomiksi käyneiden lääkeaineiden hävittämisestä. Nämä toimet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, jos tarpeen

Eläimille. Vain eläinlääkärin määräyksestä.

14. MERKINTÄ "EI LASTEN ULOTTUVILLE EIKÄ NÄKYVILLE."

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

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

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT**17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot