

**DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, ŽIVALSKIH VRST,  
POTI UPORABE ZDRAVILA IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA  
PROMET/PREDLAGATELJEV**

Država članica	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Indikacija	Priporočeni odmerek Pogostost in pot uporabe zdravila
Nizozemska	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nizozemska	Methoxasol-T	Raztopina za peroralno dajanje	Trimetoprim 20 mg/ml Sulfametoksazol 100 mg/ml N-Metil-2-pirolidon	Prašiči: Vnetja bronhijev, ki jih povzroča <i>Pasteurella multocida</i> . Črevesna vnetja, ki jih povzročata <i>Escherichia coli</i> in <i>Salmonella spp.</i> Urogenitalna vnetja, ki jih povzroča <i>Escherichia coli</i> Kokoši nenesnice: Vnetja bronhijev, ki jih povzročajo <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> in <i>Pasteurella spp</i>	Peroralno, s pitno vodo Prašiči: 2,5-5 mg trimetoprima in 12,5-25 mg sulfametoksazola na kg telesne mase na dan, 3-5 dni Kokoši: 5-12 mg trimetoprima in 25-58 mg sulfametoksazola na kg telesne mase na dan, 3-5 dni
Nemčija	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nizozemska	Methoxasol-T	Kot za Nizozemsko	Kot za Nizozemsko	Terapevtsko zdravljenje vnetij, ki jih povzročajo na trimetoprim in sulfametoksazol občutljive bakterije  Prašiči: <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>  Kokoši za prehrano: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>E. coli</i> .	Peroralno, s pitno vodo  Metoksazol-T se daje dnevno s pitno vodo 3-4 dni Prašiči: 20,8 mg sulfametoksazola + 4,2 mg trimetoprima na kg telesne mase na dan, 3-4 dni. Kokoši za prehrano: 27,5 mg sulfametoksazola + 5,5 mg trimetoprima na kg telesne mase na dan, 3-4 dni.

Država članica	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Indikacija	Priporočeni odmerek Pogostost in pot uporabe zdravila
Avstrija	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nizozemska	Methoxasol – Lösung für Schweine und Hühner	Kot za Nizozemsko	Kot za Nizozemsko	Za zdravljenje vnetij dihalnih poti, urogenitalnih, gastrointestinalnih in kožnih vnetij, ki jih pri prašičih in perutnini (kokoši za prehrano) povzročajo na trimetoprim in sulfametoksazol občutljivi patogeni.	Kot za Nemčijo
Poljska	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nizozemska	Methoxasol	Kot za Nizozemsko	Kot za Nizozemsko	Za zdravljenje vnetij, ki jih povzročajo na kombinacijo trimetoprima in sulfametoksazola občutljivi organizmi. Prašiči: Vnetja dihalnih poti, ki jih povzročata <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> . Vnetja prebavnega sistema, ki ga povzročata <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> Vnetja urinarnega sistema, ki ga povzroča <i>Escherichia coli</i> . Kokoši: Vnetja dihalnih poti, ki jih povzročajo <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Pasteurella multocida</i> . Vnetja prebavnega sistema, ki ga povzroča <i>Salmonella spp.</i> <i>Polyarthritis</i> , ki ga povzroča občutljiva <i>Escherichia coli</i> .	Peroralno, s pitno vodo Prašiči: 24 mg/kg telesne mase, kar je enako 1 litru zdravila v 500 l pitne vode, 3-4 dni Kokoši: 33 mg/kg telesne mase, kar je enako 1 litru zdravila v 750 l pitne vode, 3-4 dni

Država članica	Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Indikacija	Priporočeni odmerek Pogostost in pot uporabe zdravila
Madžarska in Litva	Eurovet Animal Health Handelsweg 25 P.O. Box 179 5530 AD Bladel Nizozemska	Methoxasol	Kot za Nizozemsko	Kot za Nizozemsko	Za zdravljenje vnetnih obolenj dihalnega sistema pri prašičih in kokoših nenesnicah, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na sulfa-Metoksazol in trimetoprim (npr. porcine <i>A. pleuropneumoniae</i> in gallinaceous <i>E.coli</i> ) ter za profilaktično uporabo.	Peroralno, s pitno vodo  Prašiči: 24 mg mešanice zdravilne učinkovine na kg telesne mase ali 200 ml zdravila na 1000 kg telesne mase na dan. Perutnina: 33 mg mešanice zdravilne učinkovine na kg telesne mase ali 275 ml zdravila na 1000 kg telesne mase na dan.

**DODATEK II**  
**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI**

# ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

## 1. Uvod in obrazložitev

Zdravilo Methoxasol-T je bilo odobreno na podlagi nacionalnega postopka na Nizozemskem leta 1999, vendar pa je bilo v Nemčiji dovoljenje za promet leta 2001 zavrnjeno. Nemčija je menila, da učinkovitost zdravila Methoxasol-T, predlagana v vlogi prijavitelja, ni ustrezno utemeljena, zato lahko predstavlja morebitno resno tveganje za ciljne živali. Glede na to, da je zdravilo Methoxasol-T odobreno tudi v Avstriji, na Poljskem, Madžarskem in v Litvi, so bila tudi ta dovoljenja za promet vključena v predmet postopka. Nobena država članica razen Nemčije ni poročala o zavrnitvi dovoljenja za promet.

## 2. Razprava

### 1.1. Vprašanja, zastavljena imetniku dovoljenja za promet z zdravilom

1. Predloži naj dokumentacijo, ki jo je poslal ob vlogi za izdajo dovoljenja za promet, za vsako izmed zgoraj imenovanih držav članic (vključno z Nemčijo) in, če je smiselno, za vsako drugo državo članico ali državo Evropskega gospodarskega prostora (EGP), in sicer:
  - a. Del I Povzetek dokumentacije, vključno s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ekspertnimi poročili ter količinsko in kakovostno sestavo zdravila;
  - b. Del IV Predklinične in klinične informacije.V angleščini je treba predložiti čim več dokumentov oz. vsaj Povzetke glavnih značilnosti zdravila.
2. Predloži naj informacije o morebitnih dopolnitvah, črtanjih ali spremembah informacij, zahtevanih pod točko 1, po začetni vlogi.
3. Podrobneje naj predstavi razlike med dokumentacijami glede informacij, zahtevanih pod točko 1 in 2.
4. Utemelji naj skladnost dokumentacije, kot obstaja v posamezni državi članici ali državi EGP, z zahtevami iz Priloge I Direktive 2001/82/ES, z vsemi spremembami.
5. Preuči naj zlasti vprašanja, na katere se sklicuje Priloga obvestila o napotitvi s strani Nemčije glede razlogov za zavrnitev odobritve.
6. S pomočjo terenskih podatkov naj utemelji uporabo zdravila in ustreznost priporočenega odmerka za vsako izmed zahtevanih indikacij pri prašičih, razen za zdravljenje in preprečevanje boleznih dihal pri prašičih, povezanih z *A. pleuropneumoniae*, občutljivo na trimetoprim in sulfametoksazol.
7. S pomočjo terenskih podatkov naj utemelji uporabo zdravila in ustreznost priporočenega odmerka za vsako izmed zahtevanih indikacij pri perutnini. Potreben je komentar trenutne uporabe zdravila pri perutnini in zlasti komentar odmerka, ki so ga uporabljali ali predpisovali veterinarji v praksi.
8. Predlaga in s podatki utemelji naj ustrezen rok uporabnosti zdravila, vključno z rokom uporabnosti po odprtju zdravila, kjer je smiselno.
9. Predlaga in utemelji naj usklajeno besedilo Povzetka glavnih značilnosti zdravila, vključno z odmerjanjem in potjo uporabe ter karenci pri prašičih in perutnini.

### 1.2. Razlike med dokumentacijami

Dokumentacija, ki je bila predložena Nizozemski, je bila zgolj bibliografska. Dokumentacija, poslana Nemčiji skupaj z odgovori na seznam vprašanj, je bila skoraj identična dokumentaciji, ki je bila poslana Poljski, Madžarski in Litvi, le da je obsegala dodatne eksperimentalne klinične študije. Avstrija je prejela dokumentacijo, podobno izvirniku, ki je bil poslan Nemčiji.

Povzamemo lahko, da so bile dokumentacije, na podlagi katerih so države članice sprejele odločitve, večinoma podobne, a ne identične. Fizično je zdravilo, izdelano za prodajo na različnih trgih, povsem enako.

### 1.3. Učinkovitost pri prašičih

CVMP je ocenil pilotno študijo, glavno eksperimentalno študijo, 2 poročili o terenskih preskušanjih ter druge podatke o učinkovitosti, farmakokinetiki in toleranci, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

CVMP se strinja, da je bila zahtevana učinkovitost pri odmerku 25 mg/kg v trajanju 4 dni za zdravljenje okužb dihal pri prašičih dokazana.

CVMP se strinja, da dokler je namen zdravljenja zdraviti okužbe dihal pri prašičih, izvajanje dodatnih terenskih študij, ki bi dokazovale učinkovitost proti drugim organizmom s podobnimi vrednostmi MIK kot *A. pleuropneumonia*, ni potrebno. Vendar pa je za uporabo zdravila potrebna potrditev prisotnosti specifične okužbe in potrditev bakteriološkega zdravljenja.

Z ozirom na to, da Povzetki glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Methoxasol-T na Nizozemskem, v Avstriji in na Poljskem vključujejo indikacije, ki obsegajo urogenitalne, gastrointestinalne in kožne okužbe, CVMP ugotavlja, da niso bili predloženi nikakršni podatki, ki bi te trditve podprli.

CVMP lahko na podlagi nadaljnjih dodatnih podatkov o MIK iz različnih publikacij (vključno z dvema, leta 2004 objavljenima člankoma, ki prikazujeta občutljivost različnih izolatov iz vzorcev izdihanega zraka prašičev na Danskem) in rezultatov spremljanja odpornosti s strani BVL v Nemčiji leta 2006 sprejme predlagano revizijo indikacije:

Prašiči: Zdravljenje in preprečevanje okužb dihal, ki jih povzroča na trimetoprim in sulfametoksazol občutljiva bakterija *Actinobacillus pleuropneumoniae*, kadar je bila bolezen diagnosticirana v čredi. Odpornost na potencirane sulfonamide lahko variira. Iz tega razloga mora uporaba zdravila temeljiti na kulturi in občutljivosti mikroorganizmov iz obolelih živali na kmetiji ali nedavnih predhodnih izkušnjah na kmetiji.

### 1.4. Učinkovitost pri brojlerjih

CVMP je ocenil eksperimentalno študijo o klinični učinkovitosti zdravila Methoxasol-T pri zdravljenju okužbe dihal, ki jo povzroča *E. coli* pri piščancih, kakor tudi bibliografske in farmakovigilancijske podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Z vidika razmerja med koristmi in tveganji za ciljno vrsto perutnine CVMP ugotavlja, da

- je kljub dejstvu, da dokončna klinična terenska študija s priporočljivim odmerkom zdravila ni bila izvedena, razmerje med koristmi in tveganji ob upoštevanju predkliničnih študij, umetnega modela okužbe, zgodovine uporabe in drugih ustreznih predloženih informacij ter različnih ukrepov za obvladovanje tveganja, ki so zdaj navedeni v predlaganem Povzetku glavnih značilnosti zdravila in kažejo na dejstvo, da so indikacije za uporabo omejene, pozitivno;
- je razpoložljivost odobrenega veterinarskega zdravila, ki vsebuje zdravilne učinkovine, ki niso fluorokinoloni, mogoče šteti kot posredno korist, ki ni neposredno relevantna za predmet tega postopka napotitve (saj mora biti učinkovitost neodvisno dokazana za vsako zdravilo);
- pogoji uporabe, kot so predlagani v Povzetku glavnih značilnosti zdravila, izključujejo uporabo pri nesnicah in omejujejo uporabo zdravila na podlagi testa kulture in občutljivosti mikroorganizmov s kmetij z obolelimi živalmi.

CVMP lahko sprejme predlagano revizijo indikacije:

Brojlerji: Zdravljenje in preprečevanje okužb dihal, ki jih povzroča na trimetoprim in sulfametoksazol občutljiva bakterija *Escherichia coli*, kadar je bila bolezen diagnosticirana v jati.

Odpornost na potencirane sulfonamide lahko variira. Iz tega razloga mora uporaba zdravila temeljiti na kulturi in občutljivosti mikroorganizmov iz obolelih živali na kmetiji ali nedavnih predhodnih izkušnjah na kmetiji.

### 1.5. Rok uporabnosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil 3 študije v zvezi z rokom uporabnosti in rokom uporabnosti po odprtju zdravila. Na podlagi teh študij se za zdravilo Methoxasol-T uveljavlja rok uporabnosti 36 mesecev. Ker študije zamrzovanja niso bile izvedene, mora Povzetek glavnih značilnosti zdravila vsebovati opozorilo: Ne zamrzujte.

Rezultati preizkušanja stabilnosti po odprtju izdelka po 15 mesecih shranjevanja pri 25 °C/60 % relativne vlažnosti in po 12 mesecih po odprtju izdelka so pokazali sprejemljivo stabilnost.

Nenazadnje je bil dokazan tudi 24-urni rok uporabnosti po odprtju za koncentrirane in terapevtske raztopine zdravila Methoxasol-T.

### 1.6. Usklajevanje Povzetka glavnih značilnosti zdravila

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal nov harmonizirani Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Če so indikacije pri prašičih in brojlerjih omejene na okužbe dihal, lahko CVMP sprejme ta zahtevek.

CVMP lahko sprejme tudi odmerjanje, saj je to skladno z odmerki, uporabljenimi v eksperimentalnih in terenskih študijah.

Karenca za zdravilo Methoxasol-T se je med državami EU razlikovala, pri prašičih je znašala 3-5 dni, pri kokoših, ki niso nesnice, pa 6-10 dni. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal karenco 5 dni pri prašičih in 6 dni pri brojlerjih. Na podlagi študije ostankov pri prašičih je bila priporočena karenca 3 dni. Uporabljen ni bil noben statistični pristop, saj sta bili koncentraciji tako trimetoprima (TMP) kot sulfametoksazola (SMX) v mišicah, jetrih, ledvicah in maščobi + koži ob prvem vzorčenju 2 dni po prenehanju zdravljenja z zdravilom Methoxasol-T pod mejo določljivosti. Iz tega sledi, da je pri prašičih karenca 5 dni sprejemljiva.

V starejši študiji brojlerjev, ki so prejeli odmerek 38,5 mg/kg telesne mase, je bilo na podlagi izločanja iz kože in plazme dokazano, da so bili ostanki po 4 dneh pod mejno vrednostjo ostankov. Študijo izločanja ostankov pri brojlerjih so izvedli po prenehanju uporabe zdravila Methoxasol-T v odmerku 70 mg/kg/dan 5 dni. Ostanki so se hitro izločili. Iz podatkov je razvidno, da je bila koža ciljno tkivo, sulfametoksazol pa označevalec ostankov. Dva dni po prenehanju zdravljenja sta bili koncentraciji ostankov trimetoprima in sulfametoksazola pod mejno vrednostjo ostankov v vseh užitnih tkivih, razen v koži. Izvedena je bila študija dobre laboratorijske prakse glede farmakokinetike po dajanju vodne raztopine zdravila (medicirane vode) v odmerku 35 mg TMP/SMX na kg na dan. Izločanje TMP in sulfametoksazola iz plazme je bilo pri brojlerjih hitrejše kot pri prašičih (TMP  $t_{1/2}$ : <1 ura pri brojlerjih v primerjavi z 2,5 ure pri prašičih; SMX  $t_{1/2}$ : 1,7 ure pri brojlerjih v primerjavi z 2,3 ure pri prašičih). Ker se nobena izmed teh dveh spojin ne kopiči v velikih količinah v tkivu, je za pričakovati, da je izločanje iz tkiv brojlerjev enako hitro kot izločanje pri prašičih. Posledično je predlagana karenca 6 dni pri brojlerjih dovolj varna.

CVMP priporoča naslednje spremembe Povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

#### 4.3 Kontraindikacije

To poglavje je namenjeno izključno za kontraindikacije, ki so povezane z varnostjo zdravljenih živali. Smernica za Povzetek glavnih značilnosti zdravila navaja: „To poglavje obravnava situacije, ki izhajajo iz okoliščin, v katerih se veterinarska zdravila zaradi varnosti uporabe pri ciljnih živalih, tj. zaradi absolutnih kontraindikacij, ne smejo uporabljati.“ Kontraindikacijo za nesnice je treba črtati.

#### 4.11 Karenca

Stavek „Ni dovoljeno za uporabo pri nesnicah...“ je treba v skladu s smernico za Povzetek glavnih značilnosti zdravila spremeniti v „Ni odobreno za uporabo pri nesnicah...“.



5.1: Črtanje podatkov o MIK

5.2: stopnja vezave TMP in SMX na beljakovine ni visoka (TMP 50, SMX 60), vendar pa je splošni predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom mogoče sprejeti.

### **3. Zaključek**

CVMP je po pregledu podlage za napotitev in odgovorov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo pri uporabi pri prašičih in brojlerjih pozitivno, ob upoštevanju predlaganih sprememb Povzetka glavnih značilnosti zdravila in informacij o zdravilu.

### **DODATEK III**

#### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN STIČNA OVOJNINA**

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Methoxasol-T peroralna raztopina za prašiče in piščance.

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Zdravilne učinkovine:

Na ml raztopine

Trimetoprim	20,0 mg
Sulfametoksazol	100,0 mg

### Pomožne snovi:

*N*-metil-pirolidon

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za peroralno dajanje.

Bistra in rumena.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči in piščanci.

### 4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Prašiči: Zdravljenje in preprečevanje okužb dihal, ki jih povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*, dovzeten za trimetoprim in sulfametoksazol, kjer je dokazana bolezen v čredi.

Piščanci: Zdravljenje in preprečevanje okužb dihal, ki jih povzroča *Escherichia coli*, dovzeta za trimetoprim in sulfametoksazol, kjer je dokazana bolezen v jati.

Odpornost proti okrepljenim sulfonamidom se lahko razlikuje. Zato naj uporaba zdravila temelji na kulturah in občutljivosti mikroorganizmov iz obolelih primerov na kmetiji ali na nedavnih preteklih izkušnjah na kmetiji.

### 4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite pri živalih s hudo okvaro jeter ali ledvic, oligurijo ali anurijo.

Ne uporabite pri živalih z obolelim hematopoetskim sistemom.

### 4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Pri piščancih je treba redno preverjati vnos vode.

Hudo bolne živali imajo lahko manjši apetit in manj popijejo. Po potrebi je treba prilagoditi koncentracijo zdravila v pitni vodi, da zagotovimo zaužitje priporočenega odmerka. Če koncentracijo zdravila preveč povečamo, se bo vnos vode z zdravilom zmanjšal zaradi slabšega okusa. Zato moramo vnos vode spremljati, zlasti pri piščancih

## 4.5 Posebni previdnostni ukrepi

### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Zaradi verjetne variabilnosti (čas, geografske) pojavljanja odpornosti bakterij za trimetoprim/sulfametoksazol priporočamo bakteriološko vzorčenje in preiskave dovzetnosti.

### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Med pripravo in dajanjem vode z zdravilom se je treba ogibati stiku kože z zdravilom. Zato priporočamo pri dajanju zdravila uporabo neprepustnih rokavic, denimo, gumijastih ali iz lateksa. V primeru preobčutljivosti za trimetoprim ali sulfonamide je pri ravnanju z zdravilom ali njegovo raztopino potrebna posebna previdnost. V primeru stika z očmi, oko sperite z veliko čiste vode, in, če se pojavi draženje, nemudoma poiščite zdravniško pomoč. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom. Takoj po ravnanju z zdravilom si umijte roke in kontaminirano kožo.

## 4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Občasno se lahko pojavi zmanjšan vnos vode pri piščancih. Redko se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije.

## 4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Varnost zdravila v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti ni bila ugotovljena.

## 4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ne kombinirajte z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

## 4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Methoxasol-T je namenjen za peroralno dajanje s pitno vodo.

Prašiči: 25 mg/kg telesne mase, kar ustreza približno 1 litru zdravila v 500 L pitne vode, 3-4 dni.

Piščanci: 33 mg/kg telesne mase, kar ustreza približno 1 litru zdravila v 750 L pitne vode, 3-4 dni.

Za zagotovitev ustreznega odmerjanja moramo telesno maso določiti kar se da natančno, da se izognemo prenizkemu odmerjanju. Vnos vode, v kateri je zdravilo, je odvisen od kliničnega stanja živali. Da dosežemo pravilno odmerjanje, je treba koncentracijo Methoxasola-T ustrezno prilagoditi.

## 4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), če je potrebno

Prašiči 2 ½-kratno preveliko odmerjanje dobro prenesejo.

Pri piščancih se akutno preveliko odmerjanje ne pojavi, ker ptice ne bodo hotele piti premočno koncentrirane pitne vode (pregrenkega okusa, če je več kot 2 litra Methoxasola-T na 1000 litrov pitne vode). Kronično preveliko odmerjanje pri piščancih povzroči močno zmanjšan vnos vode in hrane ter zastoj v rasti.

## 4.11 Karenca

Prašiči: 5 dni

Piščanci: 6 dni

Ni odobreno za uporabo pri pticah v obdobju nesnosti, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Trimetoprim je diaminopirimidin, sintetični antagonist folne kisline. Sulfametoksazol je širokospektralni antibiotik iz skupine sulfonamidov.

Oznaka ATC vet (kombinacije): QJ01E W

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

In vitro je trimetoprim splošno bakteriostatičen in ima širok spekter delovanja proti gram-pozitivnim kot tudi proti gram-negativnim bakterijam. Če trimetoprim kombiniramo s sulfametoksazolom, se pojavi sinergistični in baktericidni učinek, saj trimetoprim in sulfametoksazol zavirata zaporedne korake v sintezi tetrahidrofolne kisline, esencialnega presnovnega kofaktorja v bakterijski sintezi purinov in, posledično, DNK.

## 5.2 Farmakokinetični podatki

Po peroralnem dajanju se obe zdravilni učinkovini iz črevesa hitro absorbirata.  $C_{max}$  sulfametoksazola pri prašičih je približno 6,2 µg/g.  $C_{max}$  trimetoprime je 0,29 µg/g.  $C_{max}$  sulfametoksazola pri piščancih je približno 9,0 µg/g, trimetoprime pa 0,12 µg/g.

Visoke koncentracije trimetoprime najdemo v ledvicah, jetrih in v pljučih. Z izjemo ledvic so koncentracije sulfametoksazola v tkivih značilno nižje kot v plazmi. Vezava TMP in SMX na beljakovine ni zelo visoka.

Zdravilo se primarno izloča prek ledvic (tako aktivno kot pasivno), eliminira pa se tudi z blatom. Eliminacija je razmeroma hitra tako pri perutnini kot pri prašičih. Plazemski eliminacijski razpolovni čas za trimetoprim pri perutnini je manj kot 1 uro in za sulfametoksazol približno 1,5 ure. Pri prašičih je eliminacijski razpolovni čas za obe snovi približno 2,5 uri. V roku 48 ur po zadnjem dajanju zdravila trimetoprim, sulfametoksazol in njuni presnovki v seču in blatu niso več zaznavni.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Propilen glikol,  
natrijev hidroksid,  
prečiščena voda,  
N-metilpirolidon.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Topnost in obstojnost Methoxasola-T v pitni vodi sta odvisni od pH. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

### 6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.  
Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine je 12 mesecev.  
Rok uporabnosti po razredčenju ali rekonstituciji v skladu z navodili: 24 ur.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo ne sme zmrzniti.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE steklenička / pločevinka: prostornina 1000 ml / 5000 ml.  
1000 ml steklenička je zaprta z navojnim pokrovčkom LDPE, z indikacijo predhodnega odprtja.  
5000 ml pločevinka je zaprta z navojnim pokrovčkom HDPE, z indikacijo predhodnega odprtja.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi**

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

08/2007

## **PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE**

Navedba ni smiselna.

## **STIČNA OVOJNINA**



## PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

### 1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Methoxasol-T, peroralna raztopina za prašiče in piščance.  
Trimetoprim in sulfametoksazol.

### 2. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SNOVI

#### Zdravilne učinkovine:

Na ml raztopine	Trimetoprim	20,0 mg
	Sulfametoksazol	100,0 mg

#### Pomožne snovi:

N-metilpirolidon

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna raztopina

### 4. VELIKOST PAKIRANJA

HDPE steklenička / pločevinka: prostornina 1000 ml / 5000 ml.  
1000 ml steklenička je zaprta z navojnim pokrovčkom LDPE, z indikacijo predhodnega odprtja.  
5000 ml pločevinka je zaprta z navojnim pokrovčkom HDPE, z indikacijo predhodnega odprtja.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

### 5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči in piščanci.

### 6. INDIKACIJA(E)

Prašiči: Zdravljenje in preprečevanje okužb dihal, ki jih povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*, dovzeten za trimetoprim in sulfametoksazol, kjer je dokazana bolezen v čredi.

Piščanci: Zdravljenje in preprečevanje okužb dihal, ki jih povzroča *Escherichia coli*, dovzeta za trimetoprim in sulfametoksazol, kjer je dokazana bolezen v jati.

Odpornost proti okrepljenim sulfonamidom se lahko razlikuje. Zato naj uporaba zdravila temelji na kulturah in občutljivosti mikroorganizmov iz obolelih primerov na kmetiji ali na nedavnih preteklih izkušnjah na kmetiji.

### 7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Methoxasol-T je namenjen za peroralno dajanje s pitno vodo.

Prašiči: 25 mg/kg telesne mase, kar ustreza približno 1 litru zdravila v 500 L pitne vode, 3-4 dni.

Piščanci: 33 mg/kg telesne mase, kar ustreza približno 1 litru zdravila v 750 L pitne vode, 3-4 dni.

Za zagotovitev ustreznega odmerjanja moramo telesno maso določiti kar se da natančno, da se izognemo prenizkemu odmerjanju. Vnos vode, v kateri je zdravilo, je odvisen od kliničnega stanja živali. Da dosežemo pravilno odmerjanje, je treba koncentracijo Methoxasola-T ustrezno prilagoditi.

## 8. KARENCA

Prašiči: 5 dni

Piščanci: 6 dni

Ni odobreno za uporabo pri pticah v obdobju nesnosti, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi.

## 9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Ne uporabite pri živalih s hudo okvaro jeter ali ledvic, oligurijo ali anurijo.

Ne uporabite pri živalih z obolelim hematopoetskim sistemom.

Redko se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije.

Pri piščancih je treba redno preverjati vnos vode.

Hudo bolne živali imajo lahko manjši apetit in manj popijejo. Po potrebi je treba prilagoditi koncentracijo zdravila v pitni vodi, da zagotovimo zaužitje priporočenega odmerka. Če koncentracijo zdravila preveč povečamo, se bo vnos vode z zdravilom zmanjšal zaradi slabšega okusa. Zato moramo vnos vode spremljati, zlasti pri piščancih.

### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Zaradi verjetne variabilnosti (čas, geografske) pojavljanja odpornosti bakterij za trimetoprim/sulfametoksazol priporočamo bakteriološko vzorčenje in preiskave dovzetnosti.

### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Med pripravo in dajanjem vode z zdravilom se je treba ogibati stiku kože z zdravilom. Zato priporočamo pri dajanju zdravila uporabo neprepustnih rokavic, denimo, gumijastih ali iz lateksa. V primeru preobčutljivosti za trimetoprim ali sulfonamide je pri ravnanju z zdravilom ali njegovo raztopino potrebna posebna previdnost. V primeru stika z očmi, oko sperite z veliko čiste vode, in, če se pojavi draženje, nemudoma poiščite zdravniško pomoč. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom. Takoj po ravnanju z zdravilom si umijte roke in kontaminirano kožo.

### Uporaba v obdobju brejosti in laktacije

Varnost zdravila v obdobju brejosti ali laktacije ni bila ugotovljena.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Ne kombinirajte z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

### Preveliko odmerjanje

Prašiči 2 ½-kratno preveliko odmerjanje dobro prenesjo.

Pri piščancih se akutno preveliko odmerjanje ne pojavi, ker ptice ne bodo hotele piti premočno koncentrirane pitne vode (pregrenkega okusa, če je več kot 2 litra Methoxasola-T na 1000 litrov pitne vode). Preveliko odmerjanje pri piščancih povzroči močno zmanjšan vnos vode in hrane ter zastoj v rasti.

## 10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte nedosegljivo otrokom.  
Zdravilo ne sme zmrzniti.

**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali v gospodinjske odpadke.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Zdravilo odstranite na okolju prijazen način.

**13. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI” IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, če je navedba smiselna**

Samo za živali. Oskrba le na podlagi veterinarskega recepta.

**14. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM ”**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROIZVODNJO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROSTITEV SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA**

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

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

**17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Lot